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

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von H. C. Diener R. Gugler F. Lammert E. Mutschler C. Unger Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult Ketamin als potenzielles Antidepressivum Crizotinib bei nichtkleinzelligem ALK-positivem Lungenkrebs Notizen

117

119

125

133

136

# **Arzneimitteltherapie**

**Editorial** 

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 5
Mai 2014
Herausgegeben von
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler,
Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung) Dr. Stefan Fischer Rika Rausch Dr. Tania Saußele Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Telefon (0711) 25 82-234

Prof Dr med Michael Böhm Homburg

Telefax (0711) 25 82-283 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz Prof. Dr. med. Hartmut Lode. Berlin Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner. Bad Nauheim Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

### Gelistet in:

**EMBASE** Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Hans-Christoph Diener, Essen
Rekanalisierende Therapie beim akuten ischämischen Insult
Übersicht
Michaela Bengner und Bettina Schmitz, Berlin
Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie
Joachim G. Schulz, K. Hajjar, B. Bozkurt, D. Müller, J. Huhn, J. Brenck und Hans-Christoph Diener, Essen
Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult
Zertifizierte Fortbildung
Referiert & kommentiert
Aus Forschung und Entwicklung
Mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis: Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Toci lizumab subkutan und intravenös vergleichbar wirksam – Behandlung der th

pieresistenten Depression: Ketamin als potenzielles Antidepressivum - Männer mit Diarrhö-betontem Reizdarmsyndrom: Ramosetron verbessert die Stuhlkonsistenz

139 Therapiehinweise

Diabetes mellitus Typ 2: Lebensstil und Typ-2-Diabetes: Ein unerwartetes Ergebnis

#### 140 Kongresse, Symposien, Konferenzen

Metastasiertes Her2-neu-positives Mammakarzinom: Chemotherapie-freie Behandlung möglich geworden – Rezidivierter Ovarialkrebs: Angiogenesehemmer Cediranib verlängert das Überleben – Ovarialkarzinom: Zielgerichtete Behandlung mit Vintafolid - Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Patienten mit ungünstiger Prognose profitieren ganz besonders von Nintedanib - Nichtkleinzelliger ALK-positiver Lungenkrebs: Crizotinib auch nach Krankheitsprozess geben? – Metastasiertes Melanom: Bei BRAF-Mutation längeres Überleben mit Dabrafenib - Therapie der CLL: Individualisierung anstreben

150 Notizen

### Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

152 **Impressum** 

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 121 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

## **Rekanalisierende Therapie beim** akuten ischämischen Insult

In dieser Ausgabe der Arzneimitteltherapie findet sich eine Übersichtsarbeit zur Thrombolyse beim akuten ischämischen Insult. Dies ist die einzig wirksame und zugelassene medikamentöse Behandlung des ischämischen Schlaganfalls, da alle bisherigen Versuche einer neuroprotektiven Therapie fehlgeschlagen sind. Vor etwa 30 Jahren zeichnete sich zum ersten Mal ab, dass es möglich ist, akut thrombotisch verschlossene Gefäße mittels Thrombolytika wie Urokinase oder Streptokinase zu eröffnen. Naturgemäß wurde dieser Therapieansatz zunächst in der Kardiologie beim akuten Myokardinfarkt erprobt. Als sich zeigte, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Patienten von dieser Therapie profitiert, stand nun plötzlich eine Behandlung mit einem kritischen Zeitfenster zur Verfügung, ohne dass es dafür eine entsprechende organisatorische Infrastruktur gab.

Die Entwicklung von rekombinantem Gewebeplasminogen-Aktivator (rt-PA, Alteplase) war ein weiterer Schritt vorwärts, da hier höhere Rekanalisierungsraten bei gleichzeitig niedrigeren Raten an Blutungskomplikationen erreicht wurden. Als die ersten Studien beim akuten ischämischen Insult begannen und sich abzeichnete, dass dies eventuell auch eine wirksame Therapie des akuten Schlaganfalls ist, gingen die Neurologen einen abweichenden Weg von den Kardiologen und beschlossen zunächst, die Infrastruktur für die rasche Versorgung von Patienten mit akuten Schlaganfällen zu organisieren, bevor möglicherweise die neue Therapie verfügbar und zugelassen war. Dies führte zur Etablierung der ersten Stroke-Unit an der Universitätsklinik für Neurologie in Essen im Jahr 1994. Inzwischen gibt es fast 300 Stroke-Units in Deutschland, deren Entwicklung ohne die Thrombolyse unmöglich gewesen wäre.

Initial war die Wirksamkeit von Alteplase nur in einem Zeitfenster von 3 Stunden nachgewiesen worden [1], wobei das Zeitfenster beim akuten ischämischen Insult deutlich kürzer ist als beim akuten Koronarsyndrom. Aufgrund der Datenlage aus den randomisierten Studien, in denen zahlreiche Patienten wegen potenziell erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen ausgeschlossen waren, ergaben sich insgesamt 22 Kontraindikationen, was erklärt, warum anfangs nur 3 bis 4% aller Patienten mit akutem ischämischem Insult einer systemischen Thrombolyse unterzogen wurden. In den Folgejahren wurden dann viele randomisierte Studien in einem Zeitfenster bis zu 6 Stunden durchgeführt, wobei sich zeigte, dass die Thrombolyse bis zu einem Zeitfenster von 41/2 Stunden wirksam ist [2]. Dies führte schließlich zu einer Ausweitung der Zulassung zumindest in Europa. Weitere Studien, die unabhängig von der Industrie durchgeführt wurden, zeigten dann auch, dass es sich bei vielen vermeintlichen Kontraindikationen gegen die systemische Thrombolyse um relative Kontraindikationen handelt. So zeigte der International Stroke Trial 3 [3], dass auch Patienten über 80 Jahren, Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten, Patienten mit Diabetes mellitus und Patienten mit vorbestehenden Schlaganfällen von einer systemischen Thrombolyse profitieren. Zwar nimmt in diesen Patientengruppen das Blutungsrisiko zu, der klinische Benefit ist aber summarisch immer noch höher als das Risiko [4].

Leider kann durch eine systemische Thrombolyse beim Verschluss großer Gefäße wie der distalen Arteria carotis interna und der proximalen A. cerebri media nur eine Rekanalisierungsrate von 50 bis 60% erreicht werden. Daher wurden ähnlich wie in der Kardiologie Katheter-basierte Verfahren entwickelt, um eine lokale Rekanalisierung zu ermöglichen. Die ersten Katheter hatten noch relativ schlechte Rekanalisierungsraten und auch das Zeitfenster bis zur Rekanalisierung war system- und organisationsbedingt relativ lang. In der Zwischenzeit wurden neue, sog. Stent-Retriever entwickelt, bei denen der Thrombus mit einem Führungsdraht durchstoßen wird und dann ein Stent platziert wird. Mit Hilfe des Stents wird der Thrombus eingefangen und dann zusammen mit dem Stent retrahiert. Im Gegensatz zu den Eingriffen an den Koronarien verbleiben die Stents in aller Regel nicht, sodass auch keine duale Plättchenhemmung nach der Rekanalisierung notwendig ist. Die Rekanalisierungsrate bei den neuen Stent-Retrievern liegt bei über 90% [5]. Derzeit laufen mehrere große randomisierte Studien zum Vergleich einer systemischen Thrombolyse mit Alteplase und einer systemischen Thrombolyse mit zusätzlicher Thrombektomie. Erst wenn diese Studien in zwei bis drei Jahren abgeschlossen sind, wird sich herausstellen, welche Patienten von einer systemischen Thrombolyse allein profitieren und welche Patienten von einer zusätzlichen Thrombektomie einen Benefit haben.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

### Literatur

- 1. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. Lancet 1997;350:607-14. Epub 1997/08/30.
- Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2009;8:1095-102.
- 3. IST-3 Collaborative Group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012:379:2352-63.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2364-72.
- Saver JL, Jovin TG, Smith WS, Albers GW, et al. STAIR VIII Consortium. Stroke treatment academic industry roundtable: research priorities in the assessment of neurothrombectomy devices. Stroke 2013;44:3596-601. Epub 2013/11/07.

# Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie

Michaela Bengner und Bettina Schmitz, Berlin

Epilepsie ist eine häufige Erkrankung, die oft im oder bereits vor dem gebärfähigen Alter beginnt. Entgegen vieler Vorurteile bekommen die meisten Frauen mit Epilepsie gesunde Kinder, auch wenn sie während der Schwangerschaft Arzneimittel einnehmen müssen. Viele dieser Frauen haben aber Sorge, dass Anfälle oder die Antiepileptika dem ungeborenen Kind schaden könnten. Sie sind besonders angewiesen auf eine gute ärztliche Beratung. Die Schwangerschaft einer Frau mit Epilepsie sollte frühzeitig geplant werden, idealerweise sollte bereits bei der Ersteinstellung die Sicherheit des Arzneimittels in der Schwangerschaft überprüft werden, die Frau sollte darüber aufgeklärt sein. Günstige Arzneimittel sind Lamotrigin und Levetiracetam. Valproinsäure sollte möglichst vermieden werden, da es mit einer erhöhten Rate an kindlichen Fehlbildungen und auch mit kognitiven Einschränkungen der Kinder verbunden ist. Günstig ist zudem, nur einen Arzneistoff einzunehmen. Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin werden in der Schwangerschaft beschleunigt ausgeschieden. Deshalb sollte die Serumkonzentration dieser Arzneistoffe vor der Schwangerschaft bestimmt und dann in der Schwangerschaft regelmäßig kontrolliert werden. Häufig muss die Dosis erhöht werden um Anfälle zu vermeiden. Frauen, die Antiepileptika nehmen, sollten 5 mg Folsäure täglich bereits vor der Konzeption und bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche einnehmen. Den Frauen sollte zudem eine frühe Ultraschall-Feindiagnostik angeboten werden. Die Geburt sollte in der Regel als vaginale Entbindung unter üblicher, bedarfsadaptierter Schmerzmedikation geplant werden. Stillen ist möglich und empfohlen. Bei Lamotrigin, Levetiracetam und Oxcarbazepin sollte nach der Entbindung auf Überdosierungserscheinungen geachtet werden: Falls aufdosiert wurde, muss die Dosis nun häufig reduziert werden. Im Umgang mit dem Kind sollte auf Sicherheitsmaßnahmen geachtet werden.

Arzneimitteltherapie 2014;32:119-24.

Epilepsie ist die häufigste neurologische Erkrankung in der Schwangerschaft. Etwa 0,5% aller schwangeren Frauen sind davon betroffen [27]. Somit sind die meisten Neurologen und Gynäkologen mit der Thematik öfter konfrontiert. Dennoch bestehen häufig Unsicherheiten, welche Arzneimittel günstig sind und welche Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden sollten. Die meisten Frauen mit Epilepsie bekommen gesunde Kinder. Dennoch ist die Geburtenrate bei Frauen mit Epilepsie geringer als die der Allgemeinbevölkerung [17]. Dies kann zum Teil auf Angst vor Behinderungen der Kinder zurückgeführt werden. Da Antiepileptika in der Schwangerschaft in der Regel nicht pausiert werden können, ist die Schwangerschaft für viele betroffene Frauen mit Sorgen um die Gesundheit Ihres Kindes verbunden. Oft reduzieren die Mütter die Dosis der eingenommenen Antiepileptika aus Sorge vor einer Fehlbildung des Kindes ohne ärztliche Rücksprache [17]. Durch eine ausführliche ärztliche Beratung können Ängste häufig relativiert werden. Viele Frauen befürchten zudem, die Epilepsie zu vererben. Dies sollte in der Beratung aktiv angesprochen werden, denn das Risiko einer Vererbung der Epilepsie wird häufig

überschätzt. Es ist relativ gering: Kinder epilepsiekranker Eltern haben in 3–5% der Fälle ebenfalls eine Epilepsie. Hat ein Elternteil eine idiopathisch-generalisierte Epilepsie, liegt dieser Anteil etwas höher, nämlich bei 5-9% [27]. Die Prävalenz ohne familiäre Belastung liegt bei etwa 1%.

### **Arzneimittel**

Die günstigsten Arzneimittel in der Schwangerschaft sind Lamotrigin [29] und Levetiracetam [12, 16, 20, 29]. Demgegenüber ist Valproinsäure mit einer vergleichsweise hohen Teratogenität verbunden [18, 21, 29]. Eine Schwangerschaft unter Antiepileptika sollte langfristig geplant sein. Im Idealfall sollte bereits bei der Ersteinstellung einer Frau an einen zukünftigen Kinderwunsch gedacht werden. Falls eine Frau ein eher ungünstiges Arzneimittel einnimmt, kann eine Umstellung langwierig sein, sie dauert oft mehr als ein Jahr.

Dr. med. Michaela Bengner, Prof. Dr. med. Bettina Schmitz, Klinik für Neurologie, Vivantes Humboldt Klinikum, Am Nordgraben 2, 13509 Berlin, E-Mail: michaelabengner@



Gerade bei anfallsfreien Frauen entsteht die Problematik, dass die Teratogenität der Arzneimittel gegen die Auswirkungen erneuter Anfälle nach Umstellung der Medikation z.B. auf Fahrerlaubnis, Arbeitsplatz und Sozialleben abgewogen werden muss. Eine medikamentöse Umstellung bei Schwangerschaftswunsch sollte deshalb immer individuell und gemeinsam mit der Patientin sorgfältig entschieden werden.

Im Folgenden werden die in Monotherapie am häufigsten eingesetzten Arzneistoffe im Hinblick auf deren Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit besprochen.

### Lamotrigin

Lamotrigin-Exposition ist mit einem geringen Fehlbildungsrisiko von 2-3% verbunden. Dies entspricht in etwa dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung [8, 12, 20]. Allerdings steigt die Teratogenität dosisabhängig an. Bei Einnahme von weniger als 300 mg/Tag zum Zeitpunkt der Konzeption liegt das Fehlbildungsrisiko bei etwa 2%, es steigt bei Einnahme einer höheren Dosis jedoch auf 4,5% [29]. Die kognitive Entwicklung Lamotrigin-exponierter Kinder unterscheidet sich nicht von der von Kindern gesunder Mütter [4, 7, 18, 24]. Bisher wurden Kinder bis zum frühen Schulalter untersucht. Lamotrigin wird in der Schwangerschaft beschleunigt ausgeschieden. Oft reduziert sich die Serumkonzentration auf weniger als die Hälfte [25, 31]. Das kann zu mehr Anfällen führen [9], so sind auch nur 57% der Frauen unter Lamotrigin während der gesamten Schwangerschaft anfallsfrei [9]. Es ist deshalb hilfreich, bereits vor der Schwangerschaft den Serumspiegel zu bestimmen und diesen während der Schwangerschaft engmaschig, z.B. alle 4 Wochen, zu kontrollieren. Häufig muss die Dosis dann erhöht werden. Dies sollte mit der betroffenen Frau gründlich besprochen werden, da Aufdosierungen während der Schwangerschaft wiederum Ängste auslösen. Nach der Entbindung normalisiert sich die Ausscheidungsgeschwindigkeit rasch wieder. Der damit verbundene Serumspiegelanstieg kann bei der Mutter - und unter Umständen beim gestillten Kind – zu Überdosierungserscheinungen führen. Der Serumspiegel sollte deshalb nach 1-3 Wochen kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden. Stillen ist auch unter antikonvulsiver Therapie empfohlen. Lamotrigin geht in die Muttermilch über und wird von den Kindern langsamer ausgeschieden als von der Mutter. Es kann deshalb im Serum des Kindes akkumulieren [25]. Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei gestillten Kindern sind dennoch selten. Bisher traten ausschließlich reversible UAW auf. Dennoch sollten die Kinder besonders in der ersten Zeit auf Sedierung und/oder Trinkschwäche hin beobachtet werden. In utero Lamotriginexponierte und dann gestillte Kinder unterscheiden sich im Alter von 6 Jahren in ihrem Entwicklungsstand und ihren kognitiven Leistungen nicht von intrauterin exponierten, nicht gestillten Kindern [19].

### Levetiracetam

Levetiracetam wird zunehmend häufiger in der Schwangerschaft eingesetzt. Bisher wurden international etwa 1000 Schwangerschaften prospektiv in Schwangerschaftsregistern beobachtet. Dabei wurden Fehlbildungen bei 0,7 bis 2,4% der Kinder festgestellt [12, 16, 29]. Dies entspricht ebenso wie bei Lamotrigin etwa dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung. Ein Dosiseffekt konnte bisher nicht belegt werden. Die Entwicklung im Kleinkindalter unterscheidet sich nicht von der Entwicklung nichtexponierter Kinder [28]. Untersuchungen bei älteren Kindern liegen bisher nicht vor. Auch Levetiracetam wird in der Schwangerschaft beschleunigt ausgeschieden. Dies kann zu vermehrten Anfällen in der Schwangerschaft führen. Deshalb sollte wie auch bei Lamotrigin der Levetiracetam-Spiegel vor und während der Schwangerschaft kontrolliert werden. Bei Anfallszunahme oder starkem Abfall der Serumkonzentration ist ein Aufdosieren zu empfehlen. Nach der Entbindung passt sich die Ausscheidungsgeschwindigkeit rasch dem nichtschwangeren Niveau an. Deshalb sollte in den ersten Wochen nach der Entbindung der Serumspiegel kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden. Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Die Serumkonzentration gestillter Kinder ist dennoch gering [25]. Berichte über ernste Stillkomplikationen liegen bisher nicht vor. Stillen ist deshalb auch unter Levetiracetam zu empfehlen.

### Valproinsäure

Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure eingenommen haben, tragen ein höheres Risiko für kongenitale Fehlbildungen als Kinder gesunder Mütter und auch als Kinder von Müttern, die andere Antiepileptika einnahmen [12, 21, 29]. Dabei sind höhere Dosierungen mit mehr Fehlbildungen verbunden. Nahm die Mutter weniger als 700 mg/Tag ein, kommen 5,6% der Kinder mit einer Fehlbildung zur Welt. Bei Dosierungen von 700–1500 mg/Tag sind es 10,4% und 24,2% bei Dosierungen darüber [29]. Zudem besteht ein dosisabhängiges Risiko für ein schlechteres kognitives Outcome der betroffenen Kinder [4, 18, 23, 24, 28]. Jüngst wurde ein Zusammenhang zwischen intrauteriner Valproinsäure-Exposition und einer erhöhten Rate an Autismus-Spektrum-Störungen [3, 5, 32], (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) ADHS und geringerer Anpassungsfähigkeit berichtet [6]. Insofern ist Valproinsäure kein günstiger Arzneistoff in der Schwangerschaft. Auf der anderen Seite sind Frauen, die Valproinsäure einnehmen, meist (in 78 % der Fälle) während der gesamten Schwangerschaft anfallsfrei [9]. Valproinsäure geht nicht in klinisch relevantem Ausmaß in die Muttermilch über [11]. Auch für Valproinsäure gilt, dass Kinder, die unter der Medikation gestillt wurden, keine Entwicklungsverzögerungen oder schlechteren kognitiven Leistungen aufweisen, als Kinder, die dem Arzneistoff nur in utero ausgesetzt waren und dann mit Formelmilch ernährt wurden [19]. Ein im Beratungsalltag häufiges Problem ist, dass insbesondere Frauen mit idiopathisch-generalisierter Epilepsie mit Valproinsäure anfallsfrei sind und Anfallsfreiheit mit anderen Arzneistoffen oft schwieriger zu erreichen ist. In diesen Fällen muss eine sorgfältige Abwägung der Anfalls- und sozialen Situation sowie der Fehlbildungsraten der jeweiligen Therapie und Dosierung erfolgen. Bei Patientinnen mit idiopathisch-generalisierter Epilepsie kann durch eine optimale Lebensführung mit Schlafregulation und regelmäßiger Tabletteneinnahme häufig eine Dosisreduktion erreicht werden.

### Carbamazepin

Während der Schwangerschaft Carbamazepin-exponierte Kinder haben ein etwas erhöhtes Fehlbildungsrisiko [29, 12, 16]. Auch dieses ist dosisabhängig: Bei Einnahme von weniger als 400 mg täglich treten bei 3,4% der Kinder Fehlbildungen auf, bei 400 bis 1000 mg Tagesdosis sind es 5,3%. Bei darüber liegender Tagesdosis weisen 8,7% der Kinder eine Fehlbildung auf [29]. Ob Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung bestehen, ist bisher nicht eindeutig geklärt [7]. Die meisten Untersuchungen fanden keine Einschränkungen [10, 18, 24]. Carbamazepin geht nicht in klinisch relevantem Ausmaß in die Muttermilch über [11, 33]. Stillen wird auch unter Carbamazepin empfohlen. Unter Carbamazepin gestillte Kinder sind im Alter von 3 Jahren ebenso weit entwickelt und weisen keine schlechteren kognitiven Leistungen auf als Kinder, die nur in utero Carbamazepinexponiert, dann aber nicht gestillt wurden [19].

### Oxcarbazepin

Oxcarbazepin wird wegen der besseren Verträglichkeit und Pharmakokinetik im Vergleich mit Carbamazepin zunehmend häufiger in der Schwangerschaft eingesetzt. Bisher wurden international noch zu wenige Schwangerschaften beobachtet, um eine abschließende Bewertung treffen zu können. Bisher wurden Fehlbildungsraten zwischen 1 und 3,3% [2, 12, 29] beschrieben. Dies entspricht etwa dem Risiko der Allgemeinbevölkerung. Untersuchungen über kognitive Auswirkungen oder Entwicklungsverzögerungen nach intrauteriner Oxcarbazepin-Exposition liegen noch nicht vor. Wie bei Lamotrigin und Levetiracetam sinkt auch die Oxcarbazepin-Serumkonzentration in der Schwangerschaft. Dies ist mit deutlich seltenerer Anfallsfreiheit während der Schwangerschaft als unter anderen Antikonvulsiva verbunden, nämlich 42% [9]. Auch bei Oxcarbazepin sollten deshalb vor und während der Schwangerschaft Kontrollen der Serumkonzentration erfolgen. Bei Absinken sollte die Dosis gegebenenfalls erhöht werden. Nach der Geburt steigt die Serumkonzentration wieder. Deshalb sollten Mütter, bei denen Oxcarbazepin in der Schwangerschaft erhöht wurde, zu Überdosierungserscheinungen im Wochenbett informiert werden. Postpartal sollte der Serumspiegel kontrolliert werden. Stillen ist unter Oxcarbazepin zu empfehlen. Die Serumkonzentration bei unter Oxcarbazepin gestillten Kindern ist gering [25].

### **Topiramat**

Auch für die Beurteilung der Teratogenität intrauteriner Topiramat-Exposition liegen bisher nicht ausreichend Erfahrungen vor. Im englischen und amerikanischen Schwangerschaftsregister wurden jedoch erhöhte Fehlbildungsraten von 4,2 bzw. 4,3% berichtet [12, 14], im europäischen Schwangerschaftsregister (EURAP, European registry of antiepileptic drugs and pregnancy) sogar 6,8% [30]. Insbesondere orale Spaltbildungen scheinen häufiger aufzutreten als in der Allgemeinbevölkerung, nämlich bei 1,4% der exponierten Kinder [14, 11]. Darüber hinaus scheinen die Kinder häufiger ein niedrigeres Geburtsgewicht aufzuweisen als Kinder gesunder Mütter [11]. Weitere Studien sind notwendig, um die Teratogenität besser beurteilen zu können. Stillen ist aber auch unter Topiramat zu empfehlen.

Die Serumkonzentration bei unter Topiramat gestillten Kindern ist gering [25].

### Allgemeine Maßnahmen

Über die Bewertung einzelner Arzneistoffe hinaus gibt es einige allgemeine Maßnahmen, die die Entwicklung der Kinder günstig beeinflussen können. Polytherapien sind in der Regel mit erhöhten Fehlbildungsraten gegenüber Monotherapien verbunden. Deshalb sollte möglichst vor Eintritt der Schwangerschaft eine Monotherapie angestrebt werden. Besonders ungünstig scheinen Polytherapien dann zu sein, wenn Valproinsäure Teil der Medikation ist. Eine amerikanische Untersuchung fand bei Kombination von Valproinsäure und Lamotrigin bei 9% der Kinder Fehlbildungen, aber nur bei 3% der Kinder, wenn Lamotrigin mit einem anderen Antikonvulsivum kombiniert wurde. Die Fehlbildungsrate bei Kombination von Carbamazepin und Valproinsäure betrug 15%, verglichen mit 2% bei Kombination von Carbamazepin mit einem anderen Antikonvulsivum [13]. Darüber hinaus sollten bei allen Arzneistoffen, insbesondere aber bei Einnahme von Valproinsäure, Serumspiegelspitzen vermieden werden. Hierzu ist es hilfreich, retardierte Präparate anzuwenden und die Tagesdosis auf mehrere Einnahmen zu verteilen.

### **Folsäure**

Die Bedeutung der Folsäure für Frauen, die Antiepileptika einnehmen, ist bisher nicht endgültig geklärt. Bei Frauen, die keine Antiepileptika einnehmen, verringert Folsäure das Risiko einer Fehlbildung. Vor allem das Risiko eines Neuralrohrdefekts wird durch Folsäureeinnahme verringert. Da das Neuralrohr sehr früh im Verlauf der Schwangerschaft schließt - häufig bevor diese bemerkt wird -, sollte jede gesunde Frau im gebärfähigen Alter, die nicht sicher verhütet, 0,4 mg Folsäure täglich einnehmen [22]. Die Einnahme sollte bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden.

Einige Antiepileptika greifen in den Folsäurestoffwechsel ein. Deshalb wird allen Frauen, die Antiepileptika einnehmen empfohlen, 5 mg Folsäure täglich einzunehmen.

Allerdings wurden in zwei Schwangerschaftsregistern höhere Fehlbildungsraten nach Folsäureeinnahme berichtet. [21, 29]. Bei Kindern, deren Mütter Lamotrigin oder Carbamazepin einnehmen, ist perikonzeptionelle Folsäure-Einnahme mit einem höheren kindlichen Intelligenzquotienten im Alter von 6 Jahren assoziiert. Dieser Effekt ist jedoch bei Einnahme von Valproinsäure in der Schwangerschaft nur sehr gering ausgeprägt [18].

### Während der Schwangerschaft

Zwei Drittel der schwangeren Frauen mit Epilepsie erleben in der Schwangerschaft keine Änderung der Anfallsfrequenz gegenüber den Monaten zuvor. Die verbleibenden Frauen erleben gleich häufig eine Frequenzzu- oder -abnahme [9]. Neben hormonellen Auswirkungen oder Veränderungen der Ausscheidungsgeschwindigkeit der Antiepileptika wirken sich auch psychosoziale Faktoren auf die Anfallsfrequenz aus. Viele Frauen sind gerade in der



Schwangerschaft besonders motiviert zu einem geregelten Tagesrhythmus mit ausreichend Schlaf. Insbesondere bei der idiopathisch generalisierten Epilepsie kann dies deutlich zur Anfallsfreiheit beitragen. Auf der anderen Seite reduzieren Schwangere mit Epilepsie die Arzneimittel häufig aus Angst vor ungünstigen Auswirkungen auf das ungeborene Kind [17]. Zusätzlich zu den in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegten Vorsorgeuntersuchungen sollte jeder Frau, die ein Antiepileptikum einnimmt, eine frühe Ultraschall-Feindiagnostik in der 12. Schwangerschaftswoche zur Früherkennung eventueller Fehlbildungen angeboten werden [26]. Das Risiko von Anfällen in der Schwangerschaft scheint wesentlich geringer zu sein, als von früheren Fallstudien nahegelegt wurde. In einer Untersuchung von 723 Schwangeren, die während der Schwangerschaft Anfälle hatten, kam bei 36 Frauen ein Status epilepticus vor. Nach einem dieser Status trat ein Spontanabort auf, einem folgte eine Totgeburt. Keine der 687 Frauen mit selbstlimitierenden Anfällen erlitt eine Schädigung des ungeborenen Kindes. Auch ein Einfluss von Anfällen im ersten Trimenon auf die Fehlbildungsrate konnte nicht belegt werden [9]. Dennoch

scheint das Auftreten mehrerer (>5) Grand-Mal-Anfälle in der Schwangerschaft mit einem verminderten Intelligenzquotienten des Kindes verbunden zu sein [1].

### **Entbindung**

Frauen mit Epilepsie sollten in einem Haus mit Neonatologie und Neurologie entbinden. Ansonsten sollte die Entbindung in der Regel wie auch bei gesunden Frauen als vaginale Geburt unter üblicher, bedarfsadaptierter Schmerzmedikation geplant werden. Die Epilepsie an sich ist kein Grund für einen Kaiserschnitt. Dennoch entbinden Frauen mit Epilepsie häufiger per Kaiserschnitt als gesunde Frauen [31]. Häufig liegt dem die Angst vor peripartalen Anfällen zugrunde. Anfälle während der Geburt sind aber relativ selten. Etwa 3,5% der Frauen mit Epilepsie haben während der Entbindung einen Anfall. Lediglich in der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall [9]. Schlafentzug oder vergessene Arzneimitteleinnahmen unter der Geburt können das Anfallsrisiko erhöhen. Deshalb ist es wichtig, dass die Frau auch während der Geburt keine Arzneimitteleinnahme auslässt. Hierbei kann der Partner oder eine andere Hilfsperson unterstützen, die Einnahme nicht zu vergessen. Wenn während einer langen Geburt bei einer Frau mit bekannter Sensitivität für Schlafentzug ein solcher entsteht, kann die vorbeugende Gabe eines Benzodiazepins sinnvoll sein [27]. Selbstlimitierende Anfälle während der Geburt bedürfen keiner medikamentösen Intervention. Wenn das Kardiotokogramm unauffäl-

Tab. 1. Zusammenfassung

iab. 1. Zasaiiiiiciiiassaiig		
Vor der Schwangerschaft	Medikation prüfen	Möglichst Monotherapie; ideal: Lamotrigin (LTG) oder Levetiracetam (LEV); möglichst Valproinsäure vermeiden
	Folsäure	Folsäure 5 mg/Tag schon vor der Konzeption
	Serumspiegel	Bei LTG, LEV und Oxcarbazepin (OXC): Serumspiegel bestimmen
Während der Schwanger- schaft	Folsäure	5 mg/Tag bis zum Ende der 12. SSW
	Serumspiegel	Bei LTG, LEV, OXC regelmäßig überprüfen, ggf. aufdosieren
	Frühe Feindiagnostik anbieten	Ultraschall-Feindiagnostik in der 12. SSW
	Schlaf	Besonders bei IGE auf ausreichend Schlaf achten
Entbindung	Vaginale Entbindung anstreben	Sofern nicht geburtshilfliche Komplikationen oder Anfallsserien dagegensprechen
	Anästhesie	Übliche, bedarfsadaptierte Schmerzmedikation
	Antiepileptika	Regelmäßig einnehmen, auch während der Geburt
Postpartal	Serumspiegel	Bei LTG, LEV oder OXC: kontrollieren, nach Aufdosieren auf UAW achten
	Stillen	Empfohlen! Auf Sedierung und Trinkschwäche achten
	Sicherheit	Wickeln in sicherer Position, Baden nur im Beisein eines anderen Erwachsenen
	Schlaf	Auf ausreichend Schlaf achten (Nächte delegieren an Partner, Hilfsperson)

IGE: Idiopathische generalisierte Epilepsie; LEV: Levetiracetam; LTG: Lamotrigin; OXC: Oxcarbazepin; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung; SSW: Schwangerschaftswoche

> lig ist und das mütterliche Befinden es erlaubt, stellt ein einzelner Anfall keine zwingende Indikation zur Notfallsectio dar [26]. Bei Serien oder prolongierten Anfällen sollte ein Benzodiazepin verabreicht werden. Das weitere Vorgehen sollte dann individuell entschieden werden.

### Nach der Geburt

Alle Neugeborenen erhalten Vitamin K oral. Dies gilt auch, wenn die Mutter nichtenzyminduzierende Antikonvulsiva eingenommen hat. Bei enzyminduzierender Medikation wie Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital sollten die Kinder Vitamin K parenteral erhalten. Auf diese Weise kann der First-Pass-Metabolismus umgangen werden. Die präpartale Vitamin-K-Gabe an die Mutter wird wegen unzureichend belegter Wirksamkeit und wegen des erhöhten Thromboembolierisikos nicht mehr empfohlen [11].

Stillen ist die beste Ernährung für Säuglinge, es ist mit vielen gesundheitlichen Vorteilen für Mutter und Kind verbunden [15]. Es ist auch dann zu empfehlen, wenn die Mutter Antiepileptika einnimmt. Antiepileptika gehen zu unterschiedlichen Anteilen in die Muttermilch über, genauere Informationen sind bei den einzelnen Arzneistoffen besprochen. Für alle Arzneistoffe gilt aber, dass die Kinder insbesondere in der ersten Zeit nach der Geburt - auf Überdosierungserscheinungen wie übermäßige Sedierung oder Trinkschwäche beobachtet werden sollten.

### Sicherheitsmaßnahmen

Der Schlaf- und Trinkrhythmus junger Säuglinge passt sich erst über einen längeren Zeitraum dem Tag-Nacht-Rhythmus an. Dies führt bei vielen jungen Eltern zu Schlafentzug. Da Schlafentzug für viele Frauen mit Epilepsie anfallsprovozierend wirkt, sollte der Partner oder eine andere Hilfsperson das nächtliche Füttern zumindest teilweise übernehmen. Hierbei kann eine Milchpumpe helfen. Darüber hinaus können einfache Maßnahmen helfen, Unfälle zu vermeiden. Zum Vermeiden von Stürzen - z.B. vom Wickeltisch - sollten Frauen mit Epilepsie ihr Kind in sicherer Position wickeln und umkleiden. Die Kinder sollten nur im unmittelbaren Beisein eines anderen Erwachsenen gebadet werden. Zusätzlich kann die Verwendeung eines Badeeimers die Sicherheit erhöhen. Bei häufigen Anfällen oder

nach Anfallsprovokation – zum Beispiel bei morgendlichen Myoklonien durch Schlafentzug - ist es günstig, das Kind nicht unnötig herumzutragen (siehe auch die Zusammenfassung in Tab. 1).

### EURAP - Das europäische **Schwangerschaftsregister**

Ein großer Teil der hier beschriebenen Informationen wurde durch Beobachtung von Frauen mit Epilepsie in Schwangerschaftsregistern erlangt. Um weitere Informationen - zum Beispiel über die Sicherheit neuer Antiepileptika in der Schwangerschaft – zu gewinnen, ist es nötig, dass möglichst viele schwangere Frauen mit Epilepsie in Schwangerschaftsregister eingeschlossen werden. In Deutschland können alle Frauen mit einer Epilepsie und auch Frauen, die aus einem anderen Grund Antiepileptika einnehmen, eingeschlossen werden. Die Bögen hierfür sind unter www.eurap.de erhältlich. Der Einschluss kann während der gesamten Schwangerschaft erfolgen, ideal ist aber ein Einschluss vor Abschluss der 16. Schwangerschaftswoche und vor dem ersten großen Ultraschall, denn nur diese Frauen können in Fehlbildungsberechnungen einbezogen werden (Tab. 2).

Zudem hat EURAP Deutschland einen kostenlosen Beratungsservice eingerichtet. Betroffene Familien, Ärzte und Hebammen können unter eurap@charite.de Fragen stellen, die von einem Mitglied des Teams schnellstmöglich beantwortet werden.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autorinnen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Tab. 2. Übersicht zu EURAP (European registry of antiepileptic drugs and pregnancy)

, ,	3 7 7 7 3 7 37
Wer kann eingeschlossen werden?	Alle schwangeren Frauen, die an einer Epilepsie erkrankt sind und/ oder Antiepileptika einnehmen
Wann wird eingeschlossen?	Zu jedem Zeitpunkt während der Schwangerschaft möglich, ideal vor der 16. SSW und vor dem ersten Feindiagnostik-Ultraschall
Wie wird eingeschlossen?	Es werden insgesamt 5 Fragebögen ausgefüllt:  Bogen A sofort  Bogen B nach der 14. SSW  Bogen C nach der 26. SSW  Bogen D nach der Geburt  Bogen E nach dem 1. Geburtstag des Kindes
Woher bekomme ich die Bögen?	Bögen, Einwilligungserklärung und Patienteninformation können unter www.eurap.de heruntergeladen oder unter (030) 130-121503 telefonisch oder unter eurap@vivantes.de per E-Mail kostenfrei bestellt werden
Wohin sollen die Bögen?	An: EURAP Deutschland Vivantes Humboldt Klinikum Frau Prof. Dr. Bettina Schmitz Klinik für Neurologie – Stroke Unit und Zentrum für Epilepsie Am Nordgraben 2 13509 Berlin
Bei Fragen:	Fragen können unter (030) 130-121503 oder unter eurap@vivantes.de gestellt werden

SSW: Schwangerschaftswoche

### Family planning and pregnancy in women with epilepsy

Epilepsy is a prevalent disease that often starts in or even before childbearing years. Despite common prejudices, most women with epilepsy bear healthy children despite being on anti-epileptic drugs during pregnancy. Many women with epilepsy worry about the impact of seizures or antiepileptic drugs on theirs childrens health. They need special counseling by their neurologist. A future pregnancy in women with epilepsy should be planned well ahead. Ideally even the safety of the very first drug regarding a pregnancy should be considered. Favorable drugs are lamotrigine and levetiracetam. Valproic acid should be avoided if possible as it is associated with a higher rate of fetal malformations and a lower intelligence quotient if taken during pregnancy. Furthermore the women should be on a monotherapy if possible. Excretion of lamotrigine, levetiacateam and oxcarbazepine is accelerated during pregnancy. Thus, blood levels of these drugs should be measured before pregnancy and monitored regularly during pregnancy. Often dosage has to be elevated to prevent seizures. Women on antiepileptic drugs should take 5 mg of folate daily, starting before conception and continued until the end of the 12. week of pregnancy. Women should be offered an early ultrasound.

Delivery should be planned as vaginal delivery with common analgesics on demand. Breast feeding is possible and recommended. After delivery, women on lamotrigine, levetiracetam or oxcarbazepine should be attentive for overdosage; if dose was elevated during pregnancy it often has to be reduced now. Basic safety measures should be regarded in childcare.

Key words: Epilepsy, family planning, pregnancy, anti-epileptic drugs, malformation

### Literatur

- 1. Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurosurg Psychiatry 75:1575–83.
- 2. Artama M, Gissler M, Malm H et al. Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic Drug Use during Pregnancy on Perinatal Health in Offspring: Natiowide, Retrospective Cohort Study in Finland. Drug Saf 2013:36:359-69.
- 3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 2008:71:1923-24.
- 4. Bromley RL, Mawer G, Love J et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010:51:2058-65.
- 5. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013:309:1696-703.



- 6. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/ behaviorl functioning at age 6 years. Epilepsy & Behaviour, 2013;29:308-15.
- 7. Cummings C, Steward M, Stevenson M et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96:643-7.
- 8. Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA et al. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. Neurology 2011;76:1817-23.
- 9. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy -Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. Neurology 2006;66:354-60
- 10. Forsberg L, Wide K, Kallen B. School performance at age 16 in children exposed to antiepileptic drugs in utero-a population-based study. Epilepsia 2011;52:364-9.
- 11. Harden CL, Penell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the quality standards subcommittee and therapeutics and technology subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009;73:142-19.
- 12. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology 2012;78:1692-9
- 13. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A et al. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. Arch Neurol 2011;68:1275-81.
- 14. Hunt S, Russell A, Smithson WH et al. Topiramate in pregnancy preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology 2008;71:272-6.
- 15. Ip S. Chum M. Raman G et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's Evidence Report on Breastfeeding in Developed Countries. Breastfeeding Medicine 2009;(Suppl 1):17-30.
- 16. Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al. Levetiracetam in pregnancy Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. Neurology 2013;80:400-5.
- 17. May TW, Pfäfflin M, Coban I, Schmitz B. Frauen mit Epilepsie: Befürchtungen, Wissen, Beratungsbedarf. Nervenarzt 2009;80:174-83.
- 18. Meador KJ, Baker GA, Browning A et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013;12:244-52.

- 19. Meador KI, Baker GA, Browning N et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Neurology 2010;75:1954-60.
- 20. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. JAMA 2011;305:1996-2002.
- 21. Morrow J, Russell A, Guthrie et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:193-8.
- 22. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338:131-
- 23. Nadelbaum C, Anderson VA, Vajda F et al. The Australian brain and cognition and antiepileptic drug study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. J Int Neuropsychol Soc 2011;17:133-42.
- 24. Nadelbaum C, Anderson VA, Vajda F. Language skills of schoolaged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. Neurology 2011;76:719-26.
- 25. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. Expert Rev Neuroth 2012;12:707-17.
- 26. Schneider U, Kunze A, Schleussner E et al. Epilepsie und Schwangerschaft. Gynäkologe 2011;44:956-62
- 27. Senf P, Schmitz B. Epilepsie: Unsicherheit vermeiden. AP Neurologie Psychiatrie 2009;34-9
- 28. Shallcross R, Bromley, RL, Irwin B. Child development following in utero exposure: Levetiracetam vs sodium valproate. Neurology 2011;76:383-9.
- 29. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an alalysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurology 2011;10:609-17.
- 30. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurology 2012; 11:803-13.
- 31. Veiby G, Dalveit AK, Engelsen B et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. Epilepsia 2009;50:2130-9.
- Vinten J, Bromley RL, Taylor J et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav 2009;14:197-201.
- Weil S, Luef G. Familienplanung bei Epilepsiepatientinnen. Nervenarzt 2012:83:195-200.

## Arzneimitteltherapie - Vorschau

## In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Erstlinientherapie der CLL -Vergleich zwischen Rituximab und Obinutuzumab

> Sepsis und septischer Schock -Was bringt eine Albuminsubstitution?

Demenz vom Alzheimer-Typ – Kein Durchbruch mit Anti-Amyloid-Antikörpern



## Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult

Joachim G. Schulz, Karim Hajjar, Bessime Bozkurt, Daniel Müller, Jana-Isabel Huhn, Johannes Brenck und Hans-Christoph Diener, Essen

Die systemische intravenöse Thrombolyse mit dem rekombinanten Tissue-type-Plasminogen-Activator ist für ein Zeitfenster bis 4,5 Stunden nach Beginn der Symptome eines ischämischen zerebralen Insults in Deutschland zugelassen und verbessert das klinische Outcome trotz erhöhtem Risiko für eine symptomatische intrakranielle Blutung. Das Blutungsrisiko kann mit Veränderungen in der zerebralen Computertomographie, Vorerkrankungen und gerinnungsaktiver Vormedikation nur bedingt abgeschätzt werden. Mit zunehmender Latenz zwischen Ereignis und Lysebeginn verringert sich der Nutzen ohne Zunahme des Blutungsrisikos. Die "Door-to-Needle-Time" sollte nicht länger als 60 Minuten betragen. Eine Kombinationstherapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure verschlechtert das Outcome. Die mögliche Wirksamkeit von neuen Thrombolytika wird derzeit in klinischen Studien getestet.

Arzneimitteltherapie 2014;32:125-32.

### **Bisheriger Standard und Zulassung**

Die systemische Thrombolyse (sTL) mit intravenös applizierter Alteplase (Actilyse®, recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) ist zur Behandlung des ischämischen Hirninsults zugelassen. Die frühzeitige Gabe von rt-PA ist mit einer signifikanten Verbesserung des Funktionszustands nach ischämischem Schlaganfall assoziiert [27]. Entscheidend für die Nutzen-Risiko-Abschätzung dieser Therapie ist das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Beginn der sTL. Es liegen Daten aus acht randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien (Randomized controlled trials, RCT) vor, die einen Nutzen der sTL innerhalb eines 4,5-Stunden-Zeitfensters nach Symptombeginn belegen. Die gepoolte Analyse aller RCT hat gezeigt, dass der Nutzen der sTL umso größer ist, je früher die Behandlung begonnen wird. Dem Nutzen der sTL gegenüber steht die Blutungsgefahr (s. u.). Ein Behandlungsbeginn jenseits des 4,5-Stunden-Zeitfensters ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert und kann somit nicht empfohlen werden.

In Deutschland ist die sTL mit intravenös appliziertem rt-PA seit dem Jahr 2000 für das 3-Stunden-Zeitfenster und seit 2011 für das 4,5-Stunden-Zeitfenster zugelassen. Nach den deutschen Zulassungskriterien darf die Behandlung nur von einem in der neurologischen Intensivmedizin ausgebildeten und erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Weitere Zulassungsbeschränkungen in Deutschland betreffen Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese und begleitendem Diabetes mellitus, entgleistem Blutglucosespiegel (<50 mg/dl oder >400 mg/dl) sowie entgleistem Bluthochdruck (> 185 mm Hg systolisch). Diese Beschränkungen werden durch die Studienlage aber nicht hinreichend gestützt. Die Zulassungskriterien beschränken die Behandlung mit

intravenösem rt-PA zudem auf Patienten unter 80 Jahren. Wenngleich hohes Alter, das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines vorausgegangenen Schlaganfalls und der Schweregrad der Funktionseinschränkung mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind, zeigen die Daten mehrerer Beobachtungsstudien und der großen Schlaganfallregister, dass die sTL auch bei diesen Patientengruppen ausreichend sicher und effektiv ist.

### **Neuere Studien und Daten aus Registern zur sTL** mit rt-PA

Die Zulassung für die sTL beruhte hauptsächlich auf den Ergebnissen der NINDS-Studie und der Metaanalyse der anschließend durchgeführten ECASS [13]. Die Indikationserweiterung mit einem Zeitfenster von 3 bis 4,5 Stunden basierte auf den ECASS-III-Untersuchungen [15]. Diese Studie schloss 821 Patienten im Alter bis zu 80 Jahren ein, die in einem Zeitfenster zwischen 3 und 4,5 Stunden behandelt wurden. Den primären Endpunkt, einen Wert auf der mRS (modifizierte Rankin-Skala) von 0 oder 1 (Skala 0-6, 1: keine relevanten Beeinträchtigungen), erreichten 52,4% der Patienten in der Verum-Gruppe, die rt-PA erhielt, und 45,2% in der Plazebo-Gruppe. Dieser entspricht einer signifikanten Odds-Ratio von 1,34. Auch eine Reihe von sekundären Zielkriterien war positiv. Dies führte zur Zulassung von rt-PA (Alteplase) im Zeitfenster bis zu 4,5 Stunden. Die IST-3 war eine offene internationale multizentrische ran-

Dr. med. Joachim G. Schulz . K. Haijar. B. Bozkurt. D. Müller. J. Huhn. J. Brenck. Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Klinik für Neurologie und Schlaganfallzentrum, Universitätsklinikum Essen (AöR), Hufelandstraße 55, 41457 Essen, E-Mail: ioachim.schulz@uk-essen.de



Tab. 1. Ausschlusskriterien für eine systemische Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult

	Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Alter		<18 oder > 80
Gerinnung	Schwere Blutgerinnungsstörung in den letzten 6 Monaten, effektive orale Antikoagulation, kurz zurückliegende schwere oder lebensgefährliche Blutung, hämorrhagische Diathese	Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist und aktueller INR < 1,7, Heparin in den letzten 48 Stunden, NOAK aber > 48 Stunden nicht eingenommen
ZNS-Erkrankungen	Hirninfarkt oder OP intrakraniell/spinal oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten, Symptomatisches zerebrales Aneurysma/arte- riovenöse Malformation, Meningitis, Zustand nach oder Verdacht auf intrazerebrale Blutung oder Subarachnoidalblutung	Kleiner Hirninfarkt oder TIA oder leichtes Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten, Malignes zerebrales Neoplasma, asymptomatisches Aneurysma
Zeit Symptombeginn bis Lyse	>6 Stunden	Wake-up-Stroke oder 4,5–6 Stunden
cCT, cMRT	Blutung, bereits demarkierter Infarkt, ausgeprägte Mikroangiopathie, Hypodensität $> 1/3$ des Mediagebiets	Mäßige Mikroangiopathie, multiple Mikroblutungen
RR	Schwere unkontrollierbare Hypertonie (RR > 220/120 mm Hg)	RR 185–220 mm Hg systolisch oder 110–120 diastolisch
Labor	BZ < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl, INR > 1,7; Thrombozyten < 100 000/ $\mu$ l, PT > 15 s, PTT > obere Norm	
Schweregrad	Komplette Rückbildung der Symptome	NIHSS < 4 oder > 25 wenn Mediastromgebiet betroffen
Schwangerschaft, Entbindung, OP, Trauma, Punktion		Schwangerschaft, Entbindung; kürzlich: gastointestinale oder urogenitale Blutung, OP, Trauma Traumatische Herzmassage, Punktion eines nichtkomprimier- baren Gefäßes, Lumbalpunktion, i. m. Injektion
Erkrankung mit erhöhtem Blutungsrisiko		Aortendissektion, arteriovenöse Malformation, arterielles Aneurysma, Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, schwere Lebererkrankung/Ösophagusvarizen, gastointestinaler Ulkus, akute Hepatitis/Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankung
Epilepsie	Status epilepticus	Anfall bei Symptombeginn
Infektion, Fieber	Sepsis, akute septische Embolie, Infekt-bedingte Endokarditis/Perikarditis	

BZ: Blutglucose; cCT: Kraniale Computertomographie, cMRT: Kraniale Magnetresonanztomographie; INR: International normalized ratio; NIHSS: National institute of health stroke scale; NOAK: Neues orales Antikoagulans; OP: Operation; PT: Prothrombinzeit; PPT: Partielle Thromboplastinzeit; RR: Blutdruck

domisierte und kontrollierte Studie, in die überwiegend Patienten aufgenommen wurden, die in einem Zeitfenster von 6 Stunden waren, und die Kontraindikationen gegen die derzeitige Zulassung von rt-PA hatten [19]. In die Studie wurden 3035 Patienten mit einem akuten ischämischen Insult aufgenommen. Nach 18 Monaten war die sTL der Kontrolltherapie bezüglich des Outcome signifikant überlegen. Die Sterblichkeit war unverändert. Das Risiko intrazerebraler Blutungen war mit rt-PA signifikant erhöht. Interessant ist insbesondere, dass ein Großteil der Patienten derzeitige Kontraindikationen und Ausschlusskriterien (Tab 1) für eine Behandlung mit rt-PA erfüllte (Alter über 80 Jahre, erhöhte systolische Blutdruck- und hohe Glucosewerte, Patienten mit schweren Schlaganfällen).

### Studienglossar

ATLANTIS	Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
DEDAS	Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke
DIAS	The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial
ECASS	The European Cooperative Acute Stroke Study
IST-3	The Third International Stroke Trial
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke

### Metaanalysen

Die aktuellste Metaanalyse umfasst 12 randomisierte Studien mit 7012 Patienten, bei denen beim akuten ischämischen Insult rt-PA mit Plazebo oder Kontrolle verglichen wurden [48]. Die Mortalität zwischen dem Tag 7 nach der Therapie und dem Ende der Beobachtungsperiode war für die Thrombolyse um 50% reduziert. Dieser Unterschied war signifikant. Der Prozentsatz der Patienten, die überlebten und gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala einen Wert von 0 bis 2 hatten, war um 17% zugunsten von rt-PA erhöht. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant. Erwartungsgemäß ist die klinische Verbesserung bei Patienten, die innerhalb des 3-Stunden-Fensters behandelt werden, besser als bei Patienten im Zeitfenster zwischen 3 und 6 Stunden. Intrazerebrale Blutungen und symptomatische intrakranielle Blutungen sind unter rt-PA signifikant erhöht, wobei das Risiko unabhängig vom Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Lyse ist.

### Register

Das SITS-ISTR ist ein großes prospektives Register, in das Patienten aufgenommen werden, die mit einer sTL beim akuten ischämischen Insult behandelt werden. In diesem

### Abkürzungsverzeichnis

аРТТ	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASPECT	Alberta stroke program early CT
ASS	Acetylsalicylsäure
СТ	Computertomographie
DTN	Door-to-Needle-Time
DWI	Diffusion weighted imaging
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GFR	Glomerulären Filtrationsrate
INR	International normalized ratio
HAT	Hemorrhage after thrombolysis
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National institute of health stroke scale
NNT	Number needed to treat
NOAK	Neue orale Antikoagulanzien
OR	Odds-Ratio
RCT	Randomized controlled trials
rt-PA	Recombinant tissue-type plasminogen activator
sIB	Symptomatische intrakranielle Blutung
SITS-ISTR	Safe implementation of treatments in stroke – international stroke thrombolysis register
sTL	Systemische Thrombolyse

Register sind in der Zwischenzeit mehr als 22 000 Patienten dokumentiert [46]. Das Register zeigt eine Überlegenheit der Thrombolyse im 0- bis 3-Stunden-Fenster gegenüber dem 3- bis 6-Stunden-Fenster, eine reduzierte Mortalität und ein erhöhtes Risiko von intrakraniellen Blutungen. Ein zweites großes Register gibt es in den Vereinigten Staaten, das im Jahr 2003 initiiert wurde. Hier wurden in der Zwischenzeit über 58 000 Patienten aufgenommen. Die aktuellste Analyse aus dem Jahr 2013 zeigt, dass die Patienten, die eine sTL erhielten, im Mittel 72 Jahre alt waren [39]. Die mediane Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Beginn der Behandlung betrug 144 Minuten. Der mediane Schweregrad des Schlaganfalls – gemessen mit der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS, Kasten 1) - betrug 11, die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug 9%. 5% der Patienten erlitten durch die Thrombolyse eine intrakranielle Blutung. Der Behandlungserfolg war eindeutig vom therapeutischen Zeitfenster abhängig. Je früher die Patienten be-

### Kasten 1: NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

handelt wurden, umso größer war die Wahrscheinlichkeit,

Skala zur klinischen Beurteilung der Schwere des Schlaganfalls, von O Punkte (keine Symptome) bis maximal 42 Punkte reichend. Evaluiert werden 11 Symptomgruppen, die jeweils von 0 bis 4 Punkte zum Gesamtwert beitragen.

• 0-4 Punkte: Leichter Schlaganfall • 5-15 Punkte: Mittelschwerer Schlaganfall

• 16-20 Punkte: Mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall

• 21-42 Punkte: Schwerer Schlaganfall dass sie ohne bleibende Behinderung nach Hause entlassen werden konnten.

### Zwischenfazit

Alteplase ist zur Behandlung des ischämischen Hirninsults in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden zugelassen. Je früher die systemische Thrombolyse erfolgt, desto besser die Prognose. Nach Ablauf eines Zeitfensters von 4,5 Stunden wird eine systemische Thrombolyse nicht empfohlen.

### **Zerebrale Bildgebung zur Patientenauswahl**

Die Symptome der intrazerebralen Blutung und der zerebralen Ischämie sind ähnlich. Eine Unterscheidung ist klinisch nicht möglich. Da es sich jedoch pathophysiologisch um unterschiedliche Erkrankungen handelt, muss eine zerebrale Bildgebung durchgeführt werden. Die entscheidende Bedeutung liegt hier im Nachweis bzw. Ausschluss einer Blutung. Dies kann mit vergleichbarer Sensitivität sowohl mittels Computertomographie (CT) als auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen. Bei schweren neurologischen Defiziten oder dem klinischen Verdacht auf einen Basilarisverschluss ist zudem die Durchführung einer Gefäßdiagnostik zu empfehlen. Die native CT ist die Standardmethode, da sie am weitesten verfügbar ist. Etwa zwei Stunden nach Symptombeginn treten Frühzeichen wie Hypodensitäten, verminderte Abgrenzbarkeit der Basalganglien sowie verstrichene Sulci auf [49]. Außerdem kann sich ein hyperdenses Arterienzeichen zeigen, das den direkten Nachweis eines Thrombus im Gefäß beschreibt. In den meisten Fällen zeigt sich dies in der A. cerebri media als hyperdenses Mediazeichen ("dense media sign") [45]. Das hyperdense Mediazeichen ist hochspezifisch für einen Gefäßverschluss, jedoch ist die Sensitivität je nach Schichtdicke mit etwa 30% eher gering. Mittels CT-Angiographie können Verschlüsse und hochgradige Stenosen im extrakraniellen Verlauf und im proximalen Abschnitt der intrakraniellen Gefäße sehr zuverlässig dargestellt werden. Mittels Berechnung verschiedener Parameter kann kritisch minderperfundiertes, aber vitales Gewebe identifiziert werden. Nachteile der CT sind, dass in der CT-Angiographie nur ein Abschnitt erfasst wird und im nativen CT Regionen mit starken Artefakten durch nahegelegene knöcherne Strukturen wie im Bereich von Hirnstamm und Kleinhirn eingeschränkt beurteilbar sind. Anhand der multimodalen MRT ist eine differenziertere Darstellung möglich. Sie gibt Informationen zu Ausmaß der Ischämie, über den Gefäßstatus sowie über minderperfundiertes, aber vitales Gewebe ("Tissue at risk") [30]. Die Schlaganfall-MRT-Untersuchung besteht aus einer diffusionsgewichteten, einer perfusionsgewichteten, einer blutungssensitiven und einer T2-gewichteten Sequenz (z. B. FLAIR) sowie einer MR-Angiographie [37]. Die Vorteile der MR-Untersuchung liegen in dem frühen Nachweis von Ischämien sowie der Perfusionsdarstellung des gesamten Gehirns. Die Durchführung einer MRT sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Patienten 4,5 Stunden nach Symptombeginn zur Aufnahme kommen oder eine sichere klinische Zuordnung nicht möglich ist bei Erkrankungen, die Symptome eines ischämischen Schlaganfalls vortäu-



schen (z.B. Todd'sche Parese nach epileptischem Anfall, Migräne mit Aura). Es gibt Hinweise darauf, dass mittels eines Perfusions-Diffusions-Mismatch Risikogewebe identifiziert werden kann, das einer erfolgreichen Lyse auch nach 4,5 Stunden zugeführt werden kann [42]. Außerdem ist eine primäre MRT bei unklarem Zeitfenster zu empfehlen, wie dem "wake up stroke". Durch ein FLAIR-DWI-Mismatch (DWI-Läsion vorhanden, aber noch keine Sichtbarkeit in der FLAIR-Sequenz) kann mit großer Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden, dass der Symptombeginn nicht länger als 3 bis 4,5 Stunden zurückliegt. Die Anwendung dieses Konzepts zur Lyse bei unklarem Zeitfenster wird derzeit in einer randomisierten Studie untersucht.

### Zwischenfazit

Die Abgrenzung einer intrazerebralen Blutung von einer Ischämie muss durch CT oder MRT erfolgen. Bei Verdacht auf einen Basilarisverschluss ist zudem die Durchführung einer Gefäßdiagnostik zu empfehlen. Bei unklarem Zeitfenster kann durch ein FLAIR-DWI-Mismatch der Symptombeginn eingegrenzt werden.

### Prädiktoren für ein gutes klinisches **Outcome**

Die frühe Applikation von intravenösem rt-PA bei ischämischem Schlaganfall ist assoziiert mit einer frühen Rekanalisierung, die zu einer geringeren Infarktgröße und einem besseren klinischen Ergebnis führt [29]. Eine "bedeutende neurologische Verbesserung" nach Schlaganfall ist definiert als eine Verbesserung von 8 Punkten auf der NIHSS 24 Stunden nach Symptombeginn oder einem NIHSS von 0 oder 1 nach 24 Stunden [5]. Im NINDS-Trial erlaubte der Faktor "Verbesserung des NIHSS um 8 Punkte nach 24 Stunden" eine adäquate Unterscheidung zwischen den rt-PA- und den Plazebo-Behandlungsgruppen ohne Überlappung der Konfidenzintervalle [17]. Dies kann als Zeichen der Behandlungseffizienz interpretiert werden. Eine frühe Rekanalisierung und eine "bedeutende neurologische Verbesserung" nach sTL sind unabhängige positive Prädiktoren eines guten klinischen Ergebnisses nach drei Monaten, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala [5, 29]. Die möglichst frühzeitige Einleitung der sTL-Therapie nach Auftreten der neurologischen Ausfälle ist mit einer besseren Chance auf ein gutes klinisches Ergebnis nach drei Monaten assoziiert, insbesondere wenn diese noch innerhalb der ersten 90 Minuten nach Schlaganfallsymptombeginn erfolgt [23]. Dies ist biologisch nachvollziehbar, da eine frühzeitige Rekanalisierung zu einer erhöhten Reperfusion von ischämisch bedrohtem Gewebe führt.

Ein jüngeres Alter führt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer bedeutenden neurologischen Verbesserung nach sTL. Eine indische Studie zeigte bessere Ergebnisse insbesondere bei einem Alter <60 Jahre [4]. Weitere mit einer bedeutenden neurologischen Verbesserung assoziierte Faktoren waren: Glucosespiegel <8 mmol/l und leichte bis mittlere Ausprägung der Schlaganfallsymptome (NIHSS-Medianscore 10±6). Diese Beobachtungen waren im Einklang mit einer NINDS-Substudie [22]. Im Hinblick auf Geschlechterunterschiede beim Ansprechen auf die sTL ist zu erwähnen, dass Frauen etwas mehr von der Therapie profitieren. Dadurch wird der Vorteil der Männer hinsichtlich Überlebensrate und Rückbildung der Symptomatik im natürlichen Verlauf des Schlaganfalls etwas nivelliert [20].

### Zwischenfazit

Die frühe Applikation von intravenösem rt-PA bei ischämischem Schlaganfall ist assoziiert mit einer frühen Rekanalisierung. Eine frühe Rekanalisierung und eine "bedeutende neurologische Verbesserung" nach systemischer Thrombolyse sind unabhängige positive Prädiktoren eines guten klinischen Ergebnisses

### **Vormedikation mit gerinnungshemmenden** Arzneistoffen

Viele Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erleiden und für eine sTL oder auch eine neuroradiologische Intervention im Sinne einer Thrombektomie infrage kommen, haben gerinnungsaktive Arzneimittel zum Zeitpunkt des Schlaganfalls in der Vormedikation. Diese können je nach Arzneimittel eine Kontraindikation für eine sTL darstellen, da das Blutungsrisiko, insbesondere bezüglich der intrakraniellen Blutungen, hierunter deutlich erhöht sein kann.

### Thrombozytenfunktionshemmer

Bei bis zu einem Drittel der Schlaganfallpatienten besteht eine Vormedikation mit einem Thrombozytenfunktionshemmer, insbesondere mit Acetylsalicylsäure (ASS) [6]. Eine Vorbehandlung mit ASS als Monotherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen intrakraniellen Blutung (sIB) unter der sTL mit rt-PA (Odds-Ratio [OR] 2,08) [50], scheint aber insgesamt den klinischen Benefit oder das Outcome der sTL nicht negativ zu beeinflussen. Ein Grund für die erhöhte Blutungsinzidenz könnte sein, dass Patienten mit ASS in der Vorgeschichte in den analysierten Studien signifikant älter waren und zudem kardiovaskuläre Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie und vorheriger Schlaganfall) häufiger waren. Eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung in der Kombination mit ASS und Clopidogrel scheint mit einem wesentlich erhöhten Risiko einer sIB assoziiert zu sein [6].

### Vitamin-K-Antagonisten

Eine therapeutische Antikoagulation (International normalized ratio [INR] > 2) mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) stellt eine absolute Kontraindikation für eine sTL dar. Retrospektive Studien suggerieren aktuell die Sicherheit der sTL ab einem INR < 1,7, wenn keine anderen unabhängigen Risikofaktoren bezüglich einer erhöhten Blutungsgefahr vorliegen.

### **Neue orale Antikoagulanzien**

Im Bereich der neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK), dem Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) und den Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®), ergeben sich aktuell noch Probleme in der Akutphase der Schlaganfallversorgung. Bislang sind noch keine schnell verfügbaren spezifischen Gerinnungstests auf dem Markt, um einen therapeutischen Wirkspiegel nachzuweisen, sodass oft unklar bleibt, ob diese Patienten für eine sTL infrage kommen oder nicht. Da alle drei NOAK verschiedene Gerinnungsparameter in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen, sind das genaue Arzneimittel, die Dosis und der Zeitpunkt der letzten Einnahme von elementarer Bedeutung bei der Entscheidung für oder gegen eine sTL. Obwohl einzelne Fallberichte eine niedrige Rate an Blutungskomplikationen nach sTL bei Patienten mit Dabigatran in der Vormedikation zeigen, sollte eine sTL nur bei einer absolut normalen Gerinnung (Thrombinzeit, Ecarin-Clotting-Zeit oder Hemoclot-Test) bei Dabigatran und bei einer normalen Anti-Faktor-Xa-Aktivität bei Rivaroxaban und Apixaban durchgeführt werden. Auch die Werte für INR, aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und Thrombozytenzahl sollten im Normbereich liegen. Ob in Einzelfällen nach einem Intervall von 12 Stunden nach der letzten Dabigatran-Einnahme eine sTL durchgeführt werden kann, auch wenn sich noch Veränderungen in der Blutgerinnung zeigen, ist eine Einzelfallentscheidung und sollte immer die Schwere der neurologischen Symptome, den Gefäßstatus und eine Perfusionswichtung in der Bildgebung mit einbeziehen. Für eine sTL unter Rivaroxaban oder Apixaban liegen aktuell noch keine Daten vor. Pointof-Care-Devices zur leichteren Handhabung in der Akutphase und einer schnelleren Entscheidung bezüglich der weiterführenden Therapie befinden sich aktuell in der Entwicklung [6].

### **Thrombozytenfunktionshemmer als** Kombination

Eine Gefäßrekanalisierung nach erfolgreicher sTL ist ein Hauptprädiktor für gute Langzeitresultate und eine reduzierte Mortalität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall [35]. Eine frühe Reokklusion des betroffenen Gefäßes tritt jedoch in bis zu einem Drittel der Patienten nach sTL auf und ist durch die begleitende Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation bedingt [52]. Dementsprechend wurde die Kombination sTL durch Alteplase und Thrombozytenfunktionshemmer getestet.

Die Kombination des Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Eptifibatid (75 µg/kg Bolus, dann 0,75 µg/kg per min für 2 Stunden) und einer Behandlung mit rt-PA zeigte eine erhöhte Mortalität, und das Outcome war insgesamt schlechter aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen [31]. Dies bestätigte sich auch für den Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab, appliziert innerhalb fünf Stunden nach Symptombeginn, worunter 5,5% der Fälle eine symptomatische oder tödliche Blutung im Vergleich zu 0,5% in der Plazebo-Gruppe erlitten, unabhängig von einer begleitenden sTL mit rt-PA [1]. Ob Tirofiban, das im Vergleich zu den anderen beiden ein nichtpeptidischer Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonist ist und eine kurze HWZ von 4 bis 8 Stunden hat (normale Thrombozytenfunktion bereits nach 2 Stunden), ein sichereres Profil aufweist, bleibt in weiteren Studien zu klären.

Eine Kombination aus 300 mg ASS i.v. nach spätestens 90 Minuten sTL-Beginn scheint ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit und einem schlechten funktionellem Outcome nach drei Monaten assoziiert zu sein. Insgesamt kann aktuell eine Kombination aus Thrombozytenfunktionshemmern und einer sTL in der Akutphase des Schlaganfalls nicht empfohlen werden [6, 52]. Auch kann eine multimodale Therapie mit Thrombektomie bzw. intraarterieller Lyse in Kombination mit der intravenösen Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bei beispielsweise Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet nicht empfohlen werden [7].

### Zwischenfazit

Aktuell kann eine Kombination aus Thrombozytenfunktionshemmern und einer sTL in der Akutphase des Schlaganfalls nicht empfohlen werden. Eine Vortherapie mit ASS stellt keine Kontraindikation dar, eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS und Clopidogrel scheint aber mit einem wesentlich erhöhten Risiko einer intrakraniellen Blutung assoziiert zu sein. Eine therapeutische Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten stellt eine absolute Kontraindikation dar. Bei den neuen oralen Antikoagulanzien ist die Bewertung des Gerinnungsstatus momentan noch schwierig.

### **Blutungen unter Therapie mit rt-PA**

Das Hauptrisiko bei der Durchführung einer intravenösen sTL sind symptomatische intrakranielle Blutungen (sIB), die die Hauptursache der zusätzlich auftretenden Todesfälle unter sTL mit rt-PA darstellen. Die sIB-Rate war in allen großen Therapiestudien (NINDS, ATLANTIS, ECASS II und III) gegenüber Plazebo erhöht und lag in Anhängigkeit von der sIB-Definition zwischen 2,4% (ECASS III) und 8,8% (ECASS II) (vs. 0,2% bis 3,4% in den Plazebo-Gruppen). In einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 6483 Patienten lag die Rate zwischen 1,7% und 7,3% [47].

Die angewandten sIB-Definitionen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Größe der Blutung und den Grad der neurologischen Verschlechterung. Mit einem erhöhten Risiko für neurologische Verschlechterung 24 Stunden nach Symptombeginn oder Tod nach drei Monaten sind nur sogenannte PH2-Blutungen assoziiert [16], die mehr als 30% des Infarktvolumens einnehmen [3, 9]. Um auszuschließen dass die Variabilität der klinischen Beurteilung eine Verschlechterung vortäuscht, wurde in den neueren Studien nur eine Verschlechterung von vier oder mehr NIHSS-Punkten als symptomatisch gewertet. Die SITS-Kriterien verbinden diese beiden Elemente und haben den größten prädiktiven Wert bezüglich Mortalität und schlechtem Ausgang nach drei Monaten [11].

Zahlreiche Einflussfaktoren beeinflussen das Risiko einer sIB nach intravenöser sTL. In einer Metaanalyse von 55 Studien mit insgesamt 65 264 Patienten waren zunehmendes Alter, zunehmender NIHSS, auffälliger Befund in der kranialen CT (Leukoaraiose, ASPECT-Score, sichtbare Läsion), Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, arterieller Hypertonus, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus/Glucosespiegel) und Prämedikation (Thrombozytenfunktionshemmer, CSE-Hemmer [Cholesterolsyntheseenzym-Hemmer, "Statine"]) die statis-



tisch signifikanten Risikofaktoren [50]. Eine Niereninsuffizienz ist unter einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 30 ml/min relevant [43]. Als bester sIB-Risiko-Marker durch gestörten Glucosestoffwechsel wurde ein HbA<sub>1c</sub>-Wert über 6,5% identifiziert [36].

Ohne erhöhtes Risiko für eine sIB waren ein erhöhter systolischer Blutdruck bei Aufnahme und die Latenz zwischen Beginn der Symptome und der Lysetherapie. Bis zu einem INR ≤1,7 stellt eine Antikoagulation mit Warfarin kein erhöhtes Risiko dar [25, 51].

Bei Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet sind sIB im Vergleich zum vorderen Stromgebiet seltener [38].

Da kein einzelner Faktor eine eindeutige Risikoeinschätzung zulässt, wurden verschiedene Scores vorgeschlagen, in die jeweils mehrere Risikofaktoren einfließen. In einem Vergleich des prädiktiven Werts dieser Scores schneidet der HAT(Hemorrhage after thrombolysis)-Score [21], der Blutzucker/Diabetes, NIHSS-Score und Größe des hypodensen Areals im CCT beinhaltet, bislang am besten ab [41]. Kontrollierte Studien zur Therapie der sIB nach sTL liegen nicht vor.

### **Bridging und Thrombektomie**

Beim ischämischen Schlaganfall besteht neben der sTL die Möglichkeit einer endovaskulären Behandlung. Hiermit kann eine mechanische Rekanalisierung mit Stent-Retrievern durchgeführt werden. Die Indikation für eine Thrombektomie kann bei Verschlüssen größerer Arterien, beispielsweise Karotis-T-Verschluss und proximalem Media-Verschluss, gestellt werden, da die Rekanalisierungsrate hierunter im Vergleich zur i.v. Gabe von rt-PA höher ist. Wenn primär eine sTL durchgeführt wird und innerhalb von 30 Minuten keine Rekanalisierung erzielt werden kann, sollte ebenfalls eine mechanische Rekanalisierung in Erwägung gezogen werden. Auch bei Basilarisverschluss ist eine primäre endovaskuläre Behandlung aufgrund der ungünstigen Prognose möglich [24], wobei sich in Beobachtungsstudien allerdings bisher keine Effektivität gegenüber der sTL nachweisen ließ [40]. Für Patienten, die für die Katheterintervention in ein Zentrum mit einer überregionalen Stroke-Unit verlegt werden müssen, ist das sogenannte Bridging-Konzept weit verbreitet. Hierbei erhält der Patient als einleitende Therapie die i.v. Gabe von rt-PA in einer variablen Dosierung von 1/3 bis Normaldosis [7, 34]. Hierzu fehlen allerdings Daten aus randomisierten Studien.

### **Organisation**

Eine effektive Schlaganfallbehandlung ist nur dann möglich, wenn durch festgelegte organisatorische Strukturen die bereitstehenden Ressourcen für eine medizinische Versorgung im optimalen Zeitfenster eingesetzt werden können.

Große Metaanalysen konnten zeigen, dass die Number needed to treat (NNT) für eine erfolgreiche sTL (modifizierte Rankin-Skala 0 oder 1) 4,5 beträgt, wenn die Therapie innerhalb von 90 Minuten nach Symptombeginn initiiert werden kann. Pro 20 Minuten Verzögerung steigt sie um 1 [26]. Die Frage ist also, wie man es ermöglichen kann, dem Großteil der geeigneten Schlaganfallpatienten frühzeitig eine sTL zukommen zu lassen.

Dieses Thema wurde von Meretoja et al. [26] in Helsinki über viele Jahre bearbeitet. Dort konnte innerhalb von 16 Jahren durch eine Vielzahl von organisatorischen Verbesserungen die Door-to-Needle-Time (DTN) deutlich gesenkt werden.

Hierbei wurden auch präklinische, jedoch hauptsächlich klinische Faktoren bearbeitet. Präklinisch können Edukationsprogramme die Bevölkerung für die Früherkennung von Schlaganfallsymptomen sensibilisieren [2]. Die Schulung des Rettungsdienstes zur vereinfachten Diagnosestellung und Optimierung des Transports der Patienten kann durch regelmäßige Fortbildungen sowie engere Verzahnung von Rettungsdienst und Stroke-Klinik erreicht werden.

Kernpunkte einer innerklinischen Verkürzung der Latenzen sind eine Voranmeldung des Patienten durch den Rettungsdienst im aufnehmenden Krankenhaus, damit der Patient direkt vom Stroke-Team in Empfang genommen werden kann, der direkte Transfer des Patienten von der Ambulanztrage auf den CT-Tisch sowie der bei gegebener Indikation sofortige Beginn der sTL noch im CT. Weitere Punkte beinhalten eine direkte Blutentnahme bei Eintreffen des Patienten im Krankenhaus und eine Kurzanalyse der Gerinnung, sodass beim Eintreffen im CT grundlegende anamnestische Informationen der Krankengeschichte des Patienten vorliegen.

Die Optimierung der Abläufe zur Behandlung von Schlaganfallpatienten muss dabei nicht hohe zusätzliche Kosten bedeuten. Die beschriebenen Maßnahmen sind nachweislich auch in anderen Ländern und Gesundheitssystemen anwendbar [26]. Das Handwerkszeug für eine Reduktion der DTN auf unter 30 Minuten ist demnach verfügbar.

### Zwischenfazit

Der Erfolg einer sTL kann durch Voranmeldung des Patienten, direkten Transfer von der Trage auf den CT-Tisch und - bei Indikation - durch den sofortigen Beginn der sTL erhöht werden.

### **Neue Thrombolytika**

Neben Alteplase, das als einziges Thrombolytikum zur Behandlung des akuten ischämischen Insults im Zeitfenster von 4,5 Stunden zugelassen ist, gibt es zwei andere Thrombolytika, die in klinischen Studien erprobt werden.

### Desmoteplase

Desmoteplase ist mehr fibrinspezifisch in seiner Wirkung als Alteplase und hat eine Halbwertszeit von etwa vier Stunden. Deshalb kann Desmoteplase im Gegensatz zu Alteplase als Bolus gegeben werden und muss nicht über eine Stunde infundiert werden. Die lange Halbwertszeit erlaubt auch ein längeres therapeutisches Zeitfenster.

In einer ersten Plazebo-kontrollierten doppelblinden und randomisierten Dosisfindungsstudie, der sogenannten DIAS-Studie wurden 104 Patienten mit einem Diffusions-/ Perfusions-Mismatch in der Kernspintomographie aufgenommen [12]. Es handelte sich um eine Dosisfindungsstudie mit drei Dosierungen von Desmoteplase. Nachdem die initiale Dosis wegen einer erhöhten Zahl von Blutungskomplikationen nach unten angepasst worden war, kam es noch zu einer Rate von intrakraniellen Blutungen von 3,2%. Die Häufigkeit einer erfolgreichen Reperfusion betrug mit der hohen Dosis von Desmoteplase von 125 μg/kg 71,4% verglichen mit 19,2% bei Plazebo. Auch bezüglich des klinischen Outcome ergab sich eine Überlegenheit.

In einer zweiten Dosisfindungsstudie, der DEDAS-Studie, wurde Desmoteplase in einem Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden untersucht [10]. Die Studie war doppelblind, randomisiert und Plazebo-kontrolliert. Untersucht wurden zwei Dosierungen von Desmoteplase, nämlich 90 und 125 µg/kg. Der NIHSS-Wert der Patienten lag zwischen 4 und 20 und auch hier musste ein Perfusions-/Diffusions-Mismatch in der Kernspintomographie nachgewiesen sein. Der primäre Endpunkt war der Nachweis einer Reperfusion 4 bis 8 Stunden nach der Behandlung. In die Studie wurden 37 Patienten aufgenommen. Bei den Patienten, die die hohe Dosis von Desmoteplase erhielten, betrug die Reperfusionsrate 53,3%, in der Plazebo-Gruppe 37,5%.

Die eigentliche Therapiestudie war dann die sogenannte DIAS-2 [14]. Auch hier wurden die Patienten in einem Zeitraum zwischen 3 und 9 Stunden eingeschlossen. Verwendet wurden 90 µg/kg und 125 µg/kg Desmoteplase oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war eine Kombination verschiedener Parameter, die eine klinische Besserung belegen. In die Studie wurden 193 Patienten randomisiert und 186 behandelt. Für den primären Endpunkt ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Desmoteplase-Gruppen und Plazebo. Die Häufigkeit symptomatischer Blutungen unter Therapie mit Desmoteplase betrug 4%, unter Plazebo 0%. Das Ergebnis dieser Studie war unerwartet, da sich in den Phase-II-Studien ein eindeutiges biologisches Signal ergeben hatte. Eine Post-hoc-Analyse der DIAS-2-Studie zeigte, dass überraschend viele Patienten in der Verum-Gruppe entweder keinen Gefäßverschluss oder nur eine leichte Stenose aufwiesen, sodass sie a priori eine gute Prognose hatten [8]. Nimmt man alle drei Studien zusammen, ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Desmoteplase bei den Patienten, die entweder einen kompletten Verschluss einer großen Hirnarterie oder eine hochgradige Stenose hatten. Im Moment werden die DIAS-3- und DIAS-4-Studien durchgeführt [44]. Diese Studien sind randomisiert, doppelblind sowie Plazebo-kontrolliert und laufen aktuell an über 200 Studienzentren. Insgesamt sollen 800 Patienten eingeschlossen werden. Untersucht wird eine Dosis von 90 μg/kg Desmoteplase in einem Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden bei Patienten mit akutem ischämischem Insult. Die Schwere des Insults liegt auf der NIHSS zwischen 4 und 24. In der MR-Angiographie oder CT-Angiographie müssen die Patienten einen Verschluss oder eine hochgradige Stenose proximaler zerebraler Arterien haben. Der primäre Endpunkt ist ein Wert auf der Rankin-Skala zwischen 0 und 2. Erst nach Abschluss dieser Studien wird sich zeigen, ob Desmoteplase eine Alternative für die Behandlung des akuten ischämischen Insults mit Thrombolytika darstellt.

### **Tenecteplase**

Tenecteplase (Metalyse®) ist ein gentechnisch veränderter rt-PA mit einer 14-fach höheren Spezifität für Fibrin und, verglichen mit Alteplase, einer deutlich längeren Halbwertszeit und einer geringeren Plasma-Clearance. Auch diese Substanz wird als Bolus gegeben. Es gab bisher vier kleinere Studien mit Teilnehmerzahlen zwischen 50 und 122 Patienten in einem Zeitfenster zwischen 0 und 3 sowie 0 bis 6 Stunden, von denen zwei randomisiert waren [18, 28, 32, 33]. Alle Studien wurden im Vergleich zu rt-PA durchgeführt. Für zwei der Studien ergab sich eine signifikante Überlegenheit von Tenecteplase. Die aktuellste Studie ist die australische Studie [32]. In diese Studie wurden 75 Patienten aufgenommen, die entweder eine Standarddosis von rt-PA erhielten oder 0,1 mg/kg bzw. 0,25 mg/kg Tenecteplase in einem Zeitfenster bis zu sechs Stunden. Der Einschluss stützte sich auf den Nachweis einer Penumbra in der Bildgebung. Tenecteplase war in beiden Dosierungen bezüglich der Rate an Reperfusion und im klinischen Outcome Alteplase überlegen. Es ergaben sich keine Unterschiede in den Blutungsraten. Allerdings war die Studie zu klein, um eine definitive Antwort darauf zu geben, ob Tenecteplase wirklich rt-PA überlegen ist.

Da Boehringer Ingelheim die Zulassung von Tenecteplase und Alteplase hält, ist in absehbarer Zeit nicht damit zu rechnen, dass eine große Phase-III-Studie stattfinden wird.

### **Fazit**

Die sTL stellt eine effektive Schlaganfallbehandlung dar, deren Erfolg durch die Optimierung der prä- und intraklinischen Abläufe und differenzierte Beachtung der Ausschlusskriterien maximiert werden kann.

### Interessenkonflikterkärung

HCD hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lilly, Lundbeck, Medtronic, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering, Servier, Solvay, Syngis, Tacrelis, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und SanofiAventis. Die Universitätklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen oder Medizintechnikfirmen. Alle weiteren Autoren haben keine Interessenkonflikte.

### Thrombolysis in acute ischemic stroke

Systemic thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator is approved in Germany for a time window of 4.5 hours after ischemic stroke onset and improves clinical outcome despite increased risk for symptomatic intracranial bleeding. Estimation of bleeding risk with the help of cerebral computed tomography, medical history and prior coagulation-relevant medication is limited. The clinical benefit of thrombolysis decreases with increasing delay after symptom onset while bleeding risk remains constant. The door-to-needle time should be no longer than 60 minutes. Combination therapy with glycoprotein IIb/IIIa antagonists or acetylsalicylic acid worsens clinical outcome. Clinical trials evaluating the efficiency of novel thrombolytic agents are ongoing.

Key words: Ischemic stroke, thrombolysis, alteplase, bleeding

### Literatur

- 1. Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). Stroke 2008;39:87-99.
- 2. Audebert HJ, Saver JL, Starkman S, et al. Prehospital stroke care: new prospects for treatment and clinical research. Neurology 2013;81:501-8.
- 3. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? Stroke 2001;32:1330-5.

- 4. Boddu DB, Srinivasarao Bandaru VC, Reddy PG, Madhusudan M, et al. Predictors of major neurological improvement after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: a hospital-based study from south India. Neurol India 2010;58:403-6.
- 5. Brown DL, Johnston KC, Wagner DP, Haley EC, Jr. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. Stroke 2004;35:147-50.
- 6. Diener HC, Foerch C, Riess H, Rother J, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. Lancet Neurol 2013;12:677–88.
- 7. Eckert B, Koch C, Thomalla G, et al. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. Stroke 2005;36:1160-5.
- 8. Fiebach JB, Al-Rawi Y, Wintermark M, Furlan AJ, et al. Vascular occlusion enables selecting acute ischemic stroke patients for treatment with desmoteplase. Stroke 2012;43:1561-6.
- 9. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. Stroke 1999;30:2280-4.
- 10. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. Stroke 2006;37:1227-31.
- 11. Gumbinger C, Gruschka P, Bottinger M, Heerlein K, et al. Improved prediction of poor outcome after thrombolysis using conservative definitions of symptomatic hemorrhage. Stroke 2012;43:240-2.
- 12. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005:36:66-73.
- 13. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363:768-74.
- 14. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Davalos A, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol 2009:8:141-50.
- 15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008:359:1317-29.
- 16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995;274:1017-25.
- 17. Haley EC, Jr., Lewandowski C, Tilley BC. Myths regarding the NINDS rt-PA Stroke Trial: setting the record straight. Ann Emerg Med 1997;30:676–82.
- 18. Haley EC, Jr., Thompson JL, Grotta JC, Lyden PD, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. Stroke 2010;41:707-11.
- 19. I. S. T. collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012:379:2352-63.
- 20. Lorenzano S, Ahmed N, Falcou A, Mikulik R, et al. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke?: answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register. Stroke 2013;44:3401-6.
- 21. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. Neurology 2008;71:1417-23.
- 22. Lyden P for the NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Stroke 1997:28:2119-25.
- 23. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. Neurology 2000;55:1649-55
- 24. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ, Schonewille WJ, Schroth G. Basilar artery occlusion. Lancet Neurol 2011;10:1002-14.
- 25. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. Ann Neurol 2013. doi: 10.1002/ana.23924 [Epub ahead of print].
- 26. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. Neurology 2012:79:306-13.
- 27. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC, Lees KR; VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline

- stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). Stroke 2010;41:2612-7.
- 28. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches. Stroke 2011:42(Suppl 1):S16-9.
- 29. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. Stroke 2001;32:2821-7.
- 30. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. Lancet Neurol 2006:5:755-68.
- 31. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, et al. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. Stroke 2008;39:3268-76.
- 32. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2012:366:1099-107.
- 33. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology 2009;72:915-21.
- 34. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, Bender A, et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. Stroke 2010;41:722-6.
- 35. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke 2007;38:967-73.
- 36. Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Kohrmann M, et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. Stroke 2013;44:2134-8.
- 37. Rother J. CT and MRI in the diagnosis of acute stroke and their role in thrombolysis. Thromb Res 2001:103 Suppl 1:S125-33.
- 38. Sarikaya H, Arnold M, Engelter ST, Lyrer PA, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke. Stroke 2011;42:2498-502.
- 39. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 2013;309:2480-8.
- 40. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, Rueckert CM, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. Lancet Neurol 2009:8:724-30.
- 41. Sung SF, Chen SC, Lin HJ, Chen YW, et al. Comparison of risk-scoring systems in predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Stroke 2013;44:1561-6.
- 42. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. Stroke 2006;37:852-8.
- 43. Tutuncu S, Ziegler AM, Scheitz JF, Slowinski T, et al. Severe renal impairment is associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke. Stroke 2013;44:3217-9.
- 44. von Kummer R, Albers GW, Mori E; DIAS Steering Committees. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program. Int J Stroke 2012:7:589-96.
- 45. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:9-15; discussion 6-8.
- 46. Wahlgren N. Systemic thrombolysis in clinical practice: what have we learned after the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study? Cerebrovasc Dis 2009;27(Suppl 1):168-76.
- 47. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007:369:275-82.
- 48. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2364-72.
- 49. Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. Stroke
- 50. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. Stroke 2012;43:2904-9.
- 51. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. JAMA 2012;307:2600-8.
- 52. Zinkstok SM, Roos YB; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. Lancet 2012;380:731-7.



# Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult

## Fragen zum Thema

### 1. Die Anwendung von Alteplase muss laut Zulassung erfolgen innerhalb von

- A 60 Minuten
- B 3 Stunden
- C 4,5 Stunden
- D 6 Stunden

### 2. Was ist keine absolute Kontraindikation für die Thrombolyse?

- A Wake-up-Stroke
- B Symptomatisches zerebrales Aneurysma
- C Blutdruck von 237/128 mm Hg
- D Status epilepticus

### 3. Zerebrale Bildgebung. Welche Aussage ist falsch?

- A Eine intrazerebrale Blutung kann durch eine Computertomographie ausgeschlossen werden
- B Eine intrazerebrale Blutung kann durch eine Magnetresonanztomographie ausgeschlossen werden
- C Es muss immer eine Gefäßdiagnostik durchgeführt wer-
- D Das einseitige hyperdense Mediazeichen ist hoch spezifisch für einen Gefäßverschluss

### 4. Was ist kein Prädiktor für ein positives Outcome?

- A Frühe Applikation von rt-PA
- **B** Junges Alter
- C Glucosespiegel von 9-10 mmol/l
- D Frühe Rekanalisierung

### 5. Thrombozytenfunktionshemmer in der Anamnese. Welche Aussage ist richtig?

- A Eine Vortherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung bei systemischer Thrombolyse (sTL)
- B Eine Vortherapie mit ASS verschlechtert das Outcome einer sTL
- C Eine Vortherapie mit ASS stellt eine absolute Kontraindikation für eine sTL dar
- D Eine Vormedikation mit ASS liegt bei etwa 10% der Schlaganfallpatienten vor

### 6. Retrospektive Studien suggerieren die Sicherheit einer sTL, wenn keine anderen Risikofaktoren vorliegen, ab

- A einem INR < 4
- B einem INR < 3
- C einem INR < 2
- D einem INR < 1,7

### 7. Eine sTL unter Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzien ist in dieser Indikation problematisch, weil

- A noch keine schnell verfügbaren Gerinnungstests auf dem Markt sind
- B sich in Fallbeispielen höhere Raten an Blutungskomplikationen gezeigt haben
- C deren Halbwertszeit zu lang ist
- D sTL und die neuen oralen Antikoagulanzien an derselben Zielstruktur angreifen

### 8. Welche Aussage ist richtig? Die Kombination von rt-PA mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

- A senkte die Mortalität
- B erhöhte die Wahrscheinlichkeit von Blutungskomplikationen
- C verbesserte das Outcome
- D wird in den Leitlinien des NIH empfohlen

### 9. Zu den Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung bei sTL zählt nicht

- A Vorhofflimmern
- B Hoher HbA<sub>1c</sub>
- C Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)
- D Erhöhter systolischer Blutdruck bei Aufnahme

### 10. Thrombektomie. Welche Aussage ist falsch?

- A Wenn 30 min nach sTL keine Rekanalisierung erreicht wird, sollte eine mechanische Rekanalisierung in Erwägung gezogen werden
- B Bei Basilarisverschluss ist eine primäre endovaskuläre Behandlung möglich
- C Bei Verschlüssen größerer Arterien lässt sich mit mittels mechanischer Intervention eine höhere Rekanalisierungsrate erzielen
- D Beim Bridging-Konzept erhält der Patient vor Verlegung auf eine Stroke-Unit zur Katheterintervention eine fixe Dosis von 1/2 der Normaldosis rt-PA

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

Lösungen aus Heft 3/2014 1D, 2C, 3D, 4D, 5B, 6A, 7B, 8D, 9B, 10C



## **Lernen + Punkten mit der AMT**

## Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult

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 2013/365; 1.1.2014-15.1.2015) 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. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben

Bitte in Druckschrift ausfüllen							
Name, Vorname		Abonnentennummer*					
Straße							
PLZ/Ort							
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu h	aben. Datum, Unterschrift						
oder auf Ihrer Rechnung. Unleserlich oder nicht eind	lige Abonnentennummer finden Sie eutig ausgefüllte Fragebögen könner		oeitet werde	en.	der zw	eiten R	aute (#)
Ihr Fortbildungspunkt			Antwor (nur eir		ort pro Fr	age)	
Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Mai 2014 bis 15. Juni 2014)	┌ ∟ AMT-Redaktion, Stuttgar	¬ t	1 2 3	A	В	C	D
Datum	Unterschrift		4				
Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem <b>adressierten und fran-</b> <b>kierten Rückumschlag</b> bitte bis zum <b>15</b> . <b>Juni 2014</b> (Eingangsdatum) an			5 6				
			7				
			8				
Arzneimitteltherapie Postfach 10 10 61			9				
70009 Stuttgart			10				

### - Bücherforum

### **Medikamenten-Pocket Schmerztherapie**

Von Ingolf Cascorbi, Jürgen Sorge und Michael Strumpf. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013. VI, 126 Seiten. Softcover 14,99 Euro.

Bei dem knapp 130 Seiten umfassenden kleinen Taschenbuch handelt es sich um einen leicht überarbeiteten Auszug aus der 3. Auflage des Buchs "Praktische Schmerztherapie", das weite Verbreitung gefunden hat. Das Büchlein konzentriert sich auf pharmakologische Aspekte der Schmerztherapie, insbesondere auf Dosierungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen. Hepatische Metabolisierungswege oder renale Elimination der einzelnen Medikamente werden detailliert dargestellt. Auch die Wirkungsmechanismen und sinnvolle oder unsinnige Kombinationstherapien werden umrissen.

Die Gliederung der Ausführungen in die Abschnitte Dosierung, Pharmakokinetik, Interaktion, unerwünschte Wirkung, Kontraindikation, spezielle Populationen (hier wird jeweils auf Kinder, ältere Patienten, Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion Bezug genommen) wird relativ stringent für alle dargestellten Pharmaka durchgehalten; dies ist für den Leser angenehm und erleichtert die Orien-

Im Kapitel "Zum Einstieg" wird ein ganz kurzer Überblick über pharmakologische Wirkprinzipien sowie die Unterscheidung zwischen akuten, chronischen und neuropathischen Schmerzen gegeben. Genannt werden in diesem Kapitel auch Kopfschmerzen wie beispielsweise die Migräne. Leider findet sich zu dieser häufigen Schmerzdiagnose in dem Büchlein dann nichts mehr. Die Triptane als wichtigste pharmakologische Gruppe zur Migränebehandlung scheinen schlichtweg vergessen worden zu sein. Das erste Kapitel enthält eine Darstellung peripher wirksamer Analgetika. Berücksichtigt werden sowohl die nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) als auch die nichtsauren antipyretischen Analgetika und andere Substanzen. Vermisst wird hierbei

Dexketoprofen. Zum Teil sind die Ausführungen sehr detailliert, zum Teil werden Studienergebnisse referiert, jedoch nicht weiter erläutert. Zu Paracetamol wird eine Arbeit, die den "Cold-Pressure-Test" einsetzt, erwähnt, worum es sich dabei handelt, wird jedoch nicht ausgeführt. Gerade beim Schwerpunkt auf der Pharmakotherapie in der Schmerztherapie würde man sich in den Ausführungen zu älteren Patienten etwas nähere und konkretere Angaben als die recht allgemein gehaltene Empfehlung "Dosisreduktion bei einschränkender Nierenfunktion" wünschen. Hier kann eine Konkretisierung sicherlich den praktischen Nutzen des Buchs noch erhöhen. Da weitgehend auf aktuelle Literatur zurückgegriffen wird und zu Paracetamol Ausführungen auf vier Seiten gemacht werden, wäre ein Hinweis auf die aktuelle Diskussion über mögliche unerwünschte Wirkungen bei der Einnahme von Paracetamol in der Schwangerschaft sicher angemessen gewesen. Positiv hervorzuheben ist eine Tabelle die den Zulassungsstatus von Analgetika vergleichend darstellt und darauf hinweist, dass nicht alle auf dem Markt befindlichen Präparate für alle Indikationen vorgesehen sind. Detailliert und sehr gut werden die Opioide dargestellt, auch die opioid-

induzierte Hyperalgesie sowie die Nebenwirkungen beispielsweise im Bereich des parasympathischen Nervensystems werden gut erläutert. Es fehlt eine kurze Ausführung zur opioidinduzierten Myoklonie. Hilfreich ist der 3. Abschnitt des Buchs, in dem die aktuelle Rechtslage zur Verordnung von Betäubungsmitteln dargestellt wird. Betäubungsmittel-Rezepte sowie der Betäubungsmittelanforderungsschein aus dem stationären Bereich sind abgebildet und erläutert. Außerdem enthält das Kapitel eine Tabelle zur Verschreibungshöchstmenge der Betäubungs-

Für den nicht ständig in der Schmerztherapie tätigen Arzt wäre auch bei den Ausführungen zu den einzelnen Wirkstoffen konsequent die Angabe von einem oder mehreren Beispielpräparaten sehr hilfreich, dies erfolgt nur



bei einigen wenigen Präparaten. Hier wäre es sinnvoll gewesen, wenn sich die Autoren für eine durchgehende Darstellungsweise entschieden hätten. Die angegebene Literaturliste zum jeweiligen Kapitel ist recht umfassend und für die vertiefte Lektüre möglicherweise hilfreich. Es scheint jedoch unwahrscheinlich, dass ein Nutzer eines Kitteltaschenbuchs darin nach Literatur sucht. Zum Teil wurde im Rahmen der Aktualisierung auch Literatur aus dem Jahr 2013 eingebracht. Zur Therapie neuropathischer Schmerzen wurde jedoch weiter die "alte" Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aus dem Jahr 2008 anstelle der aktuellen aus dem Jahr 2012 verwendet.

Das Stichwortverzeichnis des Buchs ist vergleichsweise knapp und findet sich in einem eigenen als "Serviceteil" bezeichneten Abschnitt des Buchs, der jedoch außer dem Stichwortverzeichnis keine weiteren Inhalte hat. Zum raschen Nachschlagen ist das kleine Büchlein sicherlich gut geeignet. Hervorzuheben ist die klare wissenschaftliche Sprache des Buchs. Es handelt sich um ein Nachschlagewerk, welches gut auf dem Schreibtisch oder in der Kitteltasche Platz finden kann. Das Büchlein ist nicht geeignet um sich in die pharmakologische Schmerztherapie fortlaufend einzulesen. Positiv hervorzuheben sind die übersichtlichen Tabellen, die zur raschen Orientierung sehr hilfreich sind. Der Preis ist sicherlich angemessen.

> Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul, Königstein im Taunus

## Referiert & kommentiert

## **Aus Forschung und Entwicklung**

### Mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis

## Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab subkutan und intravenös vergleichbar wirksam

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika nicht angesprochen hatten, reduzierte die einmal wöchentliche subkutane Injektion des humanisierten Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörpers Tocilizumab Symptomatik und Krankheitsaktivität nicht schlechter als eine einmal monatliche intravenöse Tocilizumab-Infusion. Mit der neuen s.c. Formulierung des Antikörpers können Patienten sich ihre Injektionen selbst applizieren.

Tocilizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper, der die Bindung von Interleukin 6 (IL-6) an den löslichen und den membrangebundenen IL-6-Rezeptor hemmt. Tocilizumab wurde bisher ausschließlich zur intravenösen Applikation angeboten (RoActemra®). In dieser Form wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörpers sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit DMARD (diseasemodifying anti-rheumatic drugs) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) in fünf klinischen Phase-III-Studien dokumentiert.

In der i.v. Formulierung ist Tocilizumab unter anderem in Europa und den USA für die RA-Therapie zugelas-

Neu entwickelt wurde jetzt eine subkutane (s.c.) Formulierung, die den Patienten eine Selbstinjektion ermöglichen soll. Aufgrund der Daten von pharmakokinetischen, pharmakodynamischen sowie Phase-I- und Phase-II-Studien wurde eine Dosis von 162 mg pro s. c. Injektion gewählt, die in der Regel einmal wöchentlich appliziert wird. In der SUMMACTA-Studie sollten Wirksamkeit und Sicherheit von s.c. Tocilizumab 162 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu i.v. Tocilizumab 8 mg/kg alle vier Wochen bei RA-Patienten überprüft werden.

### Studiendesign

Einbezogen waren 1262 erwachsene Patienten mit mäßiger bis schwerer RA, entsprechend den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), die nicht ausreichend auf eines oder mehrere DMARD angesprochen hatten. Sie wurden randomisiert ent-

- einer Behandlung mit einer einmal wöchentlichen s.c. Injektion von 162 mg Tocilizumab plus einer i.v. Plazebo-Infusion alle vier Wochen oder
- einer Behandlung mit einer s.c. Plazebo-Injektion einmal wöchentlich plus einer i.v. Infusion von 8 mg/kg Tocilizumab alle vier Wochen zugewiesen.

Primäres Studienziel war die Dokumentation einer Nichtunterlegenheit von s.c. Tocilizumab gegenüber i.v. Tocilizumab, festgestellt anhand der Rate von Patienten, die nach 24 Wochen eine Response entsprechend den ACR20-Kriterien zeigten. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde mit 12% festgelegt. Eines der sekundären Studienziele war der Krankheitsaktivitätsscore, festgestellt an 28 Gelenken (DAS28, disease activity score).

### Studienergebnisse

Woche 24 erreichten 69,4% (95%-Konfidenzintervall [KI] 73,2) der Patienten der s.c. Tocilizumab-Gruppe eine ACR20-Response im Vergleich zu 73,4% (95%-KI 69,6-77,1) der Patienten in der i.v. Tocilizumab-Gruppe, entsprechend einer gewichteten Gruppendifferenz von −4,0 Prozentpunkten (95%-KI −9,2

bis 1,2). Sekundäre Studienziele wie die ACR50/70-Responses, der DAS28-Score und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit waren zwischen beiden Studiengruppen vergleichbar.

Die Sicherheitsprofile der beiden Tocilizumab-Formulierungen waren ebenfalls vergleichbar, ebenso die Abbruchrate und die Anzahl der Patienten mit Dosisanpassungen. Häufigstes unerwünschtes Ereignis mit 36% (s. c.) bis 39% (i. v.) waren Infektionen, überwiegend der Atemwege. Mit einer Häufigkeit von unter 1% traten Tumorerkrankungen auf. Lokalreaktionen an der Injektionsstelle waren bei der s.c. Applikation häufiger als bei der i.v. Applikation, sie waren überwiegend leicht bis mäßig und führten nicht zum Studienabbruch. Anaphylaktische Reaktionen wurden in der 24-wöchigen Studienphase nicht beobachtet. Vereinzelt war der Nachweis von Anti-Tocilizumab-Antikörpern positiv, diese hatten aber keinen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung.

### Zusammenfassung

Die neuentwickelte einmal wöchentlich zu applizierende subkutane Injektionsformulierung von Tocilizumab ist nicht schlechter wirksam als die bisher verfügbare einmal monatlich zu applizierende i.v. Infusion. Die Nebenwirkungsprofile sind ebenfalls vergleichbar, lediglich Lokalreaktionen an der Einstichstelle waren in dieser Vergleichsstudie bei der Subkutaninjektion häufiger. Die hier beobachtete Inzidenz von 10% Lokalreaktionen unter s.c. Tocilizumab entsprach aber der Rate von Lokalreaktionen, wie sie auch in anderen Studien unter einer s.c. Gabe von TNF-α-Inhibitoren bei Patienten mit RA gesehen wurde.

### **Fazit**

Die Studie wird derzeit fortgesetzt, sodass in absehbarer Zeit zusammen mit den Ergebnissen von anderen s.c. Tocilizumab-Studien auch Daten zur Langzeit-

wirksamkeit vorliegen werden. Insgesamt steht mit der neuen Tocilizumab-Subkutaninjektion eine neue Formulierung zur Verfügung, die eine Selbstbehandlung durch die Patienten ermöglicht. Das dürfte für die meisten RA-Patienten gerade in der Daueranwendung eine Erleichterung

#### Ouelle

Burmester GR, et al. A randomised, doubleblind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). Ann Rheum Dis 2014;73:69-74.

> Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

### Behandlung der therapieresistenten Depression

## **Ketamin als potenzielles Antidepressivum**

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass das Narkosemittel Ketamin, ein NMDA-Rezeptorantagonist, in subanästhetischen Dosen rasch antidepressiv wirkt und daher ein potenzielles neues Antidepressivum darstellt. Die Wirkungsmechanismen sind derzeit noch Gegenstand zahlreicher Tier- und Humanstudien, wie im Rahmen eines Symposiums auf dem DGPPN-Kongress in Berlin deutlich wurde.

Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung der therapieresistenten Depression richtet sich die Aufmerksamkeit derzeit insbesondere auf Möglichkeiten zur Modulation des glutamatergen Systems.

verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Konzentrationen des exzitatorischen Transmitters Glutamat bei bestimmten Formen der Depression dysreguliert sind. Beispielsweise ist bei ausgeprägt anhedonen Patienten mit therapieresistenter Erkrankung ein großes Glutamat-Defizit im anterioren singulären Kortex nachweisbar. Ein derartiges Defizit könne mit Ketamin eventuell zurückgeführt werden. Denn der Wirkstoff ist ein Antagonist an N-Methyl-D-Aspartat(NMDA-)Rezeptoren, einer Glutamat-Rezeptoren-Subgruppe. Ketamin blockiert die Aufnahme des Transmitters in die Nervenzelle, was unter anderem eine verstärkte präsynaptische Glutamat-Ausschüttung zur Folge hat.

### Ketamin in Tier- und Humanstudien

Ketamin ist derzeit nur als i.v. Narkosemittel zugelassen. In den 90er-Jahren entdeckte man in Tierstudien die Rolle des NMDA-Rezeptors für die Behandlung der Depression. Man fand heraus, dass durch eine Ketamin-Gabe die Glutamat-Konzentrationen in Hirnregionen, die für die emotionale Verarbeitung zuständig sind, stiegen. Eine im Jahre 2000 veröffentlichte Studie [1] konnte erstmalig die antidepressive Wirkung beim Menschen in subanästhetischen Dosen nachweisen, die seither in zahlreichen Studien bestätigt wurde. In einer aktuellen Untersuchung [2] wurden 24 Patienten mit einer therapieresistenten Depression innerhalb von 12 Tagen mit sechs Ketamin-Infusionen (0.5 mg/kg KG)behandelt. Rund 70% von ihnen sprachen bereits zwei Stunden nach der ersten Infusion signifikant auf die Behandlung an, das heißt, die Punktzahl auf der verwendeten Depressions-Bewertungsskala (Montgomery-Åsberg depression rating scale, MADRS) reduzierte sich um mindestens 50%. Die Response konnte über den Behandlungszeitraum von 12 Tagen aufrechterhalten werden.

### Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus

Ketamin kann in den bei Depression eingesetzten Konzentrationen auch Psychose-ähnliche Zustände zieren. In der Drogenszene wird die Substanz beispielsweise konsumiert, farbenreiche Halluzinationen, körperliche Entgrenzung und Nah-Tod-Zustände zu erleben. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist es daher, die komplexen neurobiologischen Wirkprinzipien von Ketamin in den verschiedenen Hirnregionen besser zu verstehen. So ist beispielsweise der direkte Zusammenhang zwischen akuten und verzögerten Ketamin-Wirkungen derzeit noch unklar. Eine Magdeburger Arbeitsgruppe unter Martin Walter fand heraus, dass die akuten Effekte wahrscheinlich vor allem in Regionen mit hoher NMDA-Rezeptorendichte stattfinden, während verzögerte therapeutische Wirkungen neuronale Netzwerke mit hoher Dichte an AMPA-Rezeptoren (AMPA: α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), einer weiteren Glutamat-Rezeptor-Subgruppe, betreffen.

Eine Arbeitsgruppe unter der Leitung von Milan Scheidegger, Zürich, fand im Rahmen von PET-MRS-Imaging-Studien (PET: Positronen-Emissions-Tomographie, MRS: Magnetresonanz-Spektroskopie) mit gesunden Probanden eine Zunahme des glutamatergen Metabolitenumsatzes sowie eine Abnahme der Konzentrationen des inhibitorischen Transmitters GABA, was auf einen Shift in der exzitatorisch-inhibitorischen Balance in den untersuchten Regionen hindