

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert

E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung:
Medikamentöse Therapie

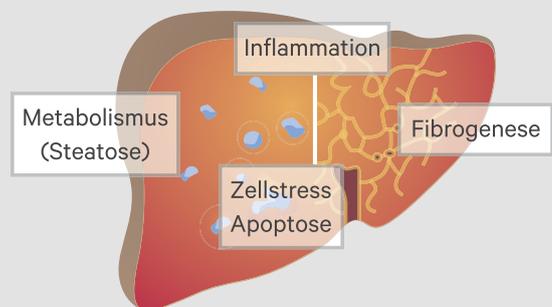
Neue Arzneimittel: Rolapitant



HIV-1-Infektion: Bictegravir

EBBINGHAUS-Studie: Evolocumab

Notizen



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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 477 Elke Roeb, Gießen
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Übersicht

- 479 Monika Rau und Andreas Geier, Würzburg
Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
Entwicklung der medikamentösen Therapie

Arzneimittel in der Diskussion

- 485 Hans-Peter Lipp, Tübingen
Rolapitant – ein weiterentwickelter Neurokinin-1-Rezeptorantagonist
Klinisch-pharmakologische Eigenschaften, Studienlage und Wechselwirkungen im Überblick



- 493 **Zertifizierte Fortbildung**

Klinische Studie

- 495 **Integrase-Inhibitor überzeugt in zwei Studien bei HIV-1-Infektion**
Bictegravir als neue, initiale Therapie?

Referiert & Kommentiert

- 497 **Therapiehinweise**
499 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Notizen

- 505 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden
520 Impressum
508 **Pressekonferenzen**

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Univ.-Prof. Dr. med. Elke Roeb, Gießen

„Eine übergroße Gänseleber, sie mag noch so gut schmecken, setzt doch immer eine kranke Gans voraus.“ (Clemens Brentano, 1778–1842)

Clemens Brentano hat sein Medizinstudium in Jena zugunsten seiner literarischen Laufbahn nicht vollendet, dennoch waren ihm die Zusammenhänge zwischen Fettleber und deren fatalen Auswirkungen auf den Gesamtorganismus bestens bekannt.

Patienten mit Fettleber und besonders diejenigen mit einer Fettleberhepatitis haben eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung, verbunden mit einer *erhöhten Morbidität für Herz- und Kreislauferkrankungen* [1, 4].

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnet ein ganzes Spektrum von histologischen Leberveränderungen, die von der einfachen Steatose (Verfettung) bis hin zur Steatohepatitis (Verfettung und Entzündung, sogenannte NASH) mit/ohne Fibrose, zur „kryptogenen“ Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom (HCC) reichen. Ein dysmetabolisches Milieu, allerdings ohne übermäßigen Alkoholkonsum und andere konkurrierende Ätiologien einer chronischen Lebererkrankung, stellen die Grundlage dieser Fettlebererkrankungen dar [3].

NAFLD ist zu einer *führenden Ursache* für Lebererkrankungen im Endstadium geworden, die eine *Lebertransplantation* erforderlich machen und zu einer Hauptursache für hepatozelluläre Karzinome in vielen Regionen der westlichen industrialisierten Welt geführt haben. Aufgrund ihrer systemischen Natur ist die NAFLD stark mit dem metabolischen Syndrom und dem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Inzidenz der NAFLD-Diagnose hat sich in den letzten Jahren verfünffacht, insbesondere bei jungen Erwachsenen, wie erst kürzlich in einer Kohortenstudie über 18 Jahre an mehr als 3800 Patienten belegt werden konnte [1]. In den letzten 20 Jahren ist die NAFLD zu einem bedeutenden *Problem der öffentlichen Gesundheit* geworden mit einer erheblichen klinischen und wirtschaftlichen Belastung, ohne dass es bisher eine zugelassene medikamentöse Therapie gibt [3].

Ein generelles Screening auf die Fettlebererkrankungen wird nicht empfohlen [3]. Da NAFLD pandemische Ausmaße erreicht hat und da es bestimmte physiologische und metabolische Faktoren gibt, die die Entwicklung und das

Fortschreiten dieser Lebererkrankung modulieren, können Ärzte allerdings ein gezieltes *NAFLD-Screening unter Risikogruppen* durchführen.

Wie Rau und Geier in ihrer aktuellen Übersicht (Seite 479) zunächst erläutern, ist allgemein

anerkannt, dass Änderungen des Lebensstils (gesunde Ernährung, körperliche Ausdauer-Aktivität, langsame Gewichtsabnahme) allen Patienten mit NAFLD angeboten werden sollten, und dass die Behandlung aller koexistierenden kardiometabolischen Risikofaktoren pharmakologische Interventionen erfordert [2].

Die Wirkung von Nährstoffen auf den jeweiligen Metabolismus kann durch Genpolymorphismen beeinflusst werden [6]. Daher scheint die Individualisierung der Ernährung bei NAFLD-Patienten und insbesondere der nährstoffinduzierte Insulinausstoß bei fettempfindlichen Personen nützlich zur Ermittlung spezifischer Ernährungsstrategien bei NAFLD zu sein [6].

Lebensstil-, Ernährungs- und Verhaltensstrategien haben erwiesenermaßen zu einer klinischen und histologischen Verbesserung der NASH-Leber geführt [7].

Die NAFLD-Forschung hat inzwischen einen hohen wissenschaftlichen Standard erreicht und die meisten Patienten mit NAFLD werden vermutlich davon profitieren. Basierend auf den bisherigen Daten ist eine enge Überwachung der Patienten mit NASH und fortgeschrittener Fibrose sehr empfehlenswert. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um genetische Modifikatoren, die molekulare Pathogenese und biologische Mechanismen, durch die die NAFLD zum erhöhten kardiometabolischen Risiko beitragen kann, besser zu verstehen.

In Deutschland und Europa gibt es bisher *keine zugelassenen pharmakologischen Therapien* und die Ergebnisse klinischer Studien sind aufgrund inkonsistenter Definitionen relevanter Krankheitsparameter bei Patienten mit NASH schwer vergleichbar. Gerade rechtzeitig hat jetzt das LiverForum, ein Multi-Stakeholder-Projekt, das US-amerikanische und europäische Regulierungsbehörden, akademische Forscher, Patientenvertreter, Ärzte und Industrievertreter einschließt, erste Publikationen herausgegeben. Das Konsortium hat Definitionen für die Aufnahme von NAFLD-



Patienten in Studien und für die Analyse von Endpunkten in klinischen NASH-Studien aus der Sicht der regulatorischen Wissenschaft erstellt [5].

Nur durch multizentrische Studien mit konzertierten Einschlusskriterien, definierten Endpunkten und homogenen Patientenpopulationen lässt sich die Vielzahl der aktuellen Therapeutika, die von Rau und Geier hier kompetent vorgestellt und diskutiert werden, evaluieren.

Nicht vergessen sollte man allerdings, dass es bereits einen erfolgreichen Therapieansatz gibt: kostengünstig, überall verfügbar und garantiert nur mit positiven Nebenwirkungen – die Lifestyle-Änderung!

Literatur

1. Allen AM, Terry TM, Larson JJ, Coward A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology* 2017 Sep 23; doi: 10.1002/hep.29546.
2. Rau M, Geier A. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung: Entwicklung der medikamentösen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2017;35:479–84.
3. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, et al. S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol* 2015;53:668–723.
4. Roeb E. [NASH (non-alcoholic steatohepatitis): fatty liver or fatal liver disease?]. *Zentralbl Chir* 2014;139:168–74.
5. Shadab Siddiqui M, Harrison SA, Abdelmalek MF, Anstee QM, et al.; Liver Forum Case Definitions Working Group. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for NASH through the lens of regulatory science. *Hepatology* 2017 Oct 23.
6. Stachowska E, Ryterska K, Maciejewska D, Banaszczak M, et al. Nutritional strategies for the individualized treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the nutrient-induced insulin output ratio (NIOR). *Int J Mol Sci* 2016;17:pii: E1192.
7. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–78.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur
Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie:
Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Entwicklung der medikamentösen Therapie

Monika Rau und Andreas Geier, Würzburg

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst verschiedene Krankheitsentitäten auf dem Boden einer Lebersteatose, das heißt einer vermehrten Lipidakkumulation > 5 % der Hepatozyten. Die nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) wird von der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) unterschieden. Die aktuelle Therapie der NAFLD besteht in der Gewichtsreduktion sowie der Einstellung und Therapie der metabolischen Risikofaktoren. Eine medikamentöse Therapie ist in Deutschland derzeit nicht zugelassen, jedoch sind verschiedene Substanzen in der Entwicklung. Dabei stehen verschiedene pathophysiologische Angriffspunkte wie GLP1-Analoga, FXR- oder PPAR-Agonisten und antientzündliche/antifibrotische Substanzen zur Verfügung. Die Obeticholsäure (FXR-Agonist), Elafibranor (PPAR- α/δ -Agonist), Cenicriviroc (CCR2/CCR5-Inhibitor) sowie Selonsertib als ASK1-Inhibitor sind in der Entwicklung am weitesten vorangeschritten und werden in Phase-III-Studien derzeit getestet. Bis zur Einführung dieser Substanzen wird noch einige Zeit vergehen und es bleibt bis dahin die Frage zu klären, welche Patienten zukünftig therapiert werden sollen.

Arzneimitteltherapie 2017;35:479–84.

Natürlicher Krankheitsverlauf der NAFLD

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) umfasst ein Spektrum von Lebererkrankungen, die durch eine Steatosis, das heißt eine vermehrte Lipidakkumulation > 5 % der Hepatozyten charakterisiert sind. Es werden die nicht-alkoholische Fettleber (NAFL) von der nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) sowie sekundäre Steatosen und die Fettleberzirrhose unterschieden. Der natürliche Verlauf ist bei Patienten mit einer NAFL anders als bei einer NASH. Die NAFL zeigt keinen oder nur einen milden Krankheitsprogress. 5 bis 20 % der NAFL-Patienten entwickeln eine NASH und in 10 bis 20 % schreitet die NASH mit einer Fibrosierung bis hin zur Leberzirrhose voran [19]. Für die krankheitsspezifische Prognose ist die Fibrose der wichtige Faktor. Die leberbedingte Mortalität steigt exponentiell mit dem Fibroestadium [5, 7]. Die Gesamtmortalität ist bei NASH-Patienten erhöht. Die führende Todesursache sind kardiovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Malignomen und an dritter Stelle die leberbedingte Mortalität [6, 9]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) besteht für Patienten mit höhergradiger Fibrose, aber auch ohne Zirrhose [13, 21].

Derzeitige Therapieempfehlungen

In der S2k-Leitlinie der DGVS werden die aktuellen Therapieempfehlungen für Patienten mit NAFLD beschrieben [16]. An erster Stelle stehen das Erkennen und die Therapie der metabolischen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie). Des Weiteren werden eine anhaltende und moderate Gewichtsreduktion durch Ernährungsumstellung sowie regelmäßige körperliche Bewegung mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion von 0,5 bis 1 kg/Woche empfohlen. Die Gewichtsreduktion sollte mindestens 7 bis 10 % Körpergewicht betragen, da ab einer Reduktion von 7 % eine Besserung aller histologischer Komponenten der NASH nachgewiesen werden konnte [14, 20]. In den letzten Jahren sind nun einige Substanzen zur medikamentösen Therapie der NAFLD mit jeweils unterschiedlichen pathophysiologischen Angriffspunkten

Prof. Dr. med. Andreas Geier, Dr. med. Monika Rau, Schwerpunkt Hepatologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinik Würzburg, Oberdürrbacherstraße 6, 97080 Würzburg, E-Mail: geier_a2@ukw.de

entwickelt worden. Bis zur Zulassung dieser Substanzen im klinischen Alltag wird noch einige Zeit vergehen. Bis dahin bleibt die Frage zu beantworten, welche Patienten mit einer medikamentösen Therapie zukünftig therapiert werden sollen. Aufgrund der oben beschriebenen natürlichen Krankheitsprogression der NAFLD mit der Fibrose als Prognosebestimmendem Parameter werden insbesondere Patienten mit einer bestehenden Fibrose (z. B. >F2) im Fokus stehen. Auch Patienten mit geringerer Fibrose und Risikofaktoren (Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie, KHK) stellen aufgrund der systemischen Erkrankungen eine Patientengruppe für eine medikamentöse Therapie dar.

Therapeutische Möglichkeiten bei Typ-2-Diabetikern

Einige PPAR-Agonisten sind aktuell in der Entwicklung für eine gezielte Therapie der NASH und werden nachfolgend noch im Detail vorgestellt. 2010 wurde bereits eine randomisiert-kontrollierte NASH-Therapiestudie mit Pioglitazon, einem PPAR γ -Agonist, und Vitamin E bei nicht-diabetischen NASH-Patienten durchgeführt [17]. Bei beiden

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ABCA1	Mitglied Nr. 1 der menschlichen ABC-Transporter sub-Familie ABCA
ACC	Acetyl-CoA-Carboxylase
ASK1	Apoptose Signal-regulierende Kinase 1
BMI	body-mass-index
CCR	Chemokin-Rezeptor
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
FGF	fibroblast growth factor
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
GGT	gamma-glutamyl-transferase
GLP	glucagon-like peptide
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NAS	NAFLD-Activity-Score
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
nor-UDCA	nor-Ursodeoxycholsäure
OCA	Obeticholsäure
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PPAR-Agonisten	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
SCD	Stearoyl-CoA Desaturase

Fibrosegrad

Die Fibrosegrad kann nach folgendem Schema unterteilt werden.

[Desmet et al. Hepatology 1994;19:1513–20]

- F0: Keine Fibrose – Keine Faservermehrung
- F1: Geringgradige Fibrose – Portale Faservermehrung, keine Septen
- F2: Mittelgradige Fibrose – inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten
- F3: Hochgradige Fibrose – septenbildende Faservermehrung mit Architekturzerstörung
- F4: Zirrhose – wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Leberumbau

Substanzen konnten eine Reduktion der Steatose und der Inflammation histologisch nachgewiesen werden, jedoch ohne Einfluss auf die Fibrose. Die Veränderungen waren für Vitamin E statistisch signifikant, jedoch nicht für Pioglitazon. In der Sk2-Leitlinie der DGVS wird eine spezifische Therapie mit Pioglitazon oder Vitamin E nicht empfohlen [16]. In der europäischen Leitlinie der EASL wird die Therapie mit Pioglitazon bei NASH-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter der Berücksichtigung der Nebenwirkungen (z. B. Gewichtszunahme, Knochenbrüche, kardiale Nebenwirkungen) als Möglichkeit (Kann-Empfehlung) erwähnt [8]. Des Weiteren sind *Glucagon-like-Peptide-1-(GLP-1)-Analoga* in der derzeitigen Diabetestherapie ein wichtiger Baustein. Liraglutid (Victoza®, Saxenda®) wurde als lang-wirksames GLP-1-Analoga, das wie das endogene GLP-1 die Insulinsekretion stimuliert, in einer Phase-II-Studie über 48 Wochen bei NASH-Patienten getestet (liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis study; LEAN trial; NCT01237119) [2]. In der Studie zeigte sich durch die Liraglutid-Behandlung eine histologische Verbesserung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose. Insbesondere war eine Verbesserung der Steatose und des Balloonings zu erkennen; jedoch keine Verbesserung der Inflammation oder des histologischen NAS (NAFLD activity score) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Liraglutid führte in dieser Studie zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und BMI-Reduktion. Liraglutid ist in Deutschland seit 2015 auch für die Behandlung der Adipositas (BMI > 30 kg/m²) bzw. von Übergewicht (BMI > 27 kg/m²) mit Komplikationen zugelassen, jedoch nicht erstattungsfähig.

Tab. 1. Neue Therapiesubstanzen mit Entwicklungsphase

Substanzgruppe	Wirkstoff	Entwicklungsphase
FABAC	Aramchol	Phase IIb
AOC3-Inhibitor	BI 1467335	Phase II
Rekombinanter FGF19	NGM-282	Phase II
Gallensäuren	nor-UDCA	Phase II
PPAR-Agonisten	Elafibranor	Phase III
	IVA337	Phase II
ACC-Inhibitor	GS-0976	Phase II
FXR-Agonisten	Obeticholsäure	Bei PBC zugelassen als (Ocaliva®), bei NASH in Phase III
	GS-9674	Phase II
	Tropifexor / LJN452	Phase II
ASK1-Inhibitor	Selonsertib	Phase III
Peg-FGF21	BMS-986036	Phase II
GLP1-Analoga	Liraglutid	Phase II
CCR-Inhibitor	Cenicriviroc	Phase III
Caspase-Inhibitor	Emricasan	Phase II

FABAC: fatty acid bile acid conjugates; ACC: Acetyl-CoA-Carboxylase; AOC3: amine oxidase, copper containing 3; ASK1: Apoptose Signal-regulierende Kinase 1; CCR: Chemokin-Rezeptor; FGF: fibroblast growth factor; FXR: Farnesoid-X-Rezeptor; GLP: glucagon-like peptide; NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; nor-UDCA: nor-Ursodeoxycholsäure; PBC: primär biliäre Cholangitis

Zukünftige Therapiemöglichkeiten und Angriffspunkte

FXR-Agonisten und FGF-Signalweg

Derzeit werden Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Therapie der NAFLD getestet (Tab. 1). Dabei haben Substanzen, die in den Stoffwechsel des *Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)* eingreifen, einen großen Stellenwert. Insbesondere sind FXR-Agonisten in der klinischen Entwicklung am weitesten vorangeschritten. Die *Obeticholsäure (OCA)*, ein FXR-Agonist, der mittlerweile für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) unter dem Namen (Ocaliva®) in Deutschland zugelassen ist, wird aktuell in einer Phase-III-Studie bei NASH-Patienten getestet. In dieser Phase-III-Studie werden seit 2016 Langzeiteffekte einer OCA-Behandlung bei Patienten mit NASH und Fibrose auf die Histologie sowie die Gesamtmortalität untersucht (REGENERATE Trial, NCT02548351). Die Wirksamkeit von OCA in der NASH-Therapie wurde zuvor in zwei Phase-II-Studien nachgewiesen [11, 12]. Eine 6-wöchige OCA-Behandlung von 64 Typ-2-Diabetikern mit NAFLD führte zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität und verschiedener Serummarker der Leberentzündung und -fibrose (NCT00501592) [11]. In einer größeren Phase-II-Studie (FLINT, NCT01265498) mit 283 Patienten zeigte eine 72-wöchige OCA-Therapie (25 mg 1-mal/Tag) eine signifikante Verbesserung aller histologischen Kriterien der NASH sowie des Fibrosegrads und des NAFLD-

Activity-Score (NAS) [12]. Diese Studie ist die erste medikamentöse Interventionsstudie, die eine signifikante Verbesserung der Fibrose nach 72-wöchiger Therapiedauer erreichte. Die OCA-behandelten Patienten zeigten in der FLINT-Studie zudem eine Reduktion der Transaminasen sowie eine Gewichtsabnahme. Jedoch wurde auch ein zu meist milder Pruritus in der OCA-behandelten Gruppe bemerkt. In beiden Phase-II-Studien zeigten sich erhöhte LDL-Cholesteroll-Werte unter OCA-Therapie bei NAFLD-Patienten, sodass diese Veränderungen bei dem Patientenkollektiv mit häufig vorliegendem metabolischem Syndrom in der aktuell durchgeführten Phase-III-Studie weiter geprüft werden.

Mit *Tropifexor (LJN452)* steht ein weiterer, oraler FXR-Agonist zur Verfügung, der aktuell in einer Phase-II-Studie bei NASH-Patienten untersucht wird (NCT02855164). Tropifexor (LJN452) ist im Gegensatz zu anderen FXR-Agonisten keine Gallensäure. GS9674 ist ebenfalls ein FXR-Agonist und wird derzeit auch in einer Phase-II-Studie bei NASH-Patienten untersucht (NCT02854605).

Die Familie der *Fibroblast Growth Factors (FGF)*, die durch FXR aktiviert werden, steht ebenfalls im Mittelpunkt der Entwicklung von unterschiedlichen Substanzen für die Behandlung der NASH. Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19), der das Zielgen des intestinalen FXR ist, spielt eine Schlüsselrolle in der Vermittlung metabolischer Effekte und steht als Angriffspunkt für die Behandlung der NASH im Fokus aktueller Studien. NGM-282 ist eine mutierte FGF19-

Variante, die metabolisch günstige und anti-entzündliche Signale aktiviert, ohne die pro-tumorigenen Eigenschaften des FGF-Rezeptor-4-Signalwegs aufzuweisen. Derzeit wird NGM-282 in Phase-II-Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und NASH untersucht (NCT01943045 und NCT02443116).

BMS-986036 ist ein pegyliertes FGF21 und spielt ebenfalls eine wichtige Rolle im Glucose- und Lipidmetabolismus. Die Therapie mit dieser Substanz zeigte in einer Phase-I-Studie bei adipösen Gesunden einen positiven Effekt auf Körpergewicht, Insulinresistenz sowie das Lipidprofil (Triglyceride und LDL-Cholesterol) [3]. In einer Phase-II-Studie bei Typ-2-Diabetikern (NCT02097277) erreichte die Behandlung mit BMS-986036 eine Verbesserung der Insulinsensitivität sowie der Lipide und zeigte damit günstige Stoffwechseleffekte bei Patienten mit metabolischem Syndrom [4]. Aktuell wird eine Phase-II-Studie bei NASH-Patienten durchgeführt (NCT02413372).

PPAR-Agonisten

Wie oben bereits erwähnt sind die PPAR-Agonisten neben den FXR-Agonisten in der Entwicklung der NASH-Therapie weit vorangeschritten. Die Aktivierung des Peroxisome Proliferator-activated Receptor führt dabei zu günstigen Stoffwechseleffekten sowohl im Glucose- als auch im Lipidmetabolismus. Neben den positiven Effekten hinsichtlich der Senkung der Triglyceride und des Blutzuckers weisen PPAR-Agonisten auch antientzündliche Eigenschaften auf. In einer großen Phase-II-Studie (GOLDEN trial, NCT01694849) wurde die Therapie mit Elafibranor (GFT505), ein dualer PPAR- α/δ -Agonist, bei 267 Patienten mit histologisch gesicherter NASH ohne Zirrhose über 52 Wochen in drei randomisierten Therapiegruppen – Elafibranor 80 mg, Elafibranor 120 mg und Placebo – untersucht [15]. Für den im Protokoll definierten Endpunkt einer Rückbildung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Elafibranor-Gruppen und Placebo, jedoch erreichten die Patienten in der 120-mg-Elafibranor-Gruppe in einer Post-hoc-Analyse mit einer modifizierten und strengeren Endpunktdefinition der Rückbildung der NASH (entsprechend den aktuellen Standardprotokollen der Therapiestudien) den primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo. Dieser Nutzen war insbesondere in einer Subgruppe von Patienten mit einem NAFLD-Activity-Score (NAS) ≥ 4 in der Elafibranor-120-mg-Gruppe zu sehen. Die Studiendauer von 52 Wochen war kürzer im Vergleich zu anderen NASH-Therapiestudien, sodass diese nicht ausgelegt war, um Veränderungen im Fibroestadium zu untersuchen. Die Patienten mit klinischem Ansprechen in der Elafibranor-120-mg-Gruppe zeigten jedoch auch eine signifikante Verbesserung des Fibroestadiums. Das Nebenwirkungspro-

fil in dieser Phase-II-Studie war für die Behandlung mit Elafibranor sehr günstig. Derzeit wird in einer Phase-III-Studie (RESOLVE-IT, NCT02704403) der Effekt einer Elafibranor-Therapie (120 mg 1-mal/Tag) auf die Rückbildung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose über eine Therapiedauer von 72 Wochen untersucht. Die Studie wird voraussichtlich bis 2021 dauern. Als Composit-Endpunkt wurden die Gesamtmortalität sowie Zirrhose- und Leberassoziierte Komplikationen nach vier Jahren gewählt.

IVA337 ist ein Pan-PPAR-Agonist (Aktivierung der Rezeptor-Isoformen α , δ und γ), der sich ebenfalls in klinischer Entwicklung befindet und in einer Phase-I-Studie ein günstiges Sicherheitsprofil zeigte. In einer Phase-II-Studie bei Typ-2-Diabetikern (n=15) wurden drei verschiedene orale Dosierungen (400, 800 und 1200 mg) untersucht. Bei einem mutmaßlich hohen Anteil von NAFLD-Patienten zeigte sich neben einer signifikanten Reduktion von Triglyceriden, eine Verbesserung der Insulinresistenz sowie eine Abnahme der GPT [1]. Derzeit wird eine Phase-II-Studie zur Therapie der NASH mit IVA337 durchgeführt (NCT03008070).

Antifibrotisch und antientzündlich wirksame Substanzen

Im Folgenden sind Substanzen aufgeführt, die sich aktuell in der klinischen Entwicklung befinden und im Bereich der Entzündung und Fibroprogression der Leber eingreifen. *Cenicriviroc* ist ein dualer *Inhibitor der Chemokin-Rezeptoren CCR2 und CCR5*, der in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-II-Studie (CENTAUR trial; NCT02217475) bei NASH-Patienten mit Leberfibrose (F1–F3) in einer Dosierung von 150 mg 1-mal/Tag über 12 bis 24 Monate untersucht wird. Auf dem diesjährigen AASLD Liver Meeting wurden die Ergebnisse nach 12 Monaten Behandlung vorgestellt [18]. In der *Cenicriviroc*-Gruppe erreichten die Patienten eine signifikante Verbesserung im Fibroestadium ohne Verschlechterung der NASH als definierten primären Endpunkt. Hinsichtlich der kompletten histologischen Rückbildung der NASH zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Behandlung mit *Cenicriviroc* hatte ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die Therapie mit *Cenicriviroc* (150 mg 1-mal/Tag) wird aktuell in einer Phase-III-Studie untersucht (AURORA trial; NCT03028740). Der ASK1-Inhibitor (apoptosis signal-regulating kinase 1) *Selonsertib* greift ebenfalls im Bereich der Entzündung und Fibroprogression an und weist günstige Effekte auf Entzündung, Apoptose und Fibrose auf. Die Ergebnisse einer kürzlich vorgestellten Phase-II-Studie bei NASH-Patienten zeigten in einem Behandlungszeitraum von nur 24 Wochen bereits eine deutliche Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung der NASH bei Patienten mit ASK1-Inhibitor-Therapie. Die Therapie mit *Selonsertib* weist ebenfalls ein

günstiges Nebenwirkungsprofil auf [10]. In zwei Phase-III-Studien wird derzeit die Therapie mit Selonsertib in zwei unterschiedlichen Dosierungen (6 und 18 mg 1-mal/Tag) bei NASH-Patienten mit F3-Fibrose und kompensierter Zirrhose gegenüber Placebo untersucht (NCT03053050/NCT03053063). Als primäre Endpunkte werden die Verbesserung der Fibrose ohne Verschlechterung der NASH nach 48 Wochen Therapiedauer und das ereignisfreien Überleben über den Studienzeitraum von 240 Wochen untersucht.

Ein potenter, irreversibler Pan-Caspase-Inhibitor ist *Emricasan*, der ebenfalls im Bereich Apoptose und Entzündungshemmung wirkt. Mit dieser Substanz werden aktuell drei Phase-II-Studien im Bereich der NAFLD durchgeführt. Die Substanz wird gegen Placebo bei NASH-Patienten mit Fibrose, bei NASH-Patienten mit Zirrhose und schwerer portaler Hypertension sowie bei dekompensierten NASH-Zirrhose-Patienten getestet (NCT02686762, NCT03205345, NCT02960204). Eine weitere Substanz, die vorwiegend antientzündlich wirkt und zur Reduktion des oxidativen Stress beiträgt, ist *BI 1467335*, ein Inhibitor des Enzyms und Adhäsionsproteins SSAO/VAP-1 (kodiert durch das Gen AOC3). Aktuell werden Patienten mit NASH für eine Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (NCT03166735) rekrutiert. *Nor-Ursodeoxycholsäure (nor-UDCA)* ist eine Substanz, die über antiinflammatorische Eigenschaften verfügt und in einer Phase-II-Studie bereits erfolgreich bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis untersucht wurde. In einer abgeschlossenen Phase-II-Studie wurden unterschiedliche nor-UDCA-Dosierungen auch bei NAFLD-Patienten untersucht. Diese Daten werden aktuell ausgewertet und die Ergebnisse in Kürze erwartet (NUC-4/NAS; EudraCT 2013-004605-38).

Antilipogene Substanzen

Aramchol, ein synthetisches Lipid-Fusionsmolekül zwischen einer konjugierten Gallensäure und einer gesättigten Fettsäure, ist eine *antilipogene Substanz*, die in den hepatischen Lipidstoffwechsel eingreift und zu einer Reduktion der hepatischen Triglyceride führt. *Aramchol* hemmt die lipogenen Enzyme Stearoyl-CoA-desaturase(SCD)-1 und aktiviert den Cholesterol-Efflux durch Stimulation der Cholesterolfpumpe ABCA1. Derzeit wird eine Phase-II-Studie mit *Aramchol* bei Patienten mit NASH durchgeführt (ARREST; NCT02279524).

Inhibitoren der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) stehen ebenfalls im Fokus der zukünftigen NASH-Behandlung durch die Hemmung der de novo Lipogenese in der Leber. *GS-0976* ist ein ACC-Inhibitor, der in einer Phase-I-Studie zu einer deutlichen Reduktion des Leberfettgehalts als auch Verbesserung der GPT, GGT führte. Derzeit wird die Sub-

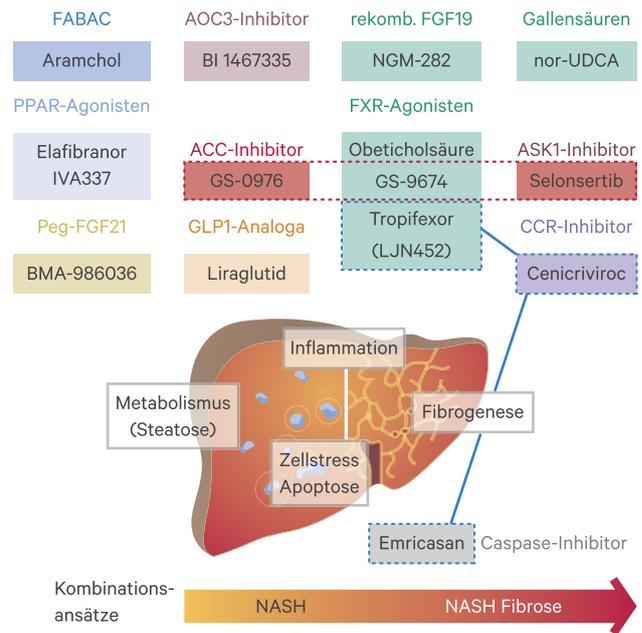


Abb. 1. Neue Therapiesubstanzen mit Wirkansatz und Krankheitsstadium

FABAC: fatty acid bile acid conjugates; ACC: Acetyl-CoA-Carboxylase; AOC3: amine oxidase, copper containing 3; ASK1: Apoptose Signal-regulierende Kinase 1; CCR: Chemokin-Rezeptor; FGF: fibroblast growth factor; FXR: Farnesoid-X-Rezeptor; GLP: glucagon-like peptide; NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; nor-UDCA: nor-Ursodeoxycholsäure.

stanz in einer Phase-II-Studie bei NASH-Patienten getestet (NCT02856555).

In **Abbildung 1** sind die unterschiedlichen Wirkstoffe mit den jeweiligen Wirkstoffklassen und Angriffspunkten dargestellt.

Ausblick für die Zukunft

Eine logische Weiterentwicklung dieser auf Monotherapien basierenden Studienansätze ist die Kombination verschiedener Substanzen mit komplementärem Wirkansatz. Hier wird derzeit unter anderem eine Kombination des ASK1-Inhibitors Selonsertib mit dem ACC-Inhibitor GS-0976 sowie einem weiteren neu entwickeltem FXR-Agonisten GS-9674 geprüft. Die Kombination wurde in einer Phase-I-Studie von gesunden Probanden gut vertragen, ohne dass relevante Veränderungen der Pharmakokinetik zu beobachten gewesen wären. Derzeit wird diese Kombination in einer Phase-II-Studie bei NASH-Patienten untersucht (NCT02781584). Auch der FXR-Agonist Tropicifexor (LJN452) wird im Rahmen einer Kooperationsvereinbarung in einer Phase-II-Studie in Kombination mit dem CCR2/5-Inhibitor Ceniciviroc bei NASH-Patienten untersucht werden. Mit dem Pancaspase-Inhibitor Emricasan, der derzeit bereits in verschiedenen Phase-II-Studien bei NASH-Patienten untersucht wird, steht eine weitere Substanz im Rahmen einer exklusiven Lizenzierung zur poten-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ziellen Kombination mit dem FXR-Agonisten Tropicorex (LJN452) zur Verfügung. Es deutet sich an, dass die Zukunft der NASH-Therapie wohl in Kombinationstherapien liegen dürfte, die sowohl gegen frühe pathophysiologische Ereignisse wie die Entzündungsaktivierung und Stoffwechselentgleisung gerichtet sind (z. B. FXR-Agonisten, ACC-Inhibitoren) als auch antifibrotische und antiapoptotische Wirkung auf die fortgeschrittene Erkrankung mit relevanter Fibrosierung entfalten (z. B. ASK1-Inhibitoren, Caspase-Inhibitoren). Medikamenteninteraktionen und Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen Kombinationspartnern werden im Fokus weiterer Studien stehen. Dennoch bleibt aktuell festzuhalten, dass die derzeit laufenden Phase-III-Studien mit Monotherapieansätzen frühestens in einigen Jahren zu einer Zulassung führen werden. Die Vielzahl der derzeit untersuchten Substanzen legt allerdings nahe, dass die parallele Entwicklung von Kombinationstherapien danach sehr rasch zur Verfügbarkeit von Kombinationspräparaten führen werden, die aller Voraussicht nach dann als Kombination durch einen Hersteller auf den Markt kommen werden.

Interessenkonflikterklärung

A. Geier ist als Berater für Novartis, Intercept, Gilead, AbbVie, BMS und Alexion tätig und als Referent für Novartis, Intercept, Gilead, AbbVie, BMS, Falk und Alexion. Studienmedikamente von Burgerstein wurden verwendet. Darüber hinaus haben die Autoren keine weiteren relevanten Interessenkonflikte.

Non-alcoholic fatty liver disease

Development of new therapeutic approaches for the treatment of NAFLD
Non-alcoholic fatty liver disease defines different disease entities with liver steatosis and lipid accumulation in > 5 % of hepatocytes. Non-alcoholic fatty liver (NAFL) is distinguished from non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The current therapeutic approach of NAFLD/NASH patients is the recommendation of weight loss and the identification and treatment of metabolic risk factors including hypertension, diabetes and dyslipidemia. There is no approved drug treatment for NAFLD patients in Germany. Various substances are currently under development and act on different pathophysiological target points such as GLP-1 analogs, FXR- or PPAR-agonists and anti-inflammatory/antifibrotic molecules to treat NASH. There are four ongoing phase III trials to treat NASH patients with the following drugs: obeticholic acid (FXR agonist), elafibranor (PPAR α/δ agonist), cenicriviroc (CCR2/CCR5 inhibitor) and selonsertib (ASK1 inhibitor). It will take some time to have access to the results of these phase III studies. In the remaining time focus should be put on the identification of patients needing drug therapy in future.

Key words: NAFLD, NASH, new drugs, development.

Literatur

1. Abitbol JL, Broqua P, Junien JL. Metabolic effects and good tolerance of IVA337 a Pan-PPAR agonist in diabetic patients warrant further investigation in NASH. *J Hepatol* 2016;64(Suppl):S189.

2. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90.
3. Charles ED ML, Hompesch M, Luo Y, Wu CK, et al. A phase 1 study of BMS-986036 (pegylated FGF21) in healthy obese subjects. Boston: AASLD Liver Meeting, 2016: Abstract 1082.
4. Charles ED TB, Luo Y, Wu CK, Christian R. A phase 2 study of BMS-986036 (pegylated FGF21) in obese adults with type 2 diabetes and a high prevalence of fatty liver. Boston: AASLD Liver Meeting, 2016: Abstract 33.
5. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557–65.
6. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
7. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–54.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402.
9. Hafliadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
10. Loomba R LE, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, et al. GS-4497, an inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase (ASK1), alone or in combination with simtuzumab for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized, phase 2 trial. Boston: AASLD Liver Meeting, 2016: Abstract LB-3.
11. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:574–82 e1.
12. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–65.
13. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827–38.
14. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9.
15. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147–59.e5.
16. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015;53:668–723.
17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85.
18. Sanyal AJ, Ratziu V, Harrison S, Abdelmalek MF, et al. Cenicriviroc versus placebo for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Results from the year 1 primary analysis of the phase 2b CENTAUR study. Boston: AASLD Liver Meeting, 2016: Abstract LB-1.
19. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–85.
20. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–78.e5.
21. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84.

Rolapitant – ein weiterentwickelter Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

Arzneimittel in der Diskussion

Zulassung



Klinisch-pharmakologische Eigenschaften, Studienlage und Wechselwirkungen im Überblick

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Mit Rolapitant steht inzwischen der dritte Vertreter der selektiv wirksamen Neurokinin-1(NK₁)-Antagonisten für die Kontrolle der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis (CINV) zur Verfügung. Phase-III-Studienergebnisse belegten die klinische Effektivität des weiterentwickelten NK₁-Antagonisten im Rahmen der Prävention verzögert auftretender Episoden bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie. Im Vergleich zu Aprepitant und Netupitant weist Rolapitant die längste Eliminationshalbwertszeit auf, sodass selbst eine Einmalgabe vor einem mehrtägigen Chemotherapie-Zyklus einen ausreichenden supportiven Schutz bietet. Im Gegensatz zu den anderen Vertretern erfolgt durch Rolapitant keine Beeinträchtigung des Glucocorticoid-Stoffwechsels beziehungsweise keine moderate CYP3A-Inhibition. Seine moderate CYP2D6-hemmende Wirkung dürfte nur dann von klinischer Relevanz sein, wenn ein entsprechendes Substrat eine geringe therapeutische Breite aufweist und ausschließlich über dieses CYP-Isoenzym abgebaut wird.

Arzneimitteltherapie 2017;35:485–92.

Erhebungen aus den 1980er-Jahren zeigten eindrucksvoll, wie belastend eine Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis (Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) für viele Patienten war. Nicht selten war die CINV für vorzeitige Therapieabbrüche verantwortlich, da die Patienten diese Nebenwirkungen nicht mehr länger zu tolerieren bereit waren. Inzwischen – etwa 35 Jahre später – ist das Erbrechen üblicherweise nicht mehr unter den zehn belastendsten Nebenwirkungen einer medikamentösbasierten Tumortherapie zu finden. Die optimale Beherrschung der Übelkeit stellt hingegen noch eine Herausforderung dar.

Diese positive Entwicklung auf dem Gebiet der Supportivtherapie basiert vor allem auf dem besseren Verständnis der verschiedenen Pathomechanismen, die der CINV zugrunde liegen, wie beispielsweise der Bedeutung der Neurotransmitter Serotonin (5-HT₃) und dem Neurokinin Substanz P, sowie der Entwicklung wirksamer und gut verträglicher Antiemetika. Außerdem ist sie der kontinuierlichen Überarbeitung von Therapieprotokollen hin zu weniger emetogenen Verfahren (Tab. 1) [16] und der regelmäßigen Überarbeitung und Anpassung internationaler Leitlinien zum optimierten Einsatz verschiedener Antiemetika geschuldet [9, 11].

Zunächst waren es die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten – allen voran der erste Vertreter Ondansetron – die die Prävention

der CINV revolutionierten. Ein weiterer Durchbruch gelang einige Jahre später mit der Einführung des ersten Neurokinin-1(NK₁)-Rezeptorantagonisten Aprepitant (EMEND®), der vor allem in der verzögerten Phase der CINV (ca. 24 bis 120 Stunden nach Chemotherapie-Gabe) eine bessere Kontrolle dieser Nebenwirkung mit sich brachte. Während mit Palonosetron vor mehr als zehn Jahren der letzte Vertreter der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in den Markt eingeführt wurde, sind in den letzten Monaten bei den NK₁-Rezeptorantagonisten mit Netupitant (Bestandteil des Kombinationspräparats Akynzeo®) und Rolapitant (Varuby®) innerhalb kurzer Zeit weiterentwickelte Vertreter zugelassen worden, die sich substanzabhängig vor allem durch ihre längere Eliminationshalbwertszeit und die Option der Einmalgabe pro Zyklus auszeichnen (Tab. 2) [10, 15].

Pharmakodynamik und -kinetik

Rolapitant ist ein hochselektiver NK₁-Rezeptorantagonist, der mit ähnlich hoher Affinität an die entsprechenden NK₁-Rezeptoren bindet (K_i = 0,66 nM) wie die strukturverwandten Vertreter Aprepitant und Netupitant. Nach Gabe

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen, E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Übersicht zur emetogenen Potenz intravenöser und oraler Wirkstoffe in der Onkologie (mod. nach [16])

Emetogene Potenz	Intravenöse Wirkstoffe	Orale Wirkstoffe
Hoch (> 90 %)	AC-Kombination definiert entweder als Doxorubin oder Epirubicin mit Cyclophosphamid, Carmustin, Cisplatin, Cyclophosphamid ≥ 1500 mg/m ² , Dacarbazin, Mechlorethamin, Streptozocin	Altretamin, Procarbazin
Moderat (30–90 %)	Alemtuzumab, Azacitidin, Bendamustin, Carboplatin*, Clofarabin, Cyclophosphamid < 1500 mg/m ² , Cytarabin > 1000 mg/m ² , Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Oxaliplatin, Temozolomid, Thiotepa, Trabectedin	Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib, Cyclophosphamid, Imatinib, Temozolomid, Vinorelbin
Niedrig (10–30 %)	Aflibercept, Belinostat, Blinatumomab, Bortezomib, Brentuximab vedotin, Cabazitaxel, Carfilzomib, Catumaxomab, Cetuximab, Cytarabin ≤ 1000 mg/m ² , Docetaxel, Doxorubicin-HCl (liposomal pegyliert), Eribulin, Etoposid, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Ipilimumab, Methotrexat, Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel, Paclitaxel-albumin, Panitumumab, Pemetrexed, Temozolomid, Topotecan, Trastuzumab emtansin, Vinflunin	Afatinib, Axitinib, Capecitabin, Dabrafenib, Dasatinib, Everolimus, Fludarabin, Ibrutinib, Idelalisib, Lapatinib, Lenalidomid, Nilotinib, Olaparib, Pazopanib, Ponatinib, Sunitinib, Thalidomid, Tegafur/Uracil, Vandetanib, Vorinostat
Minimal (< 10 %)	Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan, Cladribin, Fludarabin, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab, Pertuzumab, Rituximab, Trastuzumab, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin	Chlorambucil, Erlotinib, Gefitinib, Hydroxyurea, Melphalan, Methotrexat, Pomalidomid, Sorafenib, Thioguanin, Vemurafenib, Vismodegib

*Carboplatin: Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine antiemetische Primärprophylaxe mit einem Triple-Regime
 AC: Anthracyclin + Cyclophosphamid; HCl: Hydrochlorid

Tab. 2. NK₁-Rezeptorantagonisten – ein pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Vergleich (mod. nach [10, 15])

Parameter	Aprepitant Fosaprepitant	Netupitant	Rolapitant
Handelspräparat	EMEND® Kps. 125/80 mg bzw. IVEMEND® (150 mg i. v.)	Akynzeo® Kps. 300 mg/0,5 mg (Kombinationspräparat)	Varuby® Kps. 90 mg
Dosierung	Aprepitant 125/80/80 mg p. o. (d1–3) Fosaprepitant 1 × 150 mg i. v. (d1)	1 × 300 mg p. o. (d1) (in Kombination mit 0,5 mg Palonosetron)	1 × 180 mg p. o. (d1); 60–120 Min. vor CTX-Infusionsbeginn
Halbwertszeit	9–13 Std.	Ca. 88 Std.	Ca. 180 Std.
Metabolisierung	Via CYP3A4 Inaktive Metaboliten	Via CYP3A4 u. a. aktive Metaboliten (M1, M3)	Via CYP3A4 Aktiver Metabolit (M19)
Elimination	Renal (57%), fäkal (45%)	Vorwiegend via Fäzes	Vorwiegend via Fäzes
Mögliche Interaktionen	Moderater Hemmstoff des CYP3A4 und Glucocorticoid-Stoffwechsels	Moderater Hemmstoff des CYP3A4 und Glucocorticoid-Stoffwechsels	Moderater Hemmstoff des CYP2D6 (z. B. Thioridazin), potenzielle Inhibition von BCRP und Pgp

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CTX: Chemotherapie; CYP: Cytochrom P450; d: Tag; i. v.: intravenös; Kps.: Kapseln; Pgp: P-Glykoprotein; p. o.: per os

der empfohlenen Dosis von einmal 180 mg Rolapitant ist von einer annähernd vollständigen Absorption und absoluten Bioverfügbarkeit von 100% auszugehen. Nach etwa vier Stunden wird eine Spitzenkonzentration des Wirkstoffs von etwa 1 µg/ml im Plasma erreicht, unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Nahrungsaufnahme stattgefunden hat oder nicht. Rolapitant wird ausgedehnt im peripheren Gewebe verteilt, das Verteilungsvolumen wurde mit rund 460 Litern berechnet, die Plasmaeiweißbindung liegt bei über 99%. Rolapitant wird hepatisch vornehmlich über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert.

Als Hauptmetabolit M19 wurde das Hydroxylderivat SCH 720881 identifiziert (Abb. 1), das ebenfalls noch pharmakologisch aktiv ist ($K_i = 0,42$ nM) und mit seiner AUC (Area under the curve) annähernd 58% der AUC der Muttersubstanz erreichen kann. Beide, Rolapitant und SCH 720881, weisen eine außerordentlich lange Halbwertszeit von 146 bis 212 Stunden beziehungsweise 180 Stunden auf. Aufgrund dieser langen Eliminationshalbwertszeit erlaubt Rolapitant eine Einmalgabe selbst im Rahmen einer Chemotherapie, die kontinuierlich über fünf Tage gegeben wird (z. B. Cisplatin, Etoposid, Bleomycin [PEB] beim

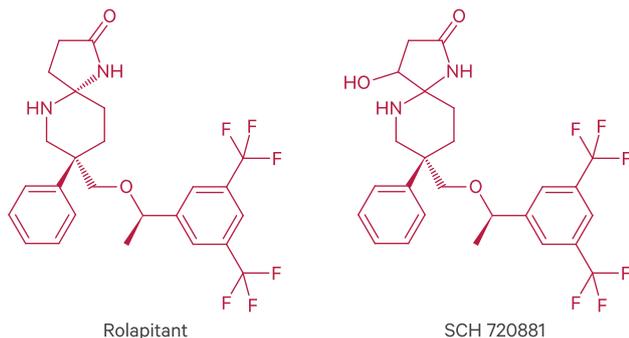


Abb. 1. Strukturformeln des NK_1 -Rezeptorantagonisten Rolapitant und seines aktiven Metaboliten M19 (SCH 720881)

Hodenkarzinom). Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend biliär-fäkal. Weniger als 10 % der applizierten Dosis werden innerhalb von 44 Tagen im Urin wiedergefunden. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) des Patienten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Pharmakokinetik des NK_1 -Rezeptorantagonisten.

Da der Wirkstoff gleichzeitig sehr gut ZNS-gängig ist, sind im Vergleich zu (Fos)Aprepitant fünf Tage nach oraler Gabe noch mehr als 90 % der NK_1 -Rezeptoren im Cortex und 73 % im Striatum besetzt [19]. Weitergehende Untersuchungen zeigten in diesem Zusammenhang, dass das Ausmaß der besetzten NK_1 -Rezeptoren im Cortex direkt mit den Rolapitant-Plasmakonzentrationen korreliert [8].

Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Ein komplettes Ansprechen (CR) auf ein Antiemetikum im Rahmen einer CINV-Prophylaxe setzt voraus, dass es in den vorgegebenen Zeiträumen zu keinem Erbrechen und zu keinem Bedarf an Rescue-Medikation kommt. Untersucht werden in diesem Zusammenhang die Segmente 0 bis 24 Stunden (akute Phase), > 24 bis 120 Stunden (verzögerte Phase) und der gesamte Zeitraum (0 bis 120 Stunden). Bei der Prüfung auf Phasen von Übelkeit (Nausea) wird von „keiner signifikanten Nausea“ gesprochen, wenn auf einer 100 mm langen visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) der maximale VAS-Score < 25 mm liegt. Wenn „keine Nausea“ ermittelt wurde, muss der maximale VAS-Score < 5 mm liegen. Von einem kompletten CINV-Schutz (complete protection) wird gesprochen, wenn alle drei Parameter zutreffen: keine Emesis, keine eingesetzte Rescue-Medikation und nur geringe Übelkeit (max. VAS-Score < 25 mm).

Wird der Einfluss von CINV auf die Alltagsaktivität eines Patienten abgefragt, bedient man sich des FLIE-Fragebogens (FLIE: Functional living index – emesis). Er ist nach Abschluss der Chemotherapie an Tag 6 nach Gabe des 1. Zyklus auszufüllen. Dabei werden jeweils neun Fragen zu Nausea und Emesis gestellt und mithilfe einer 7-Punkte-



Zusatzmaterial

Zu diesem Beitrag existiert ein Online-Supplement mit den Tabellen S1, S2 zur MEC-Studie sowie S3, S4 zu CYP2D6- und P-Glykoprotein-Substraten: auf „www.arzneimitteltherapie.de“ unter „Archiv“, 2017, Heft 12.



VAS ausgewertet. Bestand überhaupt keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivität unter der Supportivtherapie, sind maximal 126 Punkte erreichbar. Allerdings wird bereits bei einem Summen-Score > 108 dieses Ziel als erreicht angesehen [4, 14].

Dosisfindungsstudie mit Rolapitant

Im Rahmen einer Dosisfindungsstudie wurde geprüft, inwieweit eine orale Einmalgabe von 9 mg, 22,5 mg, 90 mg oder 180 mg Rolapitant bei Cisplatin-behandelten Patienten (Cisplatin-Dosis ≥ 70 mg/m²) zu einer signifikanten Verbesserung des kompletten Ansprechens gegenüber einer Dublette aus 32 mg Ondansetron i. v. und oralem Dexamethason 20 mg führt. Beide Studienarme mit oder ohne Rolapitant sahen zweimal 8 mg Dexamethason pro Tag an den Folgetagen 2, 3 und 4 vor.

Da die Gabe von 180 mg p. o. mit dem größten supportiven Vorteil für die Patienten verbunden war, ohne dass sich eine nennenswerte Häufung von Nebenwirkungen ergab, wurde diese Dosis für weitergehende Phase-III-Studien festgelegt [12]. Inzwischen ist über PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Imaging-Studien bekannt, dass mit dieser Dosis eine annähernde Sättigung der NK_1 -Rezeptoren erreicht wird [21].

Phase-III-Studienprogramm

Es liegen die Ergebnisse von drei Phase-III-Studien vor, in denen die klinische Wirksamkeit von Rolapitant zusätzlich zu einer Therapie mit Granisetron und Dexamethason geprüft wurde: zwei Studien bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC-1 und HEC-2) und eine Studie bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC). Letztere berücksichtigte allerdings annähernd 50 % Patienten, die mit einer Anthracyclin/Cyclophosphamid-Kombination (AC) behandelt worden waren, die heute bei Patientinnen mit Mammakarzinom als hoch emetogen eingestuft wird. Primärer Endpunkt der im Folgenden genauer ausgeführten Phase-III-Studien war das komplette Ansprechen in der verzögerten Phase nach Gabe der Chemotherapie [14, 18].

Phase-III-Studien: HEC-1 und HEC-2

In den zwei multizentrisch durchgeführten HEC-Studien HEC-1 und HEC-2 wurden insgesamt 1087 Chemotherapie-naive Patienten randomisiert [14]. Sie erhielten im Median 75 mg/m² i.v. Cisplatin als hoch emetogene Chemotherapie. Beide Studien waren identisch konzipiert. Bezogen auf die Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und durchschnittlicher Alkoholkonsum pro Woche waren zwischen den jeweiligen Studienarmen keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen. Beide Studienarme erhielten an Tag 1 der Chemotherapie 10 µg/kg Granisetron i.v. und 20 mg Dexamethason sowie an den Folgetagen 2 bis 4 jeweils 8 mg Dexamethason oral. Patienten im Rolapitant-Studienarm erhielten an Tag 1 zusätzlich 180 mg Rolapitant einmalig p.o. etwa ein bis zwei Stunden vor Beginn der Cisplatin-Infusion. Patienten im Vergleichsarm (Kontrollarm) erhielten ein Placebo.

Die Analyse nach dem ersten Therapiezyklus zeigte, dass ein höherer Anteil an Patienten im Rolapitant-Studienarm ein komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase (primärer Studienendpunkt) aufwies als im Kontrollarm. Wurden die Ergebnisse der HEC-1 und HEC-2 zusammengefasst, erreichten im Rolapitant-Arm 71 % der Studienteilnehmer und im Vergleichsarm 60 % das primäre Studienziel, ein komplettes Ansprechen auf die Antiemetika (Odds-Ratio 1,6; Konfidenzintervall [KI] 1,3–2,1; p = 0,0001) (Tab. 3) [14]. Tabelle 4 zeigt die zusammengefassten Daten der HEC-1- und HEC-2-Studie zu den Endpunkten *keine Emesis*, *keine signifikante Nausea*, *keine Nausea* und *kompletter Schutz* in der akuten und verzögerten Phase sowie im gesamten fünf-tägigen Risikozeitraum nach der Chemotherapie.

Tab. 3. Komplette Ansprechrate nach Chemotherapie-Gabe in der verzögerten Phase (> 24 bis 120 Stunden) als primärem Endpunkt der Studie, in der akuten und gesamten Phase als sekundäre Endpunkte bei HEC-1 und HEC-2 bzw. HEC (gepoolt); nähere Erläuterungen im Text (mod. nach [14])

	Komplette Ansprechrate [N/n (%)]		Odds-Ratio (95%-KI); p-Wert
	Rolapitant 180 mg	Aktive Kontrolle	
Verzögerte Phase (> 24–120 h)			
HEC-1	192/264 (73 %)	153/262 (58 %)	1,9 (1,3–2,7); p = 0,0006
HEC-2	190/271 (70 %)	169/273 (62 %)	1,4 (1,0–2,1); p = 0,0426
HEC (gepoolt)	382/535 (71 %)	322/535 (60 %)	1,6 (1,3–2,1); p = 0,0001
Akute Phase (≤ 24 h)			
HEC-1	221/264 (84 %)	193/262 (74 %)	1,8 (1,2–2,8); p = 0,0051
HEC-2	226/271 (83 %)	217/273 (79 %)	1,3 (0,8–2,0); p = 0,2331
HEC (gepoolt)	447/535 (84 %)	410/535 (77 %)	1,6 (1,1–2,1); p = 0,045
Gesamte Phase (0–120 h)			
HEC-1	185/264 (70 %)	148/262 (56 %)	1,8 (1,3–2,6); p = 0,0013
HEC-2	183/271 (68 %)	165/273 (60 %)	1,4 (1,0–1,9); p = 0,0840
HEC (gepoolt)	368/535 (69 %)	313/535 (59 %)	1,6 (1,2–2,0); p = 0,0005

HEC: hoch emetogene Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Gesamtanzahl Patienten; N: Anzahl

Tab. 4. Rolapitant-haltige Dreifachkombination versus konventionelle Dublette – Vergleich der klinischen Endpunkte bei HEC (gepoolte Daten aus HEC-1 und HEC-2; mod. nach [14])

	Rolapitant 180 mg (n = 535)	Aktive Kontrolle (n = 535)	Odds-Ratio (95%-KI); p-Wert
Keine Emesis			
Gesamte Phase (0–120 h)	73 %	62 %	1,7 (1,3–2,2); p < 0,0001
Verzögerte Phase (> 24–120 h)	76 %	64 %	1,8 (1,4–2,3); p < 0,0001
Akute Phase (≤ 24 h)	86 %	79 %	1,6 (1,2–2,3); p = 0,0022
Keine signifikante Nausea			
Gesamte Phase (0–120 h)	72 %	65 %	1,4 (1,1–1,8); p = 0,0174
Verzögerte Phase (> 24–120 h)	74 %	67 %	1,4 (1,1–1,8); p = 0,0108
Akute Phase (≤ 24 h)	88 %	83 %	1,6 (1,1–2,3); p = 0,009
Keine Nausea			
Gesamte Phase (0–120 h)	52 %	42 %	1,5 (1,2–2,0); p = 0,0004
Verzögerte Phase (> 24–120 h)	56 %	44 %	1,6 (1,2–2,0); p = 0,0002
Akute Phase (≤ 24 h)	70 %	64 %	1,3 (1,0–1,7); p = 0,0304
Kompletter Schutz			
Gesamte Phase (0–120 h)	63 %	54 %	1,5 (1,2–1,9); p = 0,0013
Verzögerte Phase (> 24–120 h)	65 %	55 %	1,5 (1,2–,0); p = 0,0006
Akute Phase (≤ 24 h)	81 %	73 %	1,5 (1,2–2,1); p = 0,0033

HEC: hoch emetogene Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten

Die Häufigkeit an Nebenwirkungen war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Post-hoc-Analyse zur Prävention der akuten Emesis (0 bis 24 Stunden) zeigte bei HEC-1 einen signifikanten Vorteil durch die Hinzunahme von Rolapitant, während bei HEC-2 in der akuten Phase im kompletten Ansprechen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zu beobachten war. Allerdings war davon unabhängig der signifikante Vorteil durch die Dreierkombination bei

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Klinische Wirksamkeit im ersten Chemotherapiezyklus Rolapitant-haltiges Triple-Regime vs. Zweierkombination bei MEC (mod. nach [18])

	Komplette Ansprechrate [N/n (%)]		Odds-Ratio (95%-KI); p-Wert
	Rolapitant	Aktive Kontrolle	
Verzögerte Phase (> 24–120 h)			
AC	230/344 (67%)	214/359 (60%)	1,4 (1,0–1,9); p = 0,0465
Non-AC MEC	245/322 (76%)	196–307 (64%)	1,8 (1,3–2,5); p = 0,0008
Akute Phase (0–24 h)			
AC	264/344 (77%)	276/359 (77%)	1,0 (0,7–1,4); p = 0,9659
Non-AC MEC	292/322 (91%)	259/307 (84%)	1,8 (1,1–2,9); p = 0,0163
Gesamte Phase (0–120 h)			
AC	216/344 (63%)	197/359 (55%)	1,4 (1,0–1,9); p = 0,0332
Non-AC MEC	241/322 (75%)	188/307 (61%)	1,9 (1,3–2,6); p = 0,0003

AC: Anthracyclin + Cyclophosphamid, KI: Konfidenzintervall; MEC: moderat emetogene Chemotherapie; n: Gesamtanzahl Patienten; N: Anzahl

den Studien in der verzögerten Phase gegeben. Das unterstreicht die Bedeutung des NK₁-Rezeptorantagonisten insbesondere in der verzögerten Phase, da hier im Gegensatz zur akuten Phase 5-HT₃-Rezeptor-getriggerte Prozesse eine deutlich geringere Rolle im Pathomechanismus der CINV spielen [15].

Phase-III-Studie: MEC

In der Phase-III-Studie zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rolapitant bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) fällt auf, dass sowohl im Rolapitant-Studienarm als auch im Kontrollarm mehr als die Hälfte der Patienten eine Kombination bestehend aus einem Anthracyclin und Cyclophosphamid (AC) erhalten hatten [18] (siehe auch Tab. S1 im Online-Supplement). AC-Schemata waren 2011 noch als moderat emetogen eingestuft worden, sodass diese Studienplanung im Nachhinein verständlich ist, auch wenn man diese Patienten heute einer HEC-Studie zuordnen würde.

In der multizentrischen Studie wurden insgesamt 1369 Chemotherapie-naive Patienten mit vorwiegend soliden Tumoren berücksichtigt. Bezogen auf die Patientencharakteristika waren in den Studienarmen keine relevanten Unterschiede zu verzeichnen. In beiden Studienarmen – mit oder ohne Rolapitant – erhielten die Patienten an Tag 1 der Chemotherapie 2 mg Granisetron p. o. und 20 mg Dexamethason, sowie an den Folgetagen 2 und 3 jeweils 2 mg Granisetron. Die Analyse nach dem ersten Therapiezyklus zeigte, dass ein höherer Anteil an Patienten im Rolapitant-Studienarm ein komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase (primäres Studienziel) aufwies: 71 % versus 62 % (Odds-Ratio 1,6; 95%-KI 1,2–2,0; p = 0,0002) (Tab. 5).

Die Subgruppenanalyse der MEC-Studie ergab, dass die Patienten, die eine AC-haltige Chemotherapie bekommen hatten, in der verzögerten Phase und auf den gesamten

Risikozeitraum hin gesehen von der Dreifachkombination profitierten. In beiden Zeiträumen erreichten signifikant mehr mit Rolapitant behandelte Patienten ein komplettes Ansprechen auf die Antiemese als mit der Zweierkombination behandelte Patienten (Tab. 5). Bei den nicht mit AC behandelten Patienten waren die CR-Raten in allen drei Phasen nach der Chemotherapie durch den Zusatz von

Rolapitant signifikant verbessert (Tab. 5). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war keine Veränderung im Verträglichkeitsmuster zu erkennen.

Inzwischen liegt auch eine Post-hoc-Analyse für Carboplatin-behandelte Patienten im Rahmen dieser MEC-Studie vor: Signifikant mehr Patienten unter Rolapitant zeigten ein komplettes Ansprechen und zwar sowohl in der verzögerten Phase (82,3 % vs. 65,6%; p < 0,001) als auch im Gesamtzeitraum (0 bis 120 Stunden) (80,2 % vs. 64,6 %; p < 0,001). Diese Post-hoc-Analyse ist insofern von Interesse, als bereits in anderen Studien gezeigt wurde, dass Carboplatin-behandelte Patienten vom Zusatz eines NK₁-Rezeptorantagonisten deutlich profitieren [7].

Eine Zusammenfassung der Studienergebnisse findet sich im Online-Supplement in Tabelle S2.

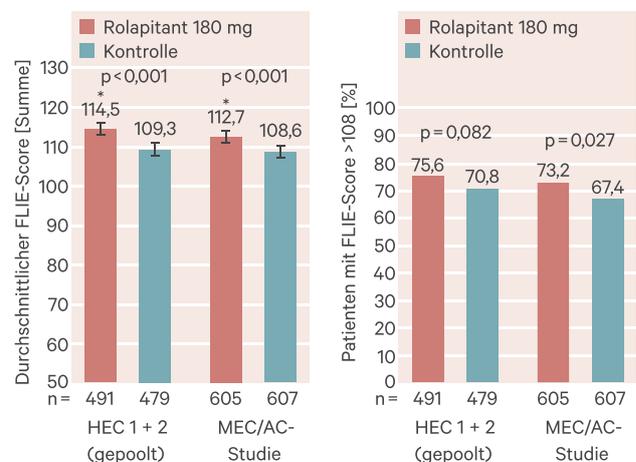


Abb. 2. Ergebnisse des FLIE-Fragebogen unter Einsatz von Rolapitant bzw. Kontrolle ohne NK₁-Rezeptorantagonisten. Zugrunde gelegt ist eine Skala von 18 bis 126 Punkten; nähere Erläuterung im Text (mod. nach [4])

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Weitergehende Studienergebnisse

Bei der Erfassung des Patient-Reported Outcome mithilfe der FLIE-Bögen zeigte sich, dass in der MEC-Studie signifikant mehr Patienten, die eine Antiemese mit Rolapitant erhalten hatten, keine Auswirkungen der CINV auf ihr tägliches Leben angaben als Patienten aus dem Kontrollarm (73 % vs. 67 %; $p=0,0270$, **Abb. 2**). In den beiden HEC-Studien ließ sich bei der Auswertung der FLIE-Bögen zwar ein Unterschied zugunsten des Rolapitant-haltigen Regimes feststellen, er war jedoch nicht statistisch signifikant (gepoolte Studiendaten: 76 % vs. 71 %; $p=0,0821$, **Abb. 2**). Die differenzierte Betrachtung der Scores zur Nausea und zum Erbrechen in den HEC-Studien und der MEC/AC-Studie lässt durchgängig eine signifikante Verbesserung durch die Hinzunahme von Rolapitant erkennen [4].

Dass der protektive Effekt von Rolapitant über mehrere Chemotherapiezyklen (MEC und HEC) anhält, wurde von Rapoport et al. herausgearbeitet. In den Zyklen 2 bis 6 wurden die Patienten an den Zyklustagen 6 bis 8 befragt, ob es an den fünf Tagen nach der Chemotherapie-Gabe zu Erbrechen oder Würgen gekommen war und ob sie unter Übelkeit litten, die ihren normalen Alltag beeinträchtigte. Hinsichtlich der beiden Parameter *Kein Erbrechen* und *Keine beeinträchtigende Übelkeit* ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Rolapitant-haltige Kombinationsantiemese in den Zyklen 2 bis 5 (Zyklus 2: $p=0,006$, Zyklus 3: $p<0,001$, Zyklus 4: $p=0,001$ und Zyklus 5: $p=0,021$). Betrachtet man nur den Parameter „kein Erbrechen“, zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil für die Dreierkombination in den Zyklen 2 bis 6. Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse traten mit 5,5 % in den Rolapitant- und 6,8 % in den Kontrollarmen ähnlich häufig auf [13].

Verträglichkeit

Rolapitant weist ein sehr ähnliches Nebenwirkungsprofil auf wie Aprepitant und Netupitant, wobei in den zulassungsrelevanten Studien die unerwünschten Ereignisse Schluckauf, Kopfschmerzen, Obstipation und Fatigue in den Vergleichsgruppen ohne Rolapitant ähnlich häufig beobachtet wurden [8, 12, 15]. Aus Untersuchungen an gesunden Probanden wurde vom Auftreten leichter Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit berichtet [8].

Wechselwirkungen

Im Gegensatz zu Aprepitant und Netupitant gehen von Rolapitant keine moderaten inhibierenden Effekte auf CYP3A4 aus (**Tab. 2**) [10, 15]. Entsprechende Untersuchungen mit dem Modells substrat Midazolam führten zu keinen klinisch-pharmakokinetischen Veränderungen des Benzodiazepins. Darüber hinaus ist keine metabolische Beeinträchtigung des Glucocorticoid-Stoffwechsels unter Rolapitant beobachtet

worden, sodass bei einer gleichzeitigen Gabe von Dexamethason keine Dosismodifikationen vorzunehmen sind [8].

Hingegen gehen von Rolapitant moderat CYP2D6-inhibierende Wirkungen aus, die aufgrund der vergleichsweise langen Halbwertszeit des NK₁-Rezeptorantagonisten auch entsprechend lange anhalten können (Übersicht entsprechender CYP2D6-Substrate in **Tab. S3** im Online-Supplement). Klinisch-pharmakokinetische Untersuchungen mit dem Modells substrat Dextromethorphan zeigten, dass der gleichzeitige Einsatz von Rolapitant zu einer Steigerung der Dextromethorphan-Exposition um das 2,2- bis 3,9-Fache führte. Bei CYP2D6-Ultrarapid-Metabolizern ist von einer stärkeren Expositionssteigerung auszugehen (etwa 5,7-fach), während bei Intermediate Metabolizern der Effekt deutlich abgeschwächt ist (etwa 1,4- bis 1,7-fach) [8].

Eine erhöhte Exposition entsprechender CYP2D6-Substrate ist vor allem dann zu erwarten, wenn dieses Isoenzym das einzige oder vorherrschende Enzym für die Metabolisierung der Komedikation ist, und andere CYP-Isoenzyme nur wenig kompensatorisch eingreifen. Weist das CYP2D6-Substrat darüber hinaus eine relativ geringe therapeutische Breite auf (z. B. Thioridazin), sollte auf eine geeignete therapeutische Alternative mit einem anderen pharmakokinetischen Profil ausgewichen werden [1].

Aus In-vitro-Untersuchungen wurde abgeleitet, dass von Rolapitant Breast-Cancer-Resistance-Protein(BCRP)- und P-Glykoprotein(Pgp)-hemmende Eigenschaften ausgehen. Modells substrat für die BCRP-Efflux-Pumpe sind Wirkstoffe wie Methotrexat, Topotecan, Irinotecan und Rosuvastatin. Für die Pgp-Efflux-Pumpe (Synonym: ABCB1, MDR1) werden Arzneimittel wie Digoxin, Verapamil oder Cyclosporin aufgeführt (Übersicht potenzieller Pgp-Substrate in **Tab. S4** im Online-Supplement). In einer pharmakokinetischen Studie wurden 200 mg Rolapitant gemeinsam mit 0,5 mg Digoxin gegeben. Zwar erhöhte sich dadurch die c_{max} des Digitalisglykosids um 71 % und dessen AUC um 30 %, eine klinisch relevante Veränderung der ventrikulären Frequenz und anderer EKG-Parameter wurde jedoch nicht festgestellt [8].

Da Rolapitant über CYP3A4 verstoffwechselt wird, können sehr potente Induktoren (z. B. Rifampicin) die Clearance des NK₁-Rezeptorantagonisten erheblich steigern, sodass mit einer 6- bis 8-fachen AUC-Senkung zu rechnen ist. Der CYP3A-Inhibitor Ketoconazol führte zu keiner relevanten pharmakokinetischen Veränderung [8].

Dass die CYP2D6-, BCRP- und Pgp-Inhibition in Verbindung mit Rolapitant tatsächlich mit relativ wenigen klinisch relevanten Wechselwirkungen in der täglichen Praxis verbunden ist, wurde vor Kurzem von Barbour et al. in einer Post-hoc-Analyse der durchgeführten Zulassungsstudien herausgearbeitet. In diesem Zusammenhang wurde der Frage nachgegangen, ob in den Zulassungsstudien durch die Hinzunahme von Rolapitant Auffälligkeiten im Ne-

benwirkungsspektrum zu beobachten waren, die auf einer Arzneimittelwechselwirkung beruhen könnten. Sie identifizierten bei 53 % der Patienten Arzneimittel, die potenziell über CYP2D6 metabolisiert werden, und bei 63 % der Patienten Arzneimittel, die potenziell als BCRP-Substrate eingestuft werden können. Ihre Analyse hatte zum Ergebnis, dass in diesem Zusammenhang keine Auffälligkeiten in den unerwünschten Begleiterscheinungen zu beobachten waren. Allerdings war bei keinem Patienten ein Arzneistoff wie Thioridazin oder Pimozid eingesetzt worden [2].

Vergleich mit anderen NK₁-Rezeptorantagonisten

Ein auffälliger Unterschied zwischen den NK₁-Rezeptorantagonisten besteht im Spektrum an potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln [10, 15]. Bei Aprepitant werden aufgrund der moderaten CYP3A4-inhibierenden Wirkung vor allem Arzneistoffe in der Kombination erfasst, die nach oraler Gabe einem relativ hohen First-Pass-Effekt unterliegen (z. B. Midazolam, Quetiapin, Sirolimus). In der Fachinformation der oralen Fixkombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) findet sich der Hinweis, dass ein klinisch-pharmakokinetischer Einfluss auf das intravenös applizierte Zytostatikum Docetaxel und eine damit verbundene Expositionssteigerung des Taxans um +37 % nicht ausgeschlossen werden kann [6, 10].

Die beiden NK₁-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Netupitant erhöhen im Gegensatz zu Rolapitant die Exposition eines gleichzeitig applizierten Glucocorticoids (z. B. Dexamethason) im Plasma, sodass Dosismodifikationen vorzusehen sind. Inwieweit die potenziell CYP2C9-induzierenden Eigenschaften von Aprepitant klinisch relevant sind, bedarf weitergehender Untersuchungen [10, 15].

Rolapitant ist eine moderate CYP2D6-Inhibition zu eigen. Hier können gewisse Parallelen zum CYP17-Inhibitor Abirateron hergestellt werden, der ebenfalls als moderater CYP2D6-Inhibitor eingestuft wird. Im Rahmen einer aktuellen Analyse zu möglichen Wechselwirkungen wurden

allerdings nur wenige Arzneimittel identifiziert, die in diesem Zusammenhang als kritisch eingestuft werden, wie beispielsweise die kaum mehr eingesetzten Antiarrhythmika Chinidin und Propafenon [5].

MASCC/ESMO: Aufnahme in die Leitlinien

Auf der Basis der Studiendaten haben die „Multinational Association of Supportive Care in Cancer“ (MASCC) und die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) im Update 2016 ihrer Antiemese-Leitlinien Rolapitant in die Leitlinien zur CINV-Prophylaxe bei HEC, AC- und Carboplatin-haltigen Therapieprotokollen aufgenommen (Tab. 7) [11]. Im Gegensatz zu (Fos)aprepitant und Netupitant ist bei Rolapitant keine Reduktion der Dexamethason-Dosis erforderlich.

Die Eliminationshalbwertszeit von Rolapitant ist mit etwa 180 Stunden weitaus länger als die von Aprepitant oder Netupitant [9, 15]. Mit dieser langen Eliminationshalbwertszeit ist eine relativ lange Verweilzeit des Wirkstoffs und seines aktiven Metaboliten SCH 720881 im Cortex und im Striatum verbunden, sodass trotz Einmalgabe der antiemetische Effekt von Rolapitant über mehrere Tage sichergestellt ist [8]. Damit kann selbst bei einer Chemotherapie, die durchgehend über fünf Tage sukzessive gegeben wird (z. B. das PEB-Protokoll beim Hodenkarzinom), eine alleinige orale Gabe des NK₁-Rezeptorantagonisten Rolapitant gemeinsam mit Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten als antiemetischer Schutz angeboten werden. Bei Bedarf kann eine Dexamethason-Gabe in den Folgetagen gemäß MASCC/ESMO-Leitlinien vorgesehen werden [11].

Wird hingegen Aprepitant beim PEB-Protokoll eingesetzt, ist die Sachlage etwas komplexer, wie man im Rahmen einer 5-Tages-Therapie am besten verfahren soll: Die Fachinformation sieht nur eine Gabe über drei Tage vor. Eine vergleichsweise große klinische Studie sah die erste Gabe von Aprepitant erst an Tag 3 vor, während eine weitergehende Publikation von Tag 1 an eine durchgehende Prophylaxe über

Tab. 7. Update 2016 der Antiemetischen Leitlinien gemäß MASCC/ESMO – unter besonderer Berücksichtigung des Einsatzes von Rolapitant und der darauf abzustimmenden Anwendung von Dexamethason in der akuten und verzögerten Phase der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis (mod. nach [17])

Emetogene Chemotherapie	Prophylaxe für die akute Phase	Prophylaxe für die verzögerte Phase
Hoch emetogene Chemotherapie (HEC)	5-HT ₃ -RA, Rolapitant 180 mg und Dexamethason 20 mg	2-mal tgl. Dexamethason 8 mg p. o. für 3–4 Tage
AC-basierte Protokolle beim Mammakarzinom	5-HT ₃ -RA, Rolapitant 180 mg und Dexamethason 8 mg	
Carboplatin-haltige Protokolle	5-HT ₃ -RA, Rolapitant 180 mg und Dexamethason 8 mg	
Moderat emetogene Chemotherapie (MEC)	5-HT ₃ -RA, Dexamethason 8 mg	1-mal 8 mg bzw. 2-mal 4 mg Dexamethason für 2–3 Tage

5-HT₃-RA: Serotoninrezeptor-Rezeptorantagonist; AC: Anthracyclin + Cyclophosphamid



Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp ist seit 1998 Chefoptioner des Universitätsklinikums Tübingen. Fachliche Schwerpunkten sind die klinische Mykologie, Onkologie und Hämostaseologie sowie sich daraus ableitende pharmakonomische Herausforderungen.

insgesamt sieben Tage vorsieht (vgl. [17]). Eine Erhebung zeigt, dass Patienten teilweise die mitgegebene Menge von zwei Kapseln Aprepitant 80 mg für die zwei Folgetage nach Chemotherapie nicht korrekt, sondern erst als Salvage-Medikation bei Bedarf einnehmen [20]. Hier bietet Rolapitant einen Vorteil in der praktischen Anwendung und Adhärenz.

Zusammenfassung

Mit Rolapitant wurde im April 2017 der dritte Vertreter der Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten für die Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis (CINV) bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie in Europa zugelassen. Handelsüblich steht der NK₁-Rezeptorantagonist als Filmtablette mit 90 mg Wirkstoff zur Verfügung. Da zur CINV-Prophylaxe 180 mg Rolapitant empfohlen werden, ist im Rahmen einer HEC oder MEC etwa 60 bis 120 Minuten vor Beginn der Infusion die einmalige Gabe von zwei Filmtabletten vorzusehen.

Zusammenfassend stellt Rolapitant eine Bereicherung des Antiemetika-Spektrums in der klinischen Onkologie dar. Der NK₁-Rezeptorantagonist ermöglicht durch die Option der Einmalgabe und seines vergleichsweise geringen Wechselwirkungsspektrums Erleichterungen in der täglichen Praxis. Bisher ist das Arzneimittel ausschließlich oral verfügbar, die Gabe sollte ein bis zwei Stunden vor Beginn der Chemotherapie-Infusion erfolgen. Eine parenterale Darreichungsform des Rolapitant befindet sich in der Entwicklung.

Interessenkonflikterklärung

HPL gibt an, Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten zu haben von MSD, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Pfizer, Sanofi und Astra-Zeneca sowie Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von BMS, Pfizer, Celgene, Cellpharm, Daiichi-Sankyo, Biotest, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MEDac, MSD, Mundipharma, Tesaro, Gilead und Vifor.

Rolapitant – a further developed neurokinin-1-receptor antagonist. An overview to clinical-pharmacokinetic characteristics, study results as well as potential drug interactions

Rolapitant represents the third congener of the selectively acting neurokinin-1-antagonists available to control chemotherapy (CTX)-induced nausea and vomiting (CINV). Phase-III-study results have confirmed the clinical effectiveness of Rolapitant for the prevention of delayed CINV episodes irrespective whether highly (HEC) or moderately emetogenic

agents (MEC) had been used. In comparison with Aprepitant or Netupitant the elimination half-life of Rolapitant is much longer which allows an oral intake once before the first CTX infusion, even in case of a treatment regimen over several consecutive days. In contrast to Aprepitant and Netupitant, no impact on Cyp3A-mediated metabolism including glucocorticoids has to be expected with Rolapitant, whereas its moderate Cyp2D6 inhibitory effects may be only clinically relevant in case of a coadministered narrow therapeutic index drug which is exclusively inactivated via Cyp2D6 isozyme.

Key words: Rolapitant, study results, clinical pharmacokinetics, potential drug interactions

Literatur

1. American Society of Health-System Pharmacists. www.ahfsdruginformation.com
2. Barbour S, Smit T, Wang X, Powers D, et al. Integrated safety analysis of rolapitant with coadministered drugs from phase II/III trials: an assessment of CYP2D6 or BCRP inhibition by rolapitant. *Ann Oncol* 2017;28:1268–73.
3. Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25:1661–71.
4. Chasen M, Urban L, Schnadig I, Rapoport B, et al. Rolapitant improves quality of life of patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25:85–92.
5. Del Re M, Fogli S, Derosa L, Massari F, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev* 2017;55:71–82.
6. Fachinformation Akynzeo® 300 mg/0,5 mg Hartkapseln. Stand: Januar 2017.
7. Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, Modiano MR, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016;122:2418–25.
8. Investigator's Brochure Rolapitant (SCH 619734). Tesaro Inc., August 3, 2014.
9. Lau TK, Yip CH, Yeo W. State of the art antiemetic therapy for cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2016;18:2.
10. Lipp HP. NEPA (Netupitan/Palonosetron) zur Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis. *Krankenhauspharmazie* 2015;36:485–93.
11. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356–67.
12. Rapoport B, Chua D, Poma A, Arora S, et al. Study of rolapitant, a novel, long-acting, NK-1 receptor antagonist, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) due to highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015;23:3281–8.
13. Rapoport B, Schwartzberg L, Chasen M, Powers D, et al. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer* 2016;57:23–30.
14. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:1079–89.
15. Rapoport BL. Differential pharmacology and clinical utility of rolapitant in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Management and Research* 2017;9:41–50.
16. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 3):119–33.
17. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten – Langversion 1.0. November 2016; AWMF-Registernummer: 032/0540L <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> (Zugriff am 16.05.2017).
18. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: a randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1071–8.
19. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, Koole M, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:243–50.
20. Vidall C, Fernandez-Ortega P, Cortinovis D, Jahn P, et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23:3297–305.
21. Wang X, Zhang ZY, Powers D, Wang J, et al. Rolapitant absolute bioavailability and PET imaging studies in healthy adult volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:332–9.
22. Wu G, Yeung S, Chen F. Compatibility and stability of rolapitant injectable emulsion admixed with dexamethasone sodium phosphate. *Int J Pharm Compd* 2017;21:66–75.



Rolapitant – ein weiterentwickelter Neurokinin-1-Rezeptorantagonist

Fragen zum Thema

1. Eine hohe emetogene Potenz (Wahrscheinlichkeit für Übelkeit/Erbrechen ohne Prophylaxe bei >90 % der Patienten) hat

- A. Capecitabin
- B. Procarbazin
- C. Trastuzumab emtansin
- D. Vincristin

2. Eine niedrige emetogene Potenz (Übelkeit/Erbrechen ohne Prophylaxe bei 10–30 % der Patienten) hat

- A. Anthracyclin plus Cyclophosphamid
- B. Etoposid
- C. Oxaliplatin
- D. Vinorelbin

3. Welche Aussage ist falsch? Rolapitant ...

- A. hat eine längere Halbwertszeit (HWZ) als Netupitant
- B. hat eine > zehnmals längere HWZ als Fosaprepitant
- C. wird hauptsächlich über CYP2A6 metabolisiert
- D. bindet mit ähnlich hoher Affinität an NK₁-Rezeptoren wie Aprepitant und Netupitant

4. Nebenwirkungsprofil von Rolapitant. Was ist falsch?

- A. Rolapitant weist ein ähnliches Profil auf wie Aprepitant
- B. Probanden berichteten über leichte Kopfschmerzen
- C. Schwindel und Müdigkeit können auftreten
- D. Es weicht grundlegend vom Profil von Netupitant ab

5. Welche Aussage zu Rolapitant ist korrekt?

- A. Es hemmt laut In-vitro-Untersuchungen das Breast-Cancer-Resistance-Protein
- B. Rifampicin hat keinen großen Einfluss auf die Clearance
- C. P-Glykoprotein(Pgp)-hemmende Eigenschaften sind nicht zu erwarten
- D. Aufgrund erheblicher Wechselwirkungen ist bei gleichzeitiger Gabe von Dexamethason die Dosis anzupassen

6. Ein komplettes Ansprechen im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe setzt voraus, dass Patienten ...

- A. erst nach 24 Stunden Rescue-Medikation benötigen
- B. im vorgegebenen Zeitraumen nicht erbrechen
- C. maximal einen Übelkeits-VAS(Visual Analog Scale)-Score von 20 mm haben
- D. Nausea erst in der verzögerten Phase entwickeln

7. Studien HEC 1/HEC 2. Welche Aussage ist falsch?

- A. Alle Patienten erhielten an Tag 1 der Chemotherapie 10 µg/kg Granisetron i. v. und 20 mg Dexamethason
- B. Ein komplettes Ansprechen erreichten (gepoolt) 71 % unter Rolapitant gegenüber 60 % im Kontrollarm
- C. In der verzögerten Phase zeigte sich kein Vorteil durch die Kombination Granisetron/Dexamethason/Rolapitant
- D. Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig

8. MEC-Studie. Welche Aussage zur Studie stimmt?

- A. 95 % der Patienten unter Rolapitant zeigten ein komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase
- B. Im Kontrollarm sprachen halb so viele Patienten an wie im Verumarm
- C. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich keine Veränderungen im Verträglichkeitsmuster
- D. Carboplatin-behandelte Patienten hatten keinen Vorteil vom Zusatz eines NK₁-Rezeptorantagonisten

9. Welche Dosierung für die akute Phase entspricht aktuellen Leitlinien?

- A. Carboplatin-haltiges Protokoll: Serotoninrezeptor-Rezeptorantagonist, Rolapitant 180 mg, Dexamethason 20 mg
- B. Moderat emetogene Chemotherapie (MEC): 5-HT₃-RA, Rolapitant 180 mg, Dexamethason 8 mg
- C. Hoch emetogen (HEC): Serotoninrezeptor-Rezeptorantagonist, Rolapitant 180 mg, Dexamethason 20 mg
- D. AC-basiertes Protokoll (Mammakarzinom): 5-HT₃-RA, Rolapitant 180 mg, Dexamethason 20 mg

10. Welche Aussage zu Rolapitant ist falsch?

- A. Rolapitant wird oral verabreicht
- B. Rolapitant kann als Einmalgabe gegeben werden
- C. Bei HEC sind 180 mg Rolapitant 1 bis 2 Stunden vor Infusionsbeginn empfohlen
- D. Bei MEC ist die einmalige Gabe von 90 mg Rolapitant angezeigt

(Auflösung in Heft 3/2017)

Den Antwortbogen zur Bescheinigung Ihres Fortbildungspunkts finden Sie auf der nächsten Seite.

Auflösung aus Heft 10/2017:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Rolapitant

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Januar 2018** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

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

Klinische Studie

Integrase-Inhibitor überzeugt in zwei Studien bei HIV-1-Infektion

Bictegravir als neue, initiale Therapie?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren werden in Kombination mit Integrase-Inhibitoren zur initialen HIV-Therapie eingesetzt. Neu ist der Integrase-Inhibitor Bictegravir, den zwei Studien jetzt auf Wirksamkeit und Sicherheit testeten.

Die initiale HIV-Therapie besteht aus der Gabe von nukleosidischen oder nukleotidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem dritten Agens. Bevorzugt verwendet man dabei Integrase-Inhibitoren (INSTI), die sich als wirksamer und sicherer gegenüber anderen Medikamentenklassen erwiesen haben [1, 3, 4, 6].

Zugelassene INSTIs sind Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir.

Aktuell steht Raltegravir nicht in einer Koformulierung zur Verfügung und es muss zweimal täglich genommen werden.

Elvitegravir ist zwar in Koformulierungen erhältlich und die einmal tägliche Einnahme reicht aus, allerdings benötigt die Therapie mit Elvitegravir ein zusätzliches pharmakologisches Boosting durch den CYP-Inhibitor Cobicistat, der auch mit anderen Wirkstoffen zu Wechselwirkungen führen kann. Zudem ist Elvitegravir auf Patienten mit einer vermuteten glomerulären Filtrationsrate von mehr als 30 ml/min beschränkt.

Dolutegravir ist ein INSTI, der keinen Booster benötigt und eine höhere genetische Barriere für eine Resistenzentwicklung aufweist.

Bictegravir ist ein neuer INSTI mit einer hohen antiviralen Aktivität [2], braucht keinen zusätzlichen pharma-

kologischen Booster, zeigt eine hohe genetische Barriere und ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen [5]. Zwei Studien verglichen nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Bictegravir mit der von Dolutegravir bei der initialen HIV-1-Therapie.

Zwei Studien mit Bictegravir-Intervention

Die erste Studie von Sax et al. verglich dabei direkt Bictegravir mit Dolutegravir, und zwar jeweils mit den gleichen NRTIs. 327 Teilnehmer erhielten Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid (Bictegravir-Gruppe); 330 wurden mit der Kombination aus Dolutegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid behandelt (Dolutegravir-Gruppe). Davon wurden 320 bzw. 325 Patienten in die Effizienz-Analyse eingeschlossen (Tab. 1).

In der zweiten Studie von Gallant et al. erhielten die beiden Patientengruppen nicht nur unterschiedliche Integrase-Inhibitoren; auch die NRTI waren andere. 631 Patienten mit zuvor unbehandelter HIV-Infektion wurden randomisiert (Tab. 1). 316 Teilnehmer erhielten Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid (Bictegravir-Gruppe), 315 bekamen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin (Dolutegravir/ABC/3TC-Gruppe). Davon erhiel-

ten je 314 bzw. 315 Patienten mindestens eine Dosis der Medikamente.

Bictegravir ist Dolutegravir nicht unterlegen

In der Studie von Sax et al. wurde nach 48 Wochen eine Viruslast von unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml in 286 Patienten (89%) der Bictegravir-Gruppe erreicht, in der Dolutegravir-Gruppe waren es 302 Teilnehmer (93%) (Unterschied -3,5%; 95,002%-Konfidenzintervall [KI] -7,9 bis 1,0; $p=0,12$). Damit war das Bictegravir-Behandlungsschema dem mit Dolutegravir nicht unterlegen. Es entwickelten sich keine Resistenzen gegenüber den Studienmedikamenten. Die Häufigkeit und die Art der unerwünschten Ereignisse waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse, die den Studienmedikamenten zugeordnet werden konnten, waren unter Bictegravir seltener als unter Dolutegravir (18% vs. 26%; $p=0,022$).

Ähnliche Ergebnisse demonstrierte die Studie mit unterschiedlicher NRTI-Kombination von Gallant et al. 290 von 314 Patienten der Bictegravir-Gruppe (92,4%) wiesen in Woche 48 eine Konzentration an HIV-1-RNA von unter 50 Kopien pro ml Plasma auf. In der Dolutegravir/ABC/3TC-Gruppe erreichten 293 von 315 Teilnehmern (93%) diesen Endpunkt (Unterschied: -0,6%, 95,002%-KI -4,8 bis 3,6; $p=0,78$). Die Behandlung mit Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid war damit der Therapie mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin ebenfalls nicht unterlegen. Auch in dieser Studie entwickelte kein Teilnehmer eine therapieinduzierte Resistenz gegenüber den Studienmedikamenten. Die Inzidenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse war, wie bei Sax et al., zwi-

Tab. 1. Studiendesign [nach Sax 2017 et al. und Gallant 2017 et al.]

	Studie 1 (Sax 2017 et al.)	Studie 2 (Gallant 2017 et al.)
Erkrankung	HIV	
Studienziel	Überprüfung der Kombination aus Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid im Vergleich zu Dolutegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid	Überprüfung der Kombination aus Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid im Vergleich zu Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin zur initialen Therapie von HIV
Studientyp/Phase	Phase III	
Studiendesign	Multizentrisch, doppelblind, randomisiert, Nichtunterlegenheitsstudie	
Eingeschlossene Patienten	Patienten aus zehn verschiedenen Ländern über 18 Jahre mit: <ul style="list-style-type: none"> ■ unbehandelter HIV-Infektion ■ Konzentration von HIV-1-RNA von ≥ 500 Kopien/ml ■ Sensitivität gegenüber Emtricitabin und Tenofovir ■ einer vermuteten glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min oder mehr Eine chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion war erlaubt	Patienten aus neun verschiedenen Ländern ohne Hepatitis-Infektion über 18 Jahre mit <ul style="list-style-type: none"> ■ unbehandelter HIV-Infektion ■ Konzentration von HIV-1-RNA von ≥ 500 Kopien/ml ■ HLA-B*5701-negativem Befund ■ Sensitivität gegenüber Emtricitabin, Tenofovir, Lamivudin und Abacavir ■ einer vermuteten glomerulären Filtrationsrate von 50 ml/min oder mehr
Intervention	Bictegravir-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg Bictegravir ■ 200 mg Emtricitabin ■ 25 mg Tenofovir-Alafenamid Dolutegravir-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg Dolutegravir ■ 200 mg Emtricitabin ■ 25 mg Tenofovir-Alafenamid Beide Gruppen mit je passendem Placebo; Interventionsdauer: einmal täglich für 144 Wochen	Bictegravir-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg Bictegravir ■ 200 mg Emtricitabin ■ 25 mg Tenofovir-Alafenamid Dolutegravir/ABC/3TC-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> ■ 50 mg Dolutegravir ■ 600 mg Abacavir ■ 300 mg Lamivudin Beide Gruppen mit je passendem Placebo; Interventionsdauer: einmal täglich für 144 Wochen
Primärer Endpunkt	Patienten mit einer Viruslast von unter 50 Kopien HIV-1-RNA pro ml Plasma in Woche 48	
Sponsor	Gilead Sciences	
Studienregisternr.	NCT 02607956	NCT 02607930

schen den beiden Gruppen vergleichbar. Eine Nausea trat allerdings in der Bictegravir-Gruppe seltener auf als in der Dolutegravir/ABC/3TC-Gruppe (10% vs. 23%; $p < 0,0001$). Außerdem kamen unerwünschte Ereignisse, die sich auf die Studienmedikamente zurückführen ließen, im Bictegravir-Arm seltener vor als im Dolutegravir/ABC/3TC-Arm (26% vs. 40%).

Fazit

Bictegravir in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid war in beiden Studien der Behandlung mit Dolutegravir (+ unterschiedliche NRTIs) nicht unterlegen und könnte damit eine neue Strategie bei der Behandlung von nicht-vorbehandelten HIV-Patienten darstellen. Bictegravir war hinsichtlich gastrointestinaler Verträglichkeit sicherer als die

Dolutegravir-Intervention. Weitere Vorteile: Bei der Kombination aus Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid ist es nicht nötig, den HLA-B*5701-Status des Patienten zu überprüfen und die Behandlung erlaubt ebenfalls die Therapie einer Ko-Infektion mit Hepatitis B.

Quellen

Sax PE, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.

Gallant J, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-72.

Literatur

1. Clotet B, et al. on behalf of the ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-31.
2. Gallant JE, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of bictegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:61-6.
3. Lennox JL, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.
4. Squires K, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016;3:e410-20.
5. Tsiang M, et al. Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7086-97.
6. Walmsley SL, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Hypercholesterolämie



Evolocumab und kognitive Funktionen: die EBBINGHAUS-Studie

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Studie mit Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen und erhöhtem LDL-Cholesterol gab es zwischen der Therapiegruppe, die Evolocumab erhielt, und Placebo keinen Unterschied in den kognitiven Funktionen gemessen über einen Zeitraum von 19 Monaten.

Statine, Ezetimib und der Proprotein-Konvertase-Subtilisin-Kexin-Typ-9-Inhibitor (PCSK9) Evolocumab (Repatha®) sind in der Lage, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und Hypercholesterolämie zu reduzieren. Der PCSK9-Hemmer Evolocumab ist besonders wirksam und führt zu einer hoch signifikanten Reduktion des LDL-Cholesterol-Spiegels [1]. In der Vergangenheit gab es aus kleinen Studien Hinweise darauf, dass ein sehr niedriger LDL-Cholesterol-Spiegel möglicherweise zu kognitiven Störungen führt. Diese Frage sollte jetzt durch die EBBINGHAUS-Substudie der großen FOURIER-Studie beantwortet werden.

Studiendesign

Die FOURIER-Studie schloss 27564 Patienten im Alter zwischen 40 und 85 Jahren ein, die eine Arteriosklerose und LDL-Cholesterol-Spiegel von 70 mg/dl oder höher hatten. Die Patienten erhielten entweder 140 mg subkutan Evolocumab alle zwei Wochen oder 420 mg jeden Monat oder Placebo. Im Rahmen der

EBBINGHAUS-Studie absolvierten alle Teilnehmer die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Der primäre Endpunkt war der Wert auf der räumlichen Arbeitsgedächtnisstrategie (Tab. 1). Die Werte für diesen Wert liegen zwischen 4 und 28, wobei niedrige Scores eine bessere Strategie und Planungsfunktion ausdrücken. Sekundäre Endpunkte waren das Arbeitsgedächtnis, das episodische Gedächtnis und die psychomotorische Geschwindigkeit. Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden zur Baseline nach 24 Wochen, dann jährlich und am Ende der Studie durchgeführt. Die Studie war auf Nichtinferiorität ausgelegt.

Studienergebnisse

Insgesamt 1204 Patienten nahmen an dieser Substudie teil. Sie wurden im Median über 19 Monate nachverfolgt. Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt und 72 % waren Männer. 75 % hatten einen Herzinfarkt, 20 % einen ischämischen Insult und 16 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. 90 % bekamen einen Thrombozytenfunktionshem-

Tab. 1. Studiendesign EBBINGHAUS [nach Giugliano et al 2017]

Erkrankung	Dyslipidämie
Studienziel	Änderungen in den Ergebnissen neurokognitiver Testung in Abhängigkeit von der Therapie
Studientyp/Design	Randomisiert, kontrolliert, verblindet, Phase III
Eingeschlossene Patienten	1204
Intervention	■ Evolocumab ■ Placebo
Primärer Endpunkt	spatial working memory strategy index of executive function
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT 02207634 (ClinicalTrials.gov)

mer und 75 % einen Betablocker. Der mediane LDL-Cholesterol-Spiegel zu Beginn der Studie lag bei 92 mg/dl. In der Evolocumab-Gruppe erreichten 661 Patienten LDL-Cholesterol-Spiegel von < 25 mg/dl, 206 Patienten Werte zwischen 25 und 39 mg/dl und 115 Patienten über 40 mg/dl. In der Placebo-Gruppe erreichten 13 Patienten LDL-Cholesterol-Werte von 25 bis 39 mg/dl und 996 hatten LDL-Cholesterol-Werte von über 40 mg/dl. Für keinen der Endpunkte der neuropsychologischen Testung ergaben sich Unterschiede zwischen der Evolocumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Kommentar

Eine Zeitlang war unterstellt worden, dass eine aggressive Therapie mit Statinen und möglicherweise auch mit PCSK9-Inhibitoren durch eine zu starke Senkung des LDL-Cholesterols zu kognitiven Störungen führen könnte. Dies ist

jetzt durch die große Subgruppen-Analyse der FOURIER-Studie eindeutig widerlegt worden. Die Studie hat allerdings zwei wesentliche Einschränkungen. Zum einen wurden Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen und Demenz ausgeschlossen und zum anderen ist eine mittlere Beobachtungszeit von

19 Monaten für eine Evaluation kognitiver Störungen zu kurz. Dessen ungeachtet sind die Ergebnisse aber sehr ermutigend.

Quelle

Giugliano RP, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–43.

Literatur

1. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.

Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult



Tenecteplase versus Alteplase: die NOR-TEST-Studie

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

In einer großen randomisierten Studie in Norwegen zeigte sich kein Unterschied in der therapeutischen Wirkung von Tenecteplase und Alteplase bei Patienten mit akutem ischämischen Insult, die im Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt wurden.

Seit vielen Jahren ist in Deutschland und Europa die Standardtherapie des akuten ischämischen Insults im Zeitfenster von 4,5 Stunden die systemische Gabe von Alteplase (rt-PA, Actilyse®) mit einem initialen Bolus gefolgt von einer einstündigen Infusion, wobei die Dosis gewichtsadaptiert wird. Der Nutzen dieser Therapie ist durch mehrere große randomisierte Studien [2] und durch große Register beispielsweise SITS-MOST belegt. Tenecteplase (Metalyse®) wird im Gegensatz zu Alteplase als Bolus gegeben und hat eine längere Halbwertszeit. In einer australischen Phase-II-Studie zeigten Patienten, die mit Tenecteplase behandelt wurden, einen besseren klinischen Outcome und eine höhere Reperfusionrate als Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden [1]. Die norwegische Studie

sollte jetzt in einer großen Phase-III-Studie die Überlegenheit von Tenecteplase belegen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte offene Überlegenheitsstudie, die in 13 Stroke-Units in Norwegen durchgeführt wurde (Tab. 1). Die Endpunkte wurden verblindet bewertet. Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Die Patienten erhielten entweder 0,4 mg/kg Körpergewicht (KG) Tenecteplase mit einer Maximaldosis von 40 mg oder Alteplase 0,9 mg/kg KG mit einer Maximaldosis von 90 mg, wobei 10 % als Bolus gegeben wurden und der Rest über eine Stunde als Infusion. Der primäre Endpunkt war ein Wert auf der mo-

Tab. 1. Studiendesign NOR-Test [nach Logallo et al 2017]

Erkrankung	Ischämischer Insult
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Tenecteplase vs. Alteplase
Studientyp/Design	Randomisiert, verblindet, Phase III
Eingeschlossene Patienten	1107
Intervention	■ Tenecteplase ■ Alteplase
Primärer Endpunkt	Rankin-Skala-Wert zwischen 0 und 3 nach drei Monaten
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT 01949948 (ClinicalTrials.gov)

difizierten Rankin-Skala zwischen 0 und 3 nach drei Monaten.

Studienergebnisse

In die Studie wurden 1107 Patienten eingeschlossen. 549 erhielten Tenecteplase und 551 Alteplase. Das mittlere Alter der Patienten war 77 Jahre und der mediane Wert auf der National Institute of Health Stroke Skala (NIHSS) lag bei 4 Punkten. Je 20 % der Patienten hatten eine Makroangiopathie oder eine Kardioembolie. Im Mittel vergingen 33 Minuten zwischen Krankenhausaufnahme und Beginn der Thrombolyse. Den primären Endpunkt erreichten 354 Patienten (64 %) in der Tenecteplase-Gruppe und 345 Patienten (63 %) in

der Alteplase-Gruppe. Die Mortalität betrug in beiden Gruppen nach drei Monaten jeweils 5 %. Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen und Blutungskomplikationen war in beiden Gruppen mit 26 % ebenfalls identisch.

Kommentar

Entgegen den Erwartungen der Studiengruppe zeigte Tenecteplase keine therapeutische Überlegenheit im Vergleich zu Alteplase. Alle Endpunkte inklusive der Sicherheitsendpunkte

waren in beiden Therapiegruppen identisch. Obwohl Tenecteplase leichter zu applizieren ist (als Bolus), wird es in Deutschland bis auf weiteres bei einer Therapie mit Alteplase bleiben. Die Studie hatte darüber hinaus das Problem, dass der Löwenanteil der Patienten nur leichte Schlaganfälle hatte. Ob Tenecteplase bei Patienten mit schweren Schlaganfällen möglicherweise überlegen ist, ist aus der vorliegenden Studie nicht zu erschließen.

Quelle

Logallo N, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol* 2017;16:781–8.

Literatur

1. Parsons M, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366:1099–107.
2. Wardlaw JM, et al. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;350:607–14.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Rheumatoide Arthritis

Blockade von Interleukin 6



Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Mit Sarilumab wurde im Juni der zweite Interleukin-6-Hemmer zugelassen. Das Therapieprinzip stellt eine vielversprechende Alternative zur Blockade von Tumornekrosefaktor alpha dar. Studienergebnisse aus Grundlagenforschung und Zulassungsstudien wurden auf dem Jahreskongress 2017 der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vorgestellt. Das Symposium wurde von Sanofi Genzyme veranstaltet.

Bisher galt die Hemmung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) als primäres Therapieprinzip in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Die Interleukin-6-Hemmung hat das infrage gestellt. Interleukin 6 (IL-6) ist ein wichtiger Botenstoff für zahlreiche Differenzierungsprozesse. Erhöhte Interleukin-6- bzw. sIL-6R-Werte (soluble IL-6 receptor) korrelieren jedoch mit der Schwere der Gelenkerstörung, der Leukozyteninfiltration und dem Krankheitsstadium (Abb. 1).

Effektiver Therapieansatz

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL-6-Werten und RA-Begleiterkrankungen wie Anämie, Fatigue, Osteoporose sowie kardiovaskulärem Risiko gezeigt. Diese Korrelationen konnten bestätigt werden, da sich unter einer Blockade von IL-6 Anämie, Fatigue und kardiovaskuläre Faktoren bessern. Auch eine deutliche Senkung des Lipoproteins(a) wurde beobachtet. CRP-Werte normalisieren sich unter IL-6-Blockade.

Die gegen den IL-6-Rezeptor gerichteten Antikörper Tocilizumab (RoActemra[®]) und Sarilumab (Kevzara[®]) sind bereits zugelassen. Mehrere Antikörper gegen IL-6 selbst sind in der Entwicklung (z. B. Sirukumab).

Für Tocilizumab wurde gezeigt, dass sich die Therapietreue nicht unterscheidet – egal ob es mit oder ohne Methotrexat (MTX), in der Erstlinie oder in einer späteren Therapielinie gegeben wurde. Die Patienten zeigen also eine hohe Zufriedenheit unter der IL-6-Hemmung [2].

Bei welchen Patienten?

Serum- und Biomarker im Gelenk unterscheiden sich bei RA-Patienten. Hohe Konzentrationen von löslichem ICAM-1 und geringe CXCL13-Werte sprechen zum Beispiel für eine gute Wirksamkeit von Adalimumab. Bei anderen Entzündungsmarkern könnten IL-6-Hemmer geeigneter sein, allerdings stehen noch keine Screeningverfahren zur Verfügung. Insgesamt besteht mehr Langzeiterfahrung mit TNF- α -Blockern, aber

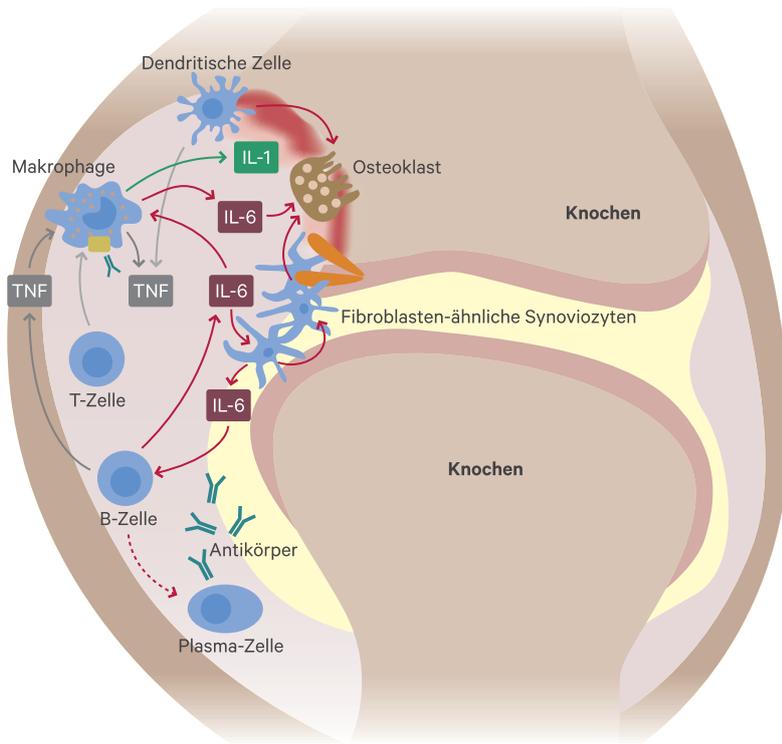


Abb. 1. Wirkung von Interleukin 6 (IL-6) am Ort der Entzündung.

die bisherigen Studien versprechen mindestens ähnlich gute Responderaten unter IL-6-Hemmung; insbesondere bei Therapieversagern (**Kasten**).

Sicherheitsprofil

Neutropenien vom Grad 3 waren in der MONARCH-Studie [1] unter Sarilumab häufiger als unter Adalimumab, aber es gab keine Korrelation mit dem Auftreten schwerwiegender Infektionen. Es handelt sich bei den Neutropenien nicht um toxische Effekte, sondern um eine Umverteilung durch eine IL-6-vermittelte Wirkung auf die Migration der Neutrophilen. Es besteht in dieser Situation die Möglichkeit, MTX abzusetzen und

auch die Dosis von Sarilumab zu reduzieren.

Unter Tocilizumab liegt die Häufigkeit schwerer Infektionen ebenfalls im Bereich anderer Biologika [3].

Intestinale Perforationen sind unter IL-6-Blockade häufiger, aber insgesamt noch immer sehr selten. In Studien, die Patienten mit Divertikulitis ausschlossen, war keine Häufung zu beobachten.

Fazit

Die IL-6-Blockade ist ein vielversprechendes Therapieprinzip und es ist zu erwarten, dass der Einsatz mit mehr Langzeiterfahrung in den Leitlinien noch weiter nach vorne rückt.

Es stand in der AMT

Rheumatoide Arthritis:
Interleukin-6-Rezeptorantagonist Sarilumab.
Arzneimitteltherapie
2017;35:352–3.



Quelle

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, Prof. Dr. Gerd R. Burmester, Berlin; Symposium „Erweiterte Optionen im Management der RA IL-6-Rezeptor-Blockade“, 8. September 2017, Stuttgart, veranstaltet von Sanofi Genzyme im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Literatur

1. Burmester GR, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:840–7.
2. Kihara M, et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2017;36:241–50.
3. Ramiro S, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.

Therapieabbau bei anhaltender Remission möglich

DGRh

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Immer mehr Patienten mit rheumatoider Arthritis erreichen eine anhaltende Remission. Daher stellt sich zunehmend die Frage nach der Beendigung der medikamentösen Therapie. Auch wenn ein kompletter Stopp der Medikamente in der Regel nicht zu empfehlen ist, kann Zahl und Dosis oft reduziert werden. Die zugehörigen Studienergebnisse wurden auf dem Jahreskongress 2017 der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) diskutiert.

Ein Patient mit rheumatoider Arthritis sollte sich zu Beginn des Therapieabbaus sechs Monate in einer Remission befinden, die auch mittels Bildgebung bestätigt wurde. Die Glucocorticoide sind in dieser Phase bereits beendet oder zumindest deutlich reduziert (< 5 mg Prednisolon) worden.

Auch ohne Methotrexat

Nach den Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) werden zunächst die Biologika reduziert. Diese Empfehlung basiert aber wahrscheinlich eher auf ökonomischen Überlegungen. Die Patienten möchten erfahrungsgemäß eher das Methotrexat (MTX) absetzen. In der CONCERTO-Studie [1] wurde gezeigt, dass nach dem Ansetzen von Adalimumab zusätzlich zu MTX eine reduzierte Methotrexat-Dosis genauso effizient ist wie die höhere Dosis. Im holländischen DREAM-Register [4] waren nach Abbau von MTX innerhalb von zwölf Monaten etwa

80 % der Patienten ohne Rückfall. Bei komplettem Stopp war die Rate ähnlich.

Biologika reduzieren

Laut Studienergebnissen [2, 3, 5, 6] empfiehlt es sich, die Dosis des Biologikums zu reduzieren, aber nicht, es komplett abzusetzen. Beim kompletten Absetzen wird die Erfolgsaussicht reduziert.

Bei einem neu aufgetretenen Flare (stark symptomatische Episode) lag die Erfolgsrate für erneutes Ansprechen auf die Therapie bei 80 bis 100 %. Strukturelle Schäden (relevante radiologische Progression) traten durch den Therapieabbau nicht auf.

Prädiktoren für einen erfolgreichen Abbau der Therapie sind kurze Krankheitsdauer, niedrige Krankheitsaktivität, rasches Ansprechen auf die DMARD-Therapie (Disease-modifying anti-rheumatic drug), früher Biologika-Einsatz (bei Biologika-Abbau) und ACPA-Negativität.

Fazit

Die Entscheidung für den Therapieabbau sollte zusammen mit dem Patienten getroffen werden. Eine weitere Überwachung ist notwendig, damit sofort reagiert werden kann, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert.

Quelle

Prof. Dr. Klaus Krüger, München; Plenarsitzung „WIN-Session Rheumatoide Arthritis: Therapieabbau bei anhaltender Remission – sinnvoll oder gefährlich?“, 8. September 2017, Stuttgart, im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Literatur

1. Burmester GR, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037–44.
2. Emery P, et al. Assessing maintenance of remission after withdrawal of etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in early rheumatoid arthritis patients who achieved remission with etanercept and methotrexate: The Prize Study. *Arthritis Rheum* 2013;65:Suppl 10:2689 (abstract).
3. Haschka J, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:45–51.
4. Manders SH, et al. Tapering and discontinuation of methotrexate in patients with RA treated with TNF inhibitors: data from the DREAM registry. *RMD Open* 2015 Oct 8;1(1):e000147. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000147.
5. Smolen JS, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRE-SERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918–29.
6. van Vollenhoven RF, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:52–8.

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Durvalumab verlängert progressionsfreies Überleben



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der PD-L1-Hemmer Durvalumab verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Lungenkrebs im Stadium III signifikant um 11,2 Monate von 5,6 Monaten unter Placebo auf 16,8 Monate. Damit wird das relative Risiko für Progression oder Tod um 48% durch den PD-L1-Inhibitor gesenkt. Dies ergab eine Zwischenanalyse der Phase-III-Studie PACIFIC, die im Präidentensymposium beim ESMO-2017-Kongress in Madrid vorgestellt [1] und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde [2].

Etwa ein Drittel der Patienten mit einem nichtkleinzelligen, Bronchialkarzinom (NSCLC) befinden sich bei der Diagnose im Stadium III. Eine Standardbehandlung mit Platinhaltiger Chemotherapie und Bestrahlung verlängert das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem nicht resezierbaren Tumor um etwa acht Monate. Nach fünf Jahren leben nur noch etwa 15% der Patienten. In den letzten Jahren konnten keine Fortschritte in der Behandlung dieses Tumors erreicht werden, daher besteht ein hoher Bedarf an neuen The-

rapieansätzen, um die Situation der betroffenen Patienten zu verbessern.

PD-L1-Hemmer Durvalumab

Durvalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der PD-L1 blockiert und damit die Bindung von PD-1 und CD80 verhindert. Die Food and Drug Administration (FDA) hatte Durvalumab im Mai 2017 beschleunigt für die Zweilinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen.

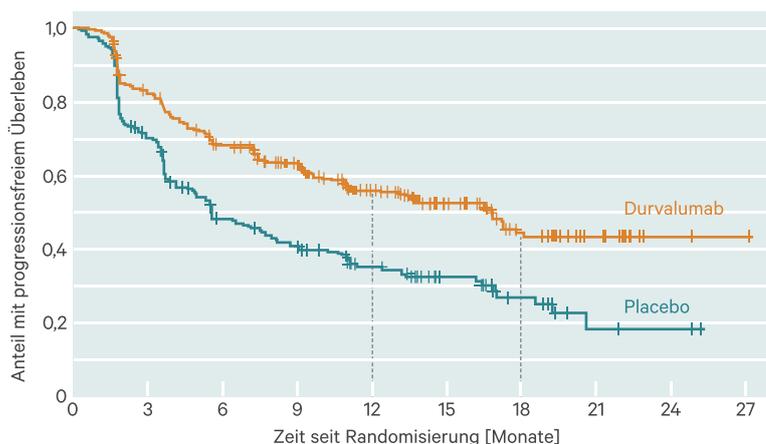
Erste Zwischenanalyse der PACIFIC-Studie

Die internationale doppelblinde PACIFIC-Studie wird in 235 Zentren in 26 Ländern durchgeführt (Tab. 1). In die Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem NSCLC eingeschlossen, deren Tumorerkrankung nach mindestens zwei Zyklen einer Platinbasierten Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten war. Sie mussten noch eine Lebenserwartung von mindestens zwölf Wochen haben. Die Patienten wurden nicht nach der PD-L1-Expression im Tumor ausgewählt. Innerhalb von 1 bis 42 Tagen nach der Chemoradiotherapie erhielten sie Durvalumab 10 mg/kg alle zwei Wochen (n = 473) oder Placebo (n = 236) über bis zu zwölf Monate.

Koprimäre Endpunkte sind progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Die Studie gilt als positiv, wenn einer der koprimären Endpunkte mit Durvalumab signifikant besser war als mit Placebo. Sie ist ereignisgesteuert. Für die finale Analyse müssen 458 PFS-Ereignisse und 491 OS-Ereignisse aufgetreten sein. Eine Interimsanalyse des PFS war nach 367 Ereignissen vorgesehen. Zu den wichtigen sekundären

Tab. 1. Studiendesign [nach Antonia et al. 2017]

Erkrankung	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Studienziel	Wirksamkeit von Durvalumab
Studientyp/Design	randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Durvalumab 10 mg/kg alle zwei Wochen (n = 473) ■ Placebo (n = 236)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)
Sponsor	AstraZeneca
Studienregisternummer	NCT 02125461 (ClinicalTrials.gov)



Patienten unter Risiko [n]	
Durvalumab	476 377 301 264 159 86 44 21 4 1
Placebo	237 163 106 87 52 28 15 4 3 0

Abb. 1. PACIFIC-Studie: Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der ersten Zwischenanalyse [1, 2]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Endpunkten gehören die Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens, Sicherheit und Verträglichkeit und von den Patienten berichtete Outcomes (PRO).

Die erste geplante Zwischenanalyse nach 14,5 Monaten erfasste 371 PFS-Ereignisse. Das PFS betrug im Durvalumab-Arm im Median 16,8 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 13,0–18,1), im Placebo-Arm 5,6 Monate (95%-KI 4,6–7,8) mit einem Hazard-Ratio von 0,52 ($p < 0,0001$) (Abb. 1). Durvalumab verminderte damit die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression um 48 %. Nach 12 Monaten lebten in der Durvalumab-Gruppe 55,9% der Patienten, in der Placebo-Gruppe 35,3 % ohne Progression, nach 18 Monaten waren es 44,2% und 27,0 %. Die Verbesserung beim PFS war in allen vordefinierten Subgruppen nachweisbar. Bei Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 25 % betrug das Hazard-Ratio 0,41, bei Patienten mit PD-L1-Status unter 25 % lag es bei 0,59. Die Daten zum Überleben sind derzeit noch nicht reif.

Entsprechend der Verlängerung des PFS stieg die Ansprechrate von 16,0 %

unter Placebo auf 28,4 % unter Durvalumab. Das Ansprechen dauerte in der Placebo-Gruppe 13,8 Monate, in der Durvalumab-Gruppe ist der endgültige Wert noch nicht erreicht. Neue Läsionen einschließlich Hirnmetastasen wurden unter Durvalumab seltener beobachtet (20,4 % mit Durvalumab versus 32,1 %). Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod war mit 23,2 Monaten im Median bei Durvalumab-Behandlung signifikant länger als mit 14,6 Monaten unter Placebo (HR 0,52, $p < 0,001$).

Therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen traten bei 67,8 % unter Durvalumab und bei 53,4 % unter Placebo auf. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei 28,6 % der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 22,6 % in der Placebo-Gruppe registriert. Mit 24,2 % waren immunvermittelte Reaktionen unter Durvalumab häufiger als mit 8,1 % unter Placebo.

Synergistische Wirkung erklärt Effektivität

„Wichtigster Grund für dieses Ergebnis ist, dass Radiotherapie und

Immuntherapie exzellente Partner sind“, so die Meinung von Prof. Dr. Johan Vansteenkiste, Pulmologische Abteilung des Universitätsklinikums Löwen, Belgien, als Diskutant der Studie im Präsidentsymposium. Die Radiotherapie bereite den immunogenen Zelltod vor und fördere die Freisetzung von gefährlichen Signalen und Chemokinen, die die Mikroumgebung des Tumors aufheizen. „Dies ist die erste Phase-III-Studie zur systemischen Therapie von NSCLC im Stadium III seit Jahrzehnten, die bei der Interimsanalyse einen starken PFS-Vorteil gezeigt hat.“ Für die endgültige Beurteilung müssen jedoch die Daten zum Gesamtüberleben abgewartet werden.

Quellen

1. Paz-Ares L. et al. .PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled phase-III-study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO-Kongress 2017, Madrid, 9. September 2017. <https://slide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5404/2017-09-09#2Bb4102Fd>.
2. Antonia SJ, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017, online publiziert am 8. September 2017, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937>.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Dr. Maja Christ bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Metastasiertes malignes Melanom

BRAF-Inhibitoren in speziellen Therapiesituationen

ADO

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

BRAF-Inhibitoren stellen eine wichtige Therapieoption bei onkologischen Patienten mit entsprechendem Mutationsstatus dar. Auch wenn die Analyse zunächst keine Veränderung des BRAF-Gens anzeigt, liegen eventuell Klone mit entsprechender Mutation vor, die effektiv mit BRAF-Inhibitoren behandelt werden könnten. Eine weitere spezielle Situation sind Therapiepausen: Auch nach einem Progress unter BRAF-Inhibition und einer alternativen Therapie kann eine erneute BRAF-Hemmung eine effektive Option sein.

Mutationen im BRAF-Onkogen können zur konstitutiven Aktivierung der zugehörigen Kinase und zur Entstehung von Tumoren führen. Etwa die Hälfte der malignen Melanome zeigt eine BRAF-Mutation und sollte daher im fortgeschrittenen Stadium mit BRAF- und MEK-Inhibitoren therapiert werden. Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Tafinlar®) sind in Monotherapie zugelassen, können aber auch mit den MEK-Inhibitoren Trametinib (Mekinist®) beziehungsweise Cobimetinib (Cotellic®) kombiniert werden.

Polyklonale Tumoren

In der Untersuchung von Valachis et al. [1] wurden 22 Studien zu-

sammengefasst, die die Mutations-Heterogenität zwischen einem Tumor und seinen Metastasen betrachteten. Zwischen dem Primarius und Metastasen wurde in 13,4 %, zwischen zwei verschiedenen Metastasen in 7,3 % der Fälle ein Unterschied im Mutationsstatus beobachtet. Der Wechsel von Wildtyp zu Mutationstyp und umgekehrt war beim Vergleich Primarius versus Metastase etwa gleich häufig. Erklärt wurde die Beobachtung durch das Modell eines polyklonalen Melanoms mit unterschiedlichen Subklonen. Als Konsequenz ist es empfehlenswert, nicht nur den Primarius oder eine einzelne Metastase zu untersuchen. Gerade bei gut zugänglichen Metastasen sollte im Therapie-

verlauf erneut überprüft werden, ob tatsächlich der Wildtyp vorliegt oder nicht vielleicht doch eine BRAF-/MEK-Inhibition sinnvoll wäre.

Therapiepausen

In der Studie von Valpione et al. [2] wurde die Effektivität einer erneuten Behandlung mit BRAF-Inhibitoren (Rechallenge) untersucht. Grund für die Pause des BRAF-Inhibitors (und eine eventuelle andere Therapie) war vor allem das Fortschreiten der Erkrankung. Es gab aber auch Fälle mit Progress nach kompletter Remission oder einer Toxizität, die ein zwischenzeitliches Absetzen nötig machte. Etwa zwei Drittel der Patienten erreichten bei einer erneuten Behandlung entweder ein partielles Ansprechen oder einen stabilen Krankheitsverlauf.

Quelle

Dr. Michael Fluck, Hornheide, Dr. Kai-Martin Thoms, Göttingen, Dr. Andrea Forschner (Tübingen), Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz; Satellitensymposium „BRAF-mutiertes metastasiertes Melanom – Langzeitüberleben von Anfang an gestalten – eine interaktive Fallkonferenz“, 21.09.2017, Mainz, veranstaltet von Novartis Oncology im Rahmen des Deutschen Hautkrebskongresses.

Literatur

1. Valachis A, Ullenhag GJ. Discrepancy in BRAF status among patients with metastatic malignant melanoma: A meta-analysis. Eur J Cancer 2017;81:106–15.
2. Valpione S, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. J Clin Oncol 35;2017:(suppl; abstr 9512).



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Atezolizumab** (Tecentriq, Roche) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (siehe Notizen Nr. 9/2017)
- **Dimethylfumarat** (Skilarence, Almirall) bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (siehe Notizen Nr. 6/2017)
- **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis) zur subkutanen Anwendung bei mäßig schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (siehe Notizen Nr. 9/2017)

Zulassungserweiterung für Abirateronacetat (Zytiga, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Der Androgenbiosynthese-Hemmer kann zukünftig auch angewendet werden bei Hochrisikopatienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Androgenentzugstherapie. Bisher war Abirateronacetat erst nach Versagen einer Androgenentzugstherapie oder bei einem Progress nach Docetaxel-Gabe indiziert. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Zulassungserweiterung für Alectinib (Alecensa, Roche) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer soll zukünftig auch als First-Line-Therapie des Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Bisher wird die Substanz bereits als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Crizotinib angewendet. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Zulassungserweiterung für Daptomycin (Cubicin, MSD) *empfohlen*: Das Antibiotikum kann zukünftig angewendet werden bei erwachsenen und pädiatrischen

Patienten ab 1 Jahr mit Staphylococcus aureus-Bakteriämie (SAB). Bei Erwachsenen sollte die SAB mit einer rechtsseitigen infektiösen Endokarditis (RIE) oder einer komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektion (cSSTI) assoziiert sein, bei Kindern mit einer cSSTI. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Zulassungserweiterung für Exenatid (Bydureon, AstraZeneca) *empfohlen*: Der Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonist kann zukünftig auch in Kombination mit einem Basalinsulin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, bisher wurde es in Kombination mit oralen Antidiabetika angewendet. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Zulassungserweiterung für Fulvestrant (Faslodex, AstraZeneca) *empfohlen*: Das Antiöstrogen kann zukünftig auch in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven HER2-negativen lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben, eingesetzt werden. Bei pre- oder perimenopausalen Frauen sollte zusätzlich ein GnRH-Analogen gegeben werden. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Zulassungserweiterung für Peginterferon alfa-2a (Pegasys, Roche) *empfohlen*: Zukünftig ist das Interferon-alfa-Präparat auch bei Kindern ab 3 Jahren mit HBe-Antigen-positiver chronischer Hepatitis B ohne Zirrhose zugelassen, wenn eine Virusreplikation nachgewiesen ist und persistierende erhöhte ALT-Werte vorliegen. Bisher war die Anwendung bei Hepatitis B auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 12.10.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Abemaciclib (Verzenio, Eli Lilly): Der CDK4/6-Hemmer wurde

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

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

zugelassen zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten

Mammakarzinoms bei Frauen, deren Erkrankung nach einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist. Die Therapie kann als Monotherapie oder in Kombination mit Fulvestrant erfolgen. Die Therapie hat in den USA „Breakthrough-Status“ erhalten. Mitteilung der FDA vom 28.9.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfAM

Rote-Hand-Brief zu humanen Epoetinen wegen neuer Warnung bezüglich schwerer arzneimittelinduzierter Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions; SCARs):

Humane Epoetine (Darbepoetin alfa, Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta) werden angewandt zur Behandlung verschiedener Formen der Anämie, zur Reduktion des Transfusionsbedarfs sowie zur Steigerung der autologen Blutgewinnung in Eigenblutspende-programmen.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Epoetinen wurde über Fälle von SCARs berichtet, wovon einige tödlich verliefen. SCARs werden als Klasseneffekt aller Epoetine angesehen; bei langwirksamen Epoetinen verliefen die Reaktionen schwerer. Die Häufigkeit des Auftretens von SCARs konnte nicht genau berechnet werden, sie treten allerdings nur sehr selten auf.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen hingewiesen werden: großflächiger Ausschlag mit Rötung und Blasenbildung der Haut und oralen Schleimhaut, des Augen-, Nasen-, Hals- und Genitalbereichs im Anschluss an grippeähnliche Symptome einschließlich Fieber, Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen. Dies führt häufig zu einem Abschälen und einer Ablösung der betroffenen Haut, ähnlich schweren Verbrennungen.

Patienten sollten sich bei diesen Anzeichen und Symptomen unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung setzen und die Behandlung mit Epoetinen einstellen. Pa-

tienten mit SCARs, die in Verbindung mit Epoetinen gebracht werden, dürfen nie wieder mit Epoetinen behandelt werden. AkdÄ Drug Safety Mail 33–2017 vom 5.10.2017

Information zu Glucocorticoiden: Die Britische Arzneimittelbehörde (MHRA) warnt vor zentraler seröser Chorioretinopathie als seltenes Risiko bei lokaler und systemischer Anwendung: Die zentrale seröse Chorioretinopathie ist eine subretinale Flüssigkeitsansammlung am hinteren Pol des Auges mit seröser Abhebung der neurosensorischen Netzhaut bedingt durch Hyperpermeabilität der Aderhautgefäße. Typischerweise betrifft sie nur ein Auge und äußert sich durch Sehstörungen (z. B. verschwommenes oder verzerrtes Sehen, zentrales Skotom, Mikropsie, Hyperopie, gestörtes Kontrastsehen). Neben anderen Risikofaktoren kann sie auch als Nebenwirkung einer Behandlung mit Glucocorticoiden auftreten. Eine zentrale seröse Chorioretinopathie wurde bereits wenige Tage aber auch Jahre nach Beginn einer Behandlung mit Glucocorticoiden beobachtet. Die MHRA macht aktuell auf dieses seltene Risiko aufmerksam, Patienten sollten darüber aufgeklärt und aufgefordert werden, Sehstörungen während einer Behandlung zu berichten, ggf. sollte dann eine Überweisung zu einem Ophthalmologen erfolgen. AkdÄ Drug Safety Mail 32–2017 vom 27.9.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Alectinib (Alecensa, Roche) bei fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC: Nach Prüfung eines Addendums besteht ein Anhaltspunkt für einen *beträchtlichen Zusatznutzen* für Crizotinib- und Chemotherapie-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt. Mitteilung des IQWiG vom 19.10.2017

Nivolumab (Opdivo, BMS) bei lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem

oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen Platin-haltigen Therapie: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 2.10.2017

Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca) bei fortgeschrittenem NSCLC mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit EGFR-TKI: Nach Prüfung eines Addendums besteht weiterhin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, *mindestens beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed. Mitteilung des IQWiG vom 19.10.2017

Tofacitinib (Xeljanz, Pfizer) bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung unzureichend angesprochen haben: Nach Prüfung eines Addendums für einmal vorbehandelte, bis 65-jährige Patienten mit ungünstiger Prognose besteht kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber Adalimumab. *Insgesamt ist ein Zusatznutzen in allen 4 Fragestellungen nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 19.10.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Alectinib** (Alecensa, Roche) als Monotherapie zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden:

- Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib infrage kommt (zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib) besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
- Bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht infrage kommt (zweckmäßige Vergleichstherapie:

Notizen

Best Supportive Care) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

(siehe Notizen Nr. 10/2017)

G-BA-Beschluss vom 19.10.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Dabrafenib** (Tafinlar, Novartis) bei dem neuen Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600-Mutation in Kombination mit Trametinib: Weder bei Patienten mit Vorbehandlung noch bei Patienten ohne Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen belegt (siehe Notizen Nr. 10/2017).*

G-BA-Beschluss vom 19.10.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Tofacitinib** (Xeljanz, Pfizer) in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende anti-rheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder als Monotherapie, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder ungeeignet ist. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe Notizen Nr. 10/2017).*

G-BA-Beschluss vom 19.10.2017

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Trametinib** (Mekinist, Novartis) bei dem neuen Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600-Mutation in Kombination mit Dabrafenib: Weder bei Patienten mit Vorbehandlung noch bei Patienten ohne Vorbehandlung ist ein Zusatznutzen belegt (siehe Notizen Nr. 10/2017).*

G-BA-Beschluss vom 19.10.2017

Bettina Christine Martini, Legau



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin Solvejg Langer bloggt für Sie: Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen ab sofort aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.



Pressekonferenz

Folikuläres Lymphom

Obinutuzumab für die Erstlinientherapie zugelassen

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Die EU-Kommission hat im September 2017 die Zulassung des glykomodifizierten Typ-II-Anti-CD20-Antikörpers Obinutuzumab (Gazyvaro®, Roche) erweitert, er kann nun auch für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt werden. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie GALLIUM, wie bei einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG am 21. September 2017 in Frankfurt berichtet wurde.

Das follikuläre Lymphom ist mit etwa 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten malignen Lymphome das häufigste indolente Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in der westlichen Welt. Im Mittel erkranken die Patienten im Alter zwischen 60 und 65 Jahren. In der Therapie konnte unter anderem mit Anti-CD20-Antikörpern wie Rituximab Mitte der 1990-Jahre ein Durchbruch erzielt werden, der das Überleben der Patienten deutlich verlängerte.

Typ-II-Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein Typ-II-Anti-CD20-Antikörper, der sich gezielt gegen die extrazelluläre Schleife des CD20-Transmembranantigens auf der Oberfläche nicht-maligner und maligner prä-B- und reifer B-Lymphozyten richtet, nicht jedoch gegen hämatopoetische Stammzellen, pro-B-Zellen, normale Plasmazellen oder anderes normales Gewebe. Ein Glycoengineering des Fc-Anteils von Obinutuzumab führt im Vergleich zu nicht durch Glycoengineering modi-

fizierten Antikörpern zu einer höheren Affinität für Fc-RIII-Rezeptoren auf den Immuneffektorzellen, wie den natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), Makrophagen und Monozyten. Im Vergleich zu Typ-I-Antikörpern zeichnet sich Obinutuzumab

Tab. 1. Studiendesign [nach Marcus et al. 2016]

Erkrankung	Folikuläres Lymphom
Studienziel	Wirksamkeit von Obinutuzumab
Studientyp/Design	Randomisiert, parallel, Open-Label,
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Obinutuzumab plus Chemotherapie (n = 601) ■ Rituximab plus Chemotherapie (n = 601)
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregister-nummer	NCT 01332968 (ClinicalTrials.gov)

in einer äquivalenten Dosierung durch eine verbesserte Induktion des direkten Zelltods mit gleichzeitiger Reduzierung der komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC) aus. Verglichen mit den nicht durch Glycoengineering modifizierten Antikörpern ist Obinutuzumab in einer äquivalenten Dosierung durch eine ver-



Patienten unter Risiko [n]

R-Chemo	601	562	505	463	378	266	160	68	10
G-Chemo	601	570	536	502	405	278	168	75	13

Abb. 1. GALLIUM-Studie: Vom Untersucher beurteiltes progressionsfreies Überleben von Patienten mit follikulärem Lymphom bei Erstlinientherapie mit Obinutuzumab-Chemotherapie (G-Chemo) und Rituximab-Chemotherapie (R-Chemo) [nach Marcus et al. 2016]

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

besserte antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) charakterisiert.

Seit dem Jahr 2014 ist Obinutuzumab ein wichtiger Baustein in der Erstlinien-Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), außerdem ist es für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) zugelassen, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden. Die EU-Kommission hat nun im September 2017 die Zulassung auf die Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms erweitert.

GALLIUM-Studie belegt Wirkung in der Erstlinientherapie

In die offene, randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM waren unbehandelte Patienten mit indolentem NHL aufgenommen worden, davon 1 202 Patienten mit einem follikulären Lymphom (Tab. 1). Sie wurden mit einer Kombination aus Obinutuzumab plus Chemotherapie

(n = 601) oder Rituximab plus Chemotherapie (n = 601) behandelt. Die jeweilige Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison [CHOP]; Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison [CVP] oder Bendamustin) wurde vom Studienzentrum ausgewählt.

Bei einer geplanten Zwischenauswertung nach einer Beobachtungszeit von 34,5 Monaten hatte der Typ-II-Anti-CD20-Antikörper das Risiko für Progression oder Tod um 34 % im Vergleich zur Behandlung mit Rituximab reduziert (Hazard-Ratio [HR] 0,66; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,51–0,85; p = 0,001). Dies bedeutet, dass zuvor unbehandelte FL-Patienten hochgerechnet von einem um drei Jahre verlängerten progressionsfreien Überleben von im Median sechs Jahren unter Rituximab auf neun Jahre unter Obinutuzumab profitieren (Abb. 1). Die Wirkung war in allen vordefinierten Subgruppen zu sehen.

Unter den sekundären Endpunkten wurde die therapiefreie Zeit signifikant verlängert (HR 0,68; 95%-KI 0,51–0,91; p = 0,0009). Am Ende der Induktion zeigte sich bei 92 % der Patienten in der

Obinutuzumab-Gruppe keine minimale Resterkrankung (MRD), während dies bei 85 % in der Vergleichsgruppe der Fall war. Neutropenien, Infektionen, infusionsbedingte Reaktionen sowie Thrombozytopenien waren als unerwünschte Wirkungen in der Obinutuzumab-Gruppe häufiger als in der Rituximab-Gruppe.

Eine Auswertung der Ergebnisse nach der eingesetzten Chemotherapie ergab, dass mit CVP behandelte Patienten ein schlechteres Ergebnis erreichten. Mit Bendamustin kam es in beiden Armen häufiger zu schweren Nebenwirkungen, die möglicherweise mit einem lang anhaltenden Abfall der T-Zell-Konzentration zusammenhängen.

Quellen

- 1 Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Pressegespräch „Zulassung Gazyvaro: Neue Perspektive in der FL-Erstlinientherapie“. Frankfurt, 21. September 2017, Veranstalter: Roche Pharma AG.
- 2 Marcus RE, et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free Survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: Primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. ASH-Kongress 2016. <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/6?ssoc-checked=true>.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Helicobacter-pylori-Infektion: Neue Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Liposomale Arzneistoffträger in der Onkologie: Pharmakoökonomie

Hepatozelluläres Karzinom

Zweitlinientherapie mit Regorafenib

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Seit September ist der Kinaseinhibitor Regorafenib als systemische Zweitlinientherapie beim hepatozellulären Karzinom zugelassen. In der Phase-III-Studie führte der Wirkstoff zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben gegenüber Placebo. Allerdings muss das Arzneimittel importiert werden. Die Daten wurden im September auf einer Pressekonferenz der Firma Bayer vorgestellt.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der Hauptursachen krebsbedingter Todesfälle in Europa. Laut S3-Leitlinie ist im intermediären Stadium BCLC-B (barcelona clinic liver cancer) eine TACE (transarterielle Chemoembolisation) angezeigt. Sollte der Tumor in diesem Stadium nicht mehr kontrolliert werden können oder fortschreiten (BCLC-C), wird eine systemische Therapie mit Sorafenib (Nexavar®) empfohlen [5]. Allerdings muss die Leberfunktion noch erhalten sein (Child-Pugh-Stadium A).

Für den Wechsel zwischen TACE und systemischer Therapie existieren keine klar definierten Kriterien. Eine frühzeitige Therapieänderung korreliert mit einem Überlebensvorteil gegenüber einer Weiterbehandlung mit TACE [1].

Die Zulassung von Regorafenib (Stivarga®) wurde im September auf die Zweitlinientherapie nach Sorafenib erweitert.

Regorafenib in der Zweilinie

In der Phase-III-Studie RESORCE [2] wurden 567 Patienten randomisiert mit

- Regorafenib (Stivarga®) (160 mg/Tag für 3 Wochen, dann 1 Woche Pause; n = 374) oder
- Placebo (n = 193) behandelt.

Es handelte sich um ein stark vorselektiertes Patientenkollektiv, das Sorafenib gut vertragen hatte. Die Leberfunktion der Patienten entsprach dem Stadium A der Child-Pugh-Kriterien.

Das mediane Gesamtüberleben lag in der Verum-Gruppe bei 10,6 Monaten; unter Placebo bei 7,8 Monaten. Das Sicherheitsprofil entsprach dem anderer Studien mit Regorafenib. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4 beinhalteten Bluthochdruck, Hand-Fuß-Hautreaktion, Fatigue und Diarrhö.

Längeres Überleben bei Nebenwirkungen

Es gibt aktuell keine Biomarker, die die Effektivität einer Therapie mit Sorafenib oder Regorafenib vorhersagen können. Bestimmte Nebenwirkungen scheinen aber ein Indikator für das Ansprechen auf die Therapie zu sein: Patienten mit bestimmten Nebenwirkungen, vor allem mit Hand-Fuß-Hautreaktion, hatten gegenüber anderen Patienten ein verlängertes medianes Gesamtüberleben [6]. Daher kommt dem Management von Nebenwirkungen eine besondere Bedeutung zu, um die Patienten in einer potenziell wirksamen Therapie halten zu können.

Zwei Substanzen in der Pipeline

Weitere Zulassungen sind für die Substanzen Lenvatinib und Nivolumab zu erwarten.

Patienten lebten mit Lenvatinib als systemischer Erstlinientherapie ähnlich lange wie unter Sorafenib [3].

Nivolumab (Opdivo®) wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) bereits zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen [7]. Die

Entscheidung basiert auf einer Subgruppe aus 154 Patienten der Phase-I/II-Studie CHECKMATE-040 [4]. In Europa wird ein Zulassungsantrag erwartet, nachdem die Daten aus der Phase III vorliegen.

Import von Regorafenib

Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen Zusatznutzen für Regorafenib bei metastasiertem Darmkrebs nicht mehr als belegt angesehen hatte, wurde der Regorafenib-Vertrieb in Deutschland durch die Firma Bayer eingestellt.

Bayer wird Regorafenib in Deutschland auch nach der Zulassungserweiterung nicht mehr auf den Markt bringen. Der Bezug muss über einen Einzelimport erfolgen.

Quelle

Prof. Dr. Arndt Vogel, Hannover, Priv.-Doz. Dr. Marcus-Alexander Wörns, Mainz, Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen; Pressekonferenz „Fortschritte in der Behandlung des Leberzellkarzinoms – von der Sequenztherapie bis zur personalisierten Medizin“, veranstaltet von Bayer, Stuttgart, 29.09.17.

Literatur

1. Arizumi et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015;4:253–62.
2. Bruix et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66.
3. Cheng AL, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2017;35:(suppl):abstr 4001.
4. Crocenzi TS, et al. Nivolumab (nivo) in sorafenib (sor)-naive and -experienced pts with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CheckMate 040 study. *J Clin Oncol* 2017;35:(suppl):abstr 4013.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf (Zugriff am 09.10.17).
6. Reig N, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61:318–24.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with Sorafenib. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm577166.htm> (Zugriff am 10.10.17).

Eisenmangel bei Herzinsuffizienz

Eiseninfusionen bessern die Symptomatik und steigern die Leistungsfähigkeit

Dr. Beate Grübler, Hannover

Etwa jeder zweite Patient mit chronischer Herzinsuffizienz hat einen Eisenmangel, der die körperliche Leistungsfähigkeit weiter reduziert. Eine Substitution mit Eisencarboxymaltose lindert die Symptomatik bei systolischer Herzinsuffizienz, verringert die Notwendigkeit stationärer Aufnahmen und verbessert die Belastbarkeit.

Die Prognose bei Herzinsuffizienz wird durch einen gleichzeitig vorliegenden Eisenmangel verschlechtert (Abb. 1). Die ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz [3] empfehlen deshalb bei allen neu diagnostizierten Patienten mit Herzinsuffizienz ein Eisenmangel-Screening anhand des Serum-Ferritin-Werts und der Transferrinsättigung (TSAT). Ein Eisenmangel besteht bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Serum-Ferritin-Werten unter 100 ng/ml oder wenn der Ferritin-Wert unter 300 ng/ml beträgt und dazu eine TSAT von unter 20% vorliegt. Der Leitlinie zufolge sollte dann die intravenöse Substitution mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®) in Betracht gezogen werden (Klasse IIa, Grad A). Die Evidenz für diese Empfehlung basiert auf umfangreichen klinischen Studiendaten zu Eisencarboxymaltose, die zeigen, dass diese Behand-

lung nicht nur die Symptome, sondern auch die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbessern kann. Allerdings: „Es ist noch immer nicht durchgehende Praxis, bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Eisen-Werte zu überprüfen und bei einem Mangel das Spurenelement zu substituieren“, bedauerte Prof. Tibor Kempf von der Medizinischen Hochschule Hannover.

Studien zeigen klinischen Nutzen von Eisencarboxymaltose

In mehreren randomisierten kontrollierten Studien wurde der klinische Nutzen der i. v. Eisentherapie mit Eisencarboxymaltose bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Eisenmangel belegt. Dazu zählen die beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien FAIR-HF [2] und CONFIRM-HF [4]. Dort führte die Gabe von Eisencarboxymaltose zu deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der Herzinsuffizienz-bedingten Symptomatik, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität.

Zusätzliche Evidenz kommt von der randomisierten, kontrollierten, offenen Multicenterstudie EFFECT-HF [5], die den Stellenwert von Eisencarboxymaltose als wirksame Behandlungsoption zur Korrektur des Eisenmangels bei Herzinsuffizienz stärkt: Dort wurden bei symptomatischen Patienten mit chroni-

scher Herzinsuffizienz und Eisenmangel (n = 172) die Auswirkungen der i. v. Applikation von Eisencarboxymaltose auf die körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Standard of Care (jeweils n = 86) untersucht. Primärer Endpunkt war die Veränderung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂) nach 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Unabhängig vom Anämiestatus ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der maximalen VO₂ zwischen den Behandlungsgruppen: Bei Patienten, die mit i. v. Eisencarboxymaltose behandelt wurden, blieb die Sauerstoffaufnahme nach 24 Wochen auf dem Ausgangsniveau, während sie in der Kontrollgruppe zurückging (p = 0,02).

Weitere Evidenz für die Bedeutung der Eisenmangeltherapie liefern kürzlich publizierte Ergebnisse einer Metaanalyse [1] von vier randomisierten, kontrollierten Studien (darunter auch FAIR-HF und CONFIRM-HF). Dabei gingen die Daten von ambulanten Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und Eisenmangel (n = 839) ein, die eine i. v. Therapie mit Eisencarboxymaltose (n = 504) oder Placebo (n = 335) erhielten. Hauptendpunkt war die Kombination aus wiederholten Hospitalisierungen und Mortalität jeweils aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse: Diesbezüglich wiesen Patienten, die mit Eisencarboxymaltose behandelt wurden, eine signifikante relative Risikoreduktion von 41% auf. Dabei war die Behandlung mit keinem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse assoziiert. „Mit Eisencarboxymaltose i. v. wird der Eisenspeicher zudem schnell aufgefüllt“, so Kempf. „Das ist vorteilhaft gegenüber oralen Eisenpräparaten, die aufgrund der bei Herzinsuffizienz-Patienten verzögerten Darmresorptionsleistung über längere Zeit eingenommen werden müssen.“

Quelle

Prof. Dr. Tibor Kempf, Hannover; Inside Medicine „Eisenmangel und Herzinsuffizienz – Klinische Betrachtungen und leitliniengerechte Therapie“, Hannover, 5. September 2017, veranstaltet von Vifor Pharma.

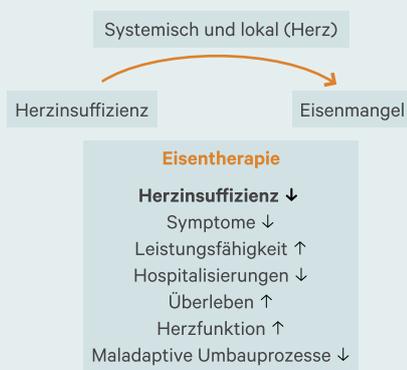


Abb. 1. Eisenmangel verschlimmert die Herzinsuffizienz.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Literatur

1. Anker SD, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rate in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Failure 2017; doi:10.1002/ejhf.823.
2. Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436–48.
3. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–200.
4. Ponikowski P, et al. Beneficial effects of long term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36:657–68.
5. Van Veldhuisen DJ, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency (EFFECT-HF). Circulation 2017;136:1374–83.

HIV-Infektion

Erstes Proteaseinhibitor-basiertes Single-Tablet-Regime zugelassen

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Seit September 2017 kann erstmals eine gesamte HIV-Therapie in einer Tablette (Single-Tablet-Regime) eingesetzt werden, die einen Proteaseinhibitor enthält: Der Proteaseinhibitor Darunavir in Kombination mit dem Booster Cobicistat und den beiden nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg (Symtuza®) ist zugelassen zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.

Die einzelnen Bestandteile des neuen Single-Tablet-Regimes (STR) sind bereits allein (Darunavir) oder in Fixkombinationen (Emtricitabin/Tenofovir-Alafenamid, FTC/TAF) seit längerem für die HIV-Therapie zugelassen [3, 4]. Das neue STR beinhaltet den Proteaseinhibitors (PI) Darunavir, der neben einer hohen antiviralen Potenz eine hohe Resistenzbarriere aufweist [1]. Zudem enthält das STR die beiden nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) FTC/TAF: Im Vergleich zum älteren Tenofovir-Prodrug Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) ist das weiter entwickelte Tenofovir-Prodrug TAF verträglicher, da es im Vergleich zu TDF langfristig ein geringeres Risiko für Nierenschäden und verringerter Knochendichte hat [4].

Umstellung auf DRV/c/FTC/TAF erfolgreich

Basis für die Zulassung von Darunavir/Cobicistat/FTC/TAF (DRV/c/FTC/TAF) war eine Bioäquivalenzstudie [2]. Dass DRV/c/FTC/TAF einem Standardregime eines geboosterten PIs plus FTC/TDF nicht unterlegen war, zeigten die 24-Wochen-Daten der offenen, randomisierten Phase-III-Studie EMERALD [6] (Tab. 1). In dieser Studie wurden 1141 HIV-Patienten eingeschlossen, die unter einem Standardregime eines mit Ritonavir (r) geboosterten PIs (PI/r) plus FTC/TDF eine stabil supprimierte Viruslast unter der Nachweisgrenze von < 50 HIV-RNA-Kopien/ml seit mindestens zwei Monaten aufwiesen. Bei 763 Patienten wurde diese Therapie umgestellt auf DRV/c/FTC/TAF, bei 378 Patienten wurde die Therapie mit dem PI/r plus FTC/TDF weitergeführt. Nach 24 Wochen (primärer Endpunkt) war der virologische Erfolg beider The-

Tab. 1. Studiendesign EMERALD

Erkrankung	HIV-1-Infektion
Studienziel	Nichtunterlegenheit der Umstellung der HIV-Medikation auf DRV/c/FTC/TAF
Studientyp/Design	Randomisiert, open Label, Phase III
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ DRV/c/FTC/TAF ■ PI (geboostert) plus FTC/TDF
Primärer Endpunkt	Wiederanstieg der Viruslast ≥ 50 HIV-RNA-Kopien/ml
Sponsor	Janssen
Studienregisternummer	NCT 02269917 (ClinicalTrials.gov)

DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; PI: Proteaseinhibitor; TAF: Tenofovir-Disoproxilfumarat; TDF: Tenofovir-Alafenamid

rapieregimes vergleichbar: Die Viruslast war bei 96,3 % der Patienten unter DRV/c/FTC/TAF und bei 95,5 % unter PI/r plus FTC/TDF nach wie vor nicht nachweisbar. Mittlerweile liegen auch die 48-Wochen-Daten der EMERALD-Studie vor, die die Nichtunterlegenheit der Umstellung auf DRV/c/FTC/TAF bestätigen [7]. Nach 48 Wochen war die Rate des Wiederanstiegs der Viruslast, definiert als ≥ 50 HIV-RNA-Kopien/ml, unter DRV/c/FTC/TAF der unter einem geboosterten PI plus FTC/TDF nicht unterlegen (2,5 % [n = 19] vs. 2,1 % [n = 8]; p < 0,0001) (Abb. 1). Kein Patient brach die Studie aufgrund eines virologischen Versagens ab. Resistenz-assoziierte Mutationen traten nicht auf. Aufgrund eines unerwünschten Ereignisses brachen die Studie in beiden Studienarmen nur jeweils 1 %

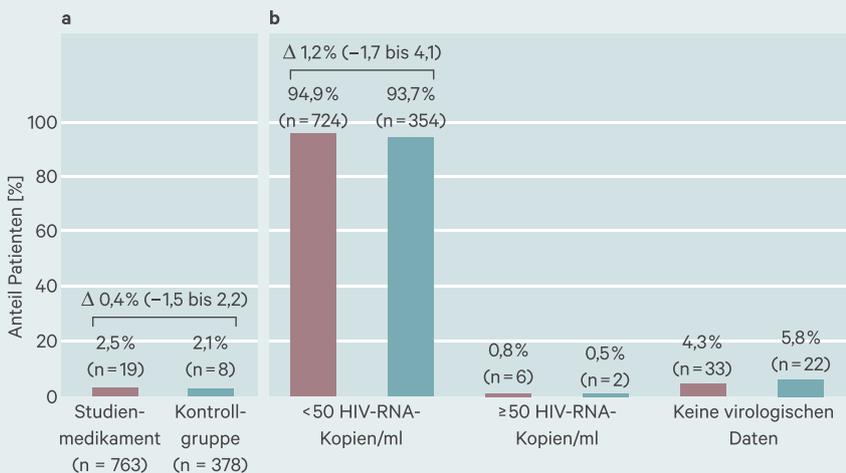


Abb. 1. EMERALD-Studie 48-Wochen-Daten: Wiederanstieg der Viruslast > 50 Kopien/ml (a) und Anzahl der Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast < 50 Kopien/ml (b) unter DRV/c/FTC/TAF versus PI/r plus FTC/TDF (mod. nach [7])

der Patienten vorzeitig ab. Die Rate der unerwünschten Ereignisse war in beiden Armen vergleichbar, die häufigsten waren Nasopharyngitis (11 % Studienmedikament vs. 10 % Kontrollgruppe), oberer Atemwegsinfekt (11 % vs. 10 %), und Diarrhö (8 % vs. 4 %).

Hohe Resistenzbarriere bestätigt

Unter geboostertem Darunavir können sich nur sehr schwer resistente Viren entwickeln. Verantwortlich dafür ist die hohe antiretrovirale Potenz (Unterdrückung der Viruslast) gepaart mit einer hohen genetischen Resistenzbarriere (Anzahl der Mutationen, die für ein virologisches Versagen notwendig sind) [5]. Darunavir zeigte im Vergleich zu allen anderen un-

tersuchten Substanzen die höchste Resistenzbarriere.

Das bestätigte erneut eine aktuelle Metaanalyse der Daten aus sieben Studien mit 2328 Patienten, von denen 1686 eine Darunavir-basierte Therapie erhielten: Nur bei vier (0,2 %) der Darunavir-Patienten wurden Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) gegenüber Darunavir festgestellt und bei einem Patienten (< 0,1 %) trat ein virologisches Versagen auf (nach vorherigem virologischen Versagen unter Lopinavir/r).

Quelle

Prof. Dr. Matthias Stoll, Hannover, Pressekonferenz „Neue Option in der HIV-Therapie“, Köln, 4. Oktober 2017, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Clutter DS, et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Genetics and Evolution* 2016;46:292–307.
2. Crauwels H, et al. Bioequivalence of a darunavir-based single-tablet complete HIV-1 regimen compared to the separate agents. *IAS* 2017;MOPEB0335.
3. Fachinformation Descovy® (FTC/TAF).
4. Fachinformation Prezista® (Darunavir).
5. Lathouwers MJ, et al. Prevalence of darunavir resistance in the United States (2010–2015). *IAS* 2017;TUPEB0372.
6. Molina JM, et al. Efficacy and safety of switching from boosted-protease inhibitor plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in virologically-suppressed, HIV-1-infected adults through 24 weeks: EMERALD study. *IAS* 2017;TUAB0101.
7. Orkin C, et al. *Lancet HIV* 2017. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Published online; [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30179-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30179-0).



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Mikrobiommodulation mit topisch wirksamer Antibiose

Rifaximin wirkt bei vielen gastroenterologischen und hepatologischen Erkrankungen

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Bei vielen gastroenterologischen und hepatologischen Krankheitsbildern insbesondere der hepatischen Enzephalopathie entfaltet die Modulation des Mikrobioms mit dem topisch wirksamen Antibiotikum Rifaximin eine günstige Wirkung, so das Fazit eines von der Firma Norgine im Rahmen des Kongresses Viszeralmedizin 2017 veranstalteten Fachpressegesprächs.

Das Darmmikrobiom ist für die Entwicklung und Erhaltung eines starken Immunsystems unverzichtbar. Entscheidend ist eine hohe Diversität des Mikrobioms, das heißt je diverser das Mikrobiom, desto günstiger ist dies für die Gesundheit. Eine Störung der Eubiose dürfte deshalb bei zahlreichen, vor allem gastroenterologischen und hepatologischen Krankheitsbildern eine wichtige Rolle spielen. Daraus ergibt sich ein neuer therapeutischer Ansatz, nämlich die Mikrobiommodulation. Eine solche gelingt mit dem topisch wirksamen Antibiotikum Rifaximin (Xifaxan®).

Rifaximin bei gastroenterologischen Erkrankungen

In den letzten Jahren wurde die Wirkung von Rifaximin bei einer Reihe von gastroenterologischen Erkrankungen untersucht. Bei Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie konnte eine adäquate Symptombesserung bei 78 % der Patienten im Vergleich zu 52 % unter Placebo dokumentiert werden. Diese günstige Wirkung bestand auch noch nach acht Wochen, obwohl Rifaximin nur über zwei Wochen gegeben wurde [9]. Eine günstige Wirkung wurde auch bei der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms durch eine Metaanalyse belegt. Eine Eradikation gelang mit Rifaximin bei 70,8 % der Patienten mit einer Nebenwirkungsrate von nur 4,6 % [4]. Interessant ist auch die protektive Wirkung von Rifaximin bezüglich der Enteropathie durch nichtsteroidale

Antirheumatika (NSAR). Bekannt ist, dass NSAR das intestinale Mikrobiom verändern und Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zwar den Magen vor NSAR-Läsionen schützen, aber die Inzidenz enteraler Läsionen erhöhen. Mit Rifaximin konnte die Anzahl der Dünndarmläsionen bei Patienten, die Diclofenac plus PPI erhielten, von 43 % unter Placebo auf 20 % gesenkt werden [7]. Nach der aktuellen Studienlage eignet sich Rifaximin auch zur Prophylaxe der Reisediarrhö und zur empirischen Therapie der afebrilen Gastroenteritis. Auch das Risiko für eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö wird gesenkt. Das gleiche gilt für die Entstehung eines postinfektiösen Reizdarmsyndroms. Eine 2-wöchige Rifaximin-Gabe führte zu einer Abnahme der Reizdarmsymptomatik sogar noch sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung [5]. Eine Metaanalyse von vier randomisierten kontrollierten Studien mit 1660 Patienten mit unkomplizierter Divertikelkrankheit konnte auch hier eine günstige symptomatische Wirkung von Rifaximin belegen [3]. Erste positive Erfahrungen mit dieser Substanz liegen auch für den Morbus Crohn vor [6].

Mortalität bei hepatischer Enzephalopathie wird gesenkt

Die hepatische Enzephalopathie ist eine der häufigsten Komplikationen der Leberzirrhose. Das Problem ist, dass bei vielen Betroffenen diese nicht erkannt wird, vor allem bei leichten Formen.

Pathogenetisch spielt Ammoniak eine Rolle, das im Darm von Bakterien gebildet wird und nicht mehr von der Leber metabolisiert werden kann. Ammoniak gelangt über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn und führt zu einer Anschwellung der Astrozyten. Es entsteht ein Hirnödem, was sich in kognitiven Defiziten äußert. Neben der Hyperammonämie kommt es auch zu einer systemischen Inflammation, was die Begründung für die Mikrobiommodulation als Therapieansatz darstellt. Rifaximin reduziert die Ammoniakbildung im Darm, indem die Substanz die Vermehrung der Harnstoff-desaminierenden Bakterien hemmt. Zudem scheint die Substanz antiinflammatorische und die Darmmukosa-stabilisierende Eigenschaften zu entfalten. So kommt es unter Rifaximin zu einer Abnahme der Endotoxinproduktion im Darm und zu einer Verbesserung der Kognition [1]. Im Rahmen der Rezidivprophylaxe bei hepatischer Enzephalopathie führte Rifaximin zu einer signifikanten Risikoreduktion von relativ 58 % ($p < 0,001$) [2]. Daraus ergibt sich eine NNT (number needed to treat) von 4. Auch konnte gezeigt werden, dass die Kombination mit Lactulose in der Akuttherapie der hepatischen Enzephalopathie effektiver ist als eine Monotherapie. Mit einer solchen konnte die Mortalität im Krankenhaus von 49 % bei alleiniger Lactulose-Therapie auf 24 % gesenkt werden [8].

Fazit

Ein verändertes Mikrobiom dürfte bei vielen Erkrankungen, vor allem gastroenterologischen und hepatologischen, eine ursächliche Rolle spielen. Mit dem Darm-selektiven Antibiotikum Rifaximin gelingt eine Modulation des Mikrobioms, wodurch die Beschwerden bei Reizmagen, Reizdarm, Divertikeln, bakterieller Fehlbesiedlung und die enterale Komplikationsrate bei NSAR günstig beeinflusst werden. Bei Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie wird nicht nur die Symptomatik, sondern sogar die Prognose verbessert.

Quelle

Prof. Joachim Labenz, Siegen; Fachpressegespräch „Unter der Lupe: Das Darmmikrobiom und seine Bedeutung“, veranstaltet von Norgine im Rahmen des Kongresses Viszeralmedizin 2017, Dresden, 15. September 2017.

Literatur

1. Bajaj JS, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. PLoS One 2013;8:e60042.
2. Bass NM, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010;362:1071–81.

3. Bianchi M, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:902–10.
4. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:604–16.
5. Pimentel M, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med 2011;364:22–32.
6. Prantera C, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142:473–81.e4.
7. Scarpignato C, et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions As-

sociated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. Gastroenterology 2017;152:980–82.e3.

8. Sharma BC, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2013;108:1458–63.
9. Tan VP, et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:767–76.

Eisenmangelanämie

Effektive Eisensubstitution bei CED-Patienten

Dr. Claudia Bruhn, Schmölln

Seit Oktober 2016 ist in Deutschland das orale Eisenpräparat Eisen(III)-Maltol (Feraccru®) zur Behandlung der Eisenmangelanämie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) verfügbar. Es kann in der Erstlinienbehandlung sowie als Alternative für Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit oralem zweiwertigem Eisen nicht vertragen oder bei denen sie nicht effektiv genug ist.

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) können die Entzündungen der Darmmukosa die Eisenabsorption beeinträchtigen. Daher entwickeln diese Patienten sehr häufig eine Eisenmangelanämie. Zu deren Behandlung wurden bisher entweder orale Präparate mit zweiwertigem Eisen oder intravenös zu verabreichende Arzneimittel eingesetzt. Bei oralen Eisen-II-Verbindungen treten oft gastrinintestinale Nebenwirkungen auf, die nicht selten zum Therapieabbruch führen [4]. Während einer intravenösen Eisengabe kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Daher soll Eisen nur dann auf diesem Weg verabreicht werden, wenn in der Arztpraxis eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation direkt verfügbar ist [1]. Eine Alternative könnte ein orales Präparat mit dreiwertigem Eisen (Feraccru® Hartkapseln) darstellen. Darin liegt

das Eisen als Komplexverbindung mit drei Maltol-(3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron-) Liganden vor (Abb. 1). Wenn CED-Patienten auf ein zweiwertiges Eisenpräparat unzureichend angesprochen beziehungsweise dieses nicht vertragen haben, kann Eisen(III)-Maltol als Therapieoption erwogen werden, bevor die i. v. Gabe in Betracht gezogen wird. Außerdem kann es in der Erstlinientherapie bei therapienaiven Patienten angewendet werden.

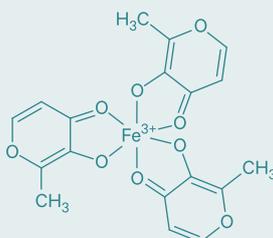


Abb. 1. Eisen(III)-Maltol ist eine Komplexverbindung aus dreiwertigem Eisen und drei Maltol-(3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron-)Liganden.

Tab. 1. Studiendesign von AEGIS [3, 5]

Erkrankung	Eisenmangelanämie
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Maltol bei erwachsenen CED-Patienten
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	Erwachsene CED-Patienten mit Eisenmangelanämie
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Eisen(III)-Maltol (n = 64), 2-mal tägl. 30 mg ■ Placebo (n = 64)
Primäre Endpunkte	Veränderung der Hb-Konzentration von Baseline bis Woche 12
Sekundäre Endpunkte	Hb-Veränderungen zwischen Woche 4 und 8; Sicherheit und Verträglichkeit
Sponsor	Shield Therapeutics
Studienregisternummer	NCT 01340872 NCT 01352221 (ClinicalTrials.gov)

CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankung

Wirkungsmechanismus von Eisen(III)-Maltol

Nachdem der Wirkstoff nach oraler Aufnahme die Dünndarmschleimhaut erreicht hat, erfolgt im Bürstensaum des Darmepithels durch die membranständige Ferrireduktase eine Dissoziation des Komplexes und eine Reduktion von Fe³⁺ zu Fe²⁺. Während die Maltolmoleküle im Darmlumen verbleiben, gelangt das zwei-

Anwendungshinweise

Die empfohlene Dosierung von Feraccru® beträgt 30 mg morgens und abends. Die Einnahme sollte entweder nüchtern mit einem halben Glas Wasser eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen, da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Eisenresorption beeinträchtigt. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Bei schweren Eisenmangelzuständen unter 10 g/dl ist intravenöses Eisen Mittel der Wahl [2].

wertige Eisenion durch aktiven Transport in die Enterozyten und von dort über den Blutkreislauf in Leber und Knochenmark, wo es unter anderem für die Bildung von Erythrozyten zur Verfügung steht. Das erhöhte Eisenangebot kann dann beispielsweise die Konzentrationen von Hämoglobin im Blut und von Serumferritin steigern. Der aktive Transporter für die Eisenaufnahme ist sättigbar, weshalb eine Eisenüberladung nicht befürchtet werden muss.

Studienprogramm belegt Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Eisen(III)-Maltol wurde

im prospektiven, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studienprogramm AEGIS bei erwachsenen CED-Patienten (mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) mit Eisenmangelanämie geprüft, die die orale Gabe von zweiwertigem Eisen nicht vertragen hatten (Tab. 1). Ihre Ausgangs-Hb-Werte lagen zwischen 9,5 g/dl und 13 g/dl. Bereits in der vierten Behandlungswoche waren in der Verum-Gruppe die mittleren Hämoglobin(Hb)-Konzentrationen gegenüber Placebo um 1,04 g/dl signifikant höher, in Woche 8 im Mittel um 1,76 g/dl. Bis Woche 12 waren die Hb-Konzentrationen unter der Behandlung mit dem Verum gegenüber der Behandlung mit Placebo um 2,25 (Standardfehler [SE] ±0,19) g/dl signifikant gestiegen ($p < 0,0001$ zu allen drei Zeitpunkten) [3].

Die häufigsten Nebenwirkungen (Verum vs. Placebo) waren Bauchschmerzen (13,3 % vs. 11,7 %), Diarrhö (8,3 % vs. 10,0 %) und Obstipation (8,3 % vs. 1,7 %). Die Eisen-Substitution hatte keinen Einfluss auf die Grunderkrankung. An diese Studie schloss sich eine offene Verlängerungsphase, in der alle Patienten bis zu 52 Wochen zweimal täglich 30 mg Eisen(III)-Maltol einnahmen [5]. Bei den Patienten der Verum-Gruppe (n = 50) stieg die Hb-Konzentration zwischen Baseline und Woche 64 um 3,07 (Standardabweichung [SD] ± 1,46 g/dl); in der ehemaligen Placebo-Gruppe (n = 47) im

gleichen Zeitraum um 2,19 (SD ± 1,61 g/dl). 86 % der Patienten erreichten eine Normalisierung der Hb-Werte bis zu Woche 64. Die Adhärenz zur Behandlung mit Eisen(III)-Maltol lag im Mittel bei 97 %.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Stallmach, Jena, Prof. Dr. Robert Ehehalt, Heidelberg, Priv.-Doz. Dr. Carsten Schmidt, Fulda, Priv.-Doz. Dr. Niels Teich, Leipzig; Symposium „Erweiterte Therapieoptionen mit oralem Eisen(III)-Maltol bei Eisenmangelanämie: Ein altes Problem – Neue Lösungen“, veranstaltet von Shield Therapeutics im Rahmen der 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Dresden, 15. September 2017.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Rote-Hand-Brief: Verschärfte Empfehlungen bezüglich des Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisen-Präparate zur intravenösen Applikation, Oktober 2013.
2. Fachinformation Feraccru® 30 mg Hartkapseln, Stand Dezember 2016.
3. Gasche C, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:579–88.
4. Presseinformation der Shield Therapeutics GmbH: Ein Jahr Erfahrung mit Feraccru®: Therapie der Eisenmangelanämie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, September 2017.
5. Schmidt C, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:259–70.

Primär biliäre Cholangitis

Symptome managen und Spätkomplikationen vermeiden

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Eine regelmäßige Kontrolle des Therapieverlaufs der primär biliären Cholangitis (PBC) ist nötig, um rechtzeitig ein Nichtansprechen und damit das Risiko für Symptomverschlechterung und Spätkomplikationen zu vermeiden. Sprechen Patienten mit einer PBC auf die Standardtherapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) nicht an, wird eine Therapie mit Obeticholsäure (OCA) empfohlen.

Die PBC ist eine seltene, chronisch progressiv verlaufende Autoimmunerkrankung, von der hauptsächlich Frauen betroffen sind. Die cholestatische Leberkrankung hat ihren Ursprung in den intrahepatischen Gallenwegen und kann unbehandelt zu Komplikationen wie Ikterus und Ösophagusvarizen und letztlich zu einer Lebertransplantation führen [4, 5]. Aktuelle Leitlinien empfehlen deshalb mindestens einmal im Jahr eine Beurteilung der Erkrankung, um das primäre Ziel des Therapiemanagements, die Vermeidung von Spätkomplikationen, zu erreichen [3, 2]. Als weiteres wichtiges Therapieziel gilt das Management der Symptome.

Nationale Umfrage bei PBC-Patienten

Bisher gab es keine nationale Patienten-umfrage zur PBC – Daten aus internationalen Studien wurden auf Deutschland übertragen. Die Deutsche Leberhilfe e. V. führte deshalb eine repräsentative Untersuchung zum Thema „PBC Lebensqualität“ durch, um den Bedarf und den Gesundheitszustand von PBC-Patienten in Deutschland zu analysieren und gezielte Unterstützungsangebote zu ermitteln [2]. Für diese Umfrage wurde ein Fragebogen mit 89 Fragen analog der aktuellen Leitlinien und kombiniert mit anderen validierten Methoden wie Short-Form-12 (SF-12) entwickelt und über Kliniken, Schwerpunktpraxen, Webpage

der Leberhilfe und Social Media verteilt. Die Umfrage fand von September 2016 bis April 2017 statt und bisher sind 577 von rund 800 Fragebögen ausgewertet. Die Patienten waren durchschnittlich 54 Jahre alt und 92 % waren Frauen. 86 % gaben an, gesetzlich krankenversichert zu sein, 62 % waren berufstätig und 13 % in Rente. Trotz einer hohen Behandlungsrate (93 %) klagten mehr als 80 % der Teilnehmer über Fatigue, jeweils rund 60 % über Juckreiz und Gelenkbeschwerden und rund 50 % über Oberbauchbeschwerden (Abb. 1). Knapp 90 % der Befragten hatte zum Zeitpunkt der Umfrage noch kein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung, aber 68 % gaben an, dass ihre Lebensqualität signifikant beeinträchtigt ist. Die größten Sorgen machten sich die Patienten über mögliche oder bestehende Komplikationen der

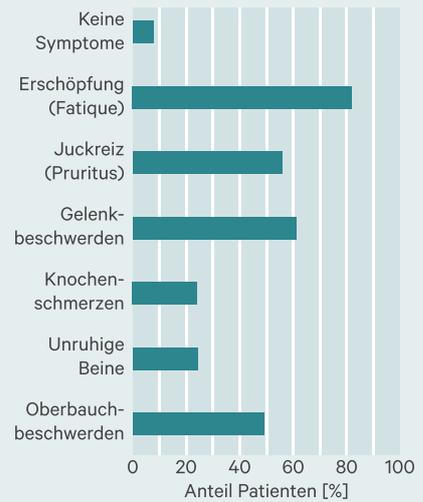


Abb. 1. Patientenumfrage: Welche Symptome gehen mit Ihrer primär biliären Cholangitis (PBC) einher? (Mehrfachnennung möglich)

lebenslangen Erkrankung (Abb. 2). Zwei Drittel der Patienten waren gut über ihre Erkrankung und ihren Status informiert. Insgesamt 97 % der Teilnehmer nahmen UDCA ein, von denen 65 % die Therapie gut vertrugen, die restlichen 35 % jedoch über Nebenwirkungen klagten; vor allem über Gewichtszunahmen, Durchfälle und Magenbeschwerden.

OCA: Therapieoption nach UDCA

Rund 40 % der PBC-Patienten sprechen auf die Standardtherapie mit UDCA nicht an oder vertragen diese Therapie nicht. Ist abzusehen, dass UDCA nicht anspricht oder nicht toleriert wird, empfehlen die Leitlinien derzeit eine zusätzliche Therapie mit OCA (Ocaliva®) bzw. eine

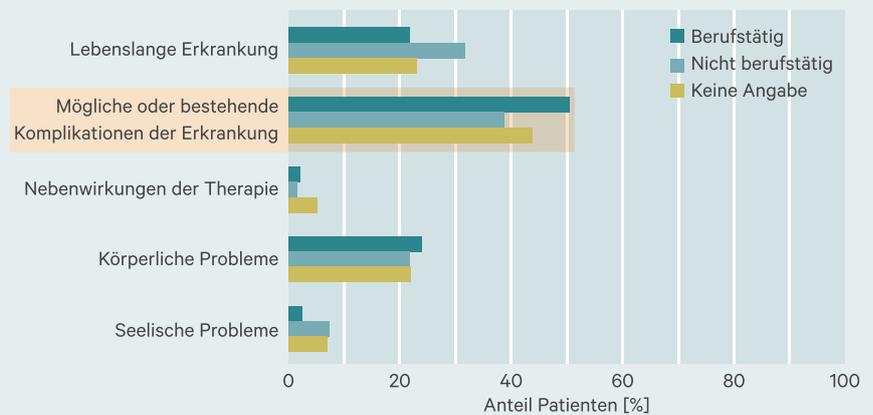


Abb. 2. Patientenumfrage: Was macht Ihnen im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung am meisten Sorgen?

Umstellung auf OCA [3, 2]. Sowohl eine Leberzirrhose als auch ein Nichtansprechen auf UDCA sind prognostisch bedeutsame Faktoren. Eine individuelle Risikoeinschätzung für eine Progression kann anhand der PARIS-II-Kriterien erfolgen, bestehend aus Alkalischer Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin zur Vorhersage des Langzeit-Outcomes bei frühen Stadien der PBC. Zusätzlich wird in Studien der GLOBE-Score eingesetzt, der sich aus AP,

Bilirubin, Albumin, Thrombozytenzahl und Alter zusammensetzt.

Quelle

Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen, Achim Kautz, Leberhilfe Projekt gUG, Köln; Pressegespräch „Patientenzentrierte Versorgung bei PBC-von der Leitlinie zum Leben mit PBC“ am 15. September 2017 im Rahmen des DGVS-Kongresses in Dresden, Veranstalter: Intercept.

Literatur

1. Deutsche Leberhilfe e. V.
2. DGVS 2017; www.dgvs.de.

3. EASL (European Association for the Study of the Liver); EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2017;67:145–72.
4. Poupon et al. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010;52:745–58.
5. Selmi C et al. Primary biliary cirrhosis. Lancet 2011;377:1600–9.

Behandlung der multiplen Sklerose

Regelmäßig die Therapiezufriedenheit erfragen

Christine Vetter, Köln

Die Behandlungsmöglichkeiten der multiplen Sklerose (MS) haben sich in jüngster Zeit erheblich erweitert. Dadurch kann die Therapie besser als früher an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Dazu gehört auch, dass die sogenannten „verborgenen Symptome“ der MS wie Fatigue und/oder kognitive Einbußen mit berücksichtigt werden, wie bei einem von Sanofi Genzyme organisierten Symposium im Rahmen des 90. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie berichtet wurde.

Oberstes Behandlungsziel bei der multiplen Sklerose (MS) war es lange Zeit, die Schubrate nachhaltig zu senken und der Behinderungsprogression entgegenzuwirken. Parallel zur Erweiterung der Möglichkeiten, diese Ziele zu realisieren, hat sich auch das Management der MS geändert. Es geht heutzutage mehr und mehr darum, neben der Reduktion der Schubrate und der Behinderungsprogression dafür zu sorgen, dass Begleitsymptome wie die Fatigue und das Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit ebenfalls gebessert werden.

Inwieweit dies geschieht, spiegelt sich unter anderem in der Therapiezufriedenheit der Patienten wider, die eine wesentliche Basis der Therapieadhärenz darstellt. Es ist deshalb wichtig, immer wieder

einmal nachzufragen, wie der Patient die Behandlung erlebt und wie es um seine Therapiezufriedenheit bestellt ist. Die Wahrnehmung der Ärzte und Patienten im Hinblick auf die Belastungen durch die MS und deren Behandlung sind durchaus unterschiedlich: Während sich bei Ärzten der Fokus häufig primär auf die Schubrate und die Behinderungsprogression richtet, geht es bei den Patienten vor allem darum, trotz der Erkrankung und der notwendigen Therapie eine hohe Lebensqualität zu behalten [7].

Hemmung der Proliferation autoreaktiver T- und B-Zellen

Dass eine positive Beeinflussung der „verborgenen Symptome“ der MS möglich ist, belegen Studien zu Teriflunomid (Auba-

gio®), einem Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften. Der Wirkstoff inhibiert die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), ein mitochondriales Schlüsselenzym der De-novo-Pyrimidin-Synthese. Er unterbindet dadurch die Proliferation aktivierter und autoreaktiver T- wie auch B-Zellen. Da Teriflunomid die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, werden seine Wirkungen sowohl in der Peripherie wie auch im ZNS vermittelt. Es resultiert eine signifikante Reduktion der Rate an Schüben mit Residuen um 53 % [4]. In zwei Zulassungsstudien ergab sich außerdem eine signifikante Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression [1, 5].

Hohe Therapiezufriedenheit unter Teriflunomid

Die hohe Therapiezufriedenheit unter Teriflunomid belegen die Ergebnisse der Studie Teri-PRO mit einer Therapieadhärenz von mehr als 98 % [2]. Dazu dürfte nicht zuletzt auch die günstige Wirkung auf die Fatigue beitragen: So zeigen die Ergebnisse der TOWER-Studie unter Teriflunomid eine gegenüber Placebo signifikant geringere Zunahme der Fatigue, gemessen anhand des FIS (Fatigue impact scale) [1]. Außerdem gaben die Patienten in der Studie Teri-PRO nach einer 48-wöchigen Behandlungszeit mit Teriflunomid gegenüber den Baseline-Daten seltener

schwere/vollständige Einschränkungen infolge einer Fatigue an.

Reduktion des Hirnvolumenverlusts

Teriflunomid mindert nach dem Ergebnis der TEMSO-Studie den jährlichen Hirnvolumenverlust signifikant. Die Hirnatrophie ist nach zwei Jahren gegenüber Placebo bei therapienaiven Patienten um 30,6% und bei vorbehandelten Patienten sogar um 51,4% verringert [3, 6].

Der reduzierte Hirnvolumenverlust dürfte mit einem besseren Erhalt der kognitiven

Leistungsfähigkeit assoziiert sein. Auch dies spiegelt sich in der Studie Teri-PRO wider: Mehr als 90% der Patienten gaben eine normale Leistungsfähigkeit oder nur milde Behinderung durch kognitive Symptome an.

Quelle

Prof. Dr. Wolfgang Brück, Göttingen, Prof. Dr. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf, Dr. Boris Kallmann, Bamberg, Priv.-Doz. Dr. Kerstin Hellwig, Bochum, Symposium „360° in der MS-Therapie: Worauf es wirklich ankommt“, veranstaltet von Sanofi-Genzyme im Rahmen des 90. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Leipzig, 22. September 2017.

Literatur

1. Confavreux C, et al. Lancet Neurol 2014;13:247–56.
2. Coyle PK, et al. Mult Scler Relat Disord 2017;17:107–15.
3. Freedman MS, et al.ECTRIMS 2016, London, P734, <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146574/mark.s.freedman.teriflunomide.is.effective.in.reducing.brain.volume.lost.in.html?f=m3> (Zugriff am 26.09.2017).
4. Macdonell R, et al. Mult Scler J 2013;19(Suppl 1):74–558, P1095.
5. O'Connor P, et al. N Engl J Med 2011;385:1293–303.
6. Radue EW, et al. AAN 2016, Vancouver/Kanada, P3–089, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4046/presentation/6097> (Zugriff am 26.09.2017).
7. Rothwell PM, et al. BMJ 1997;314:1580–3.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Dr. Bettina
Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße;
Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
Prof. Dr. med. Martin Witzernath, Berlin
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 36 vom 01.01.2018

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August).
Preis im Abonnement jährlich € 112,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft € 14,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nalbeiträge 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.
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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.

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart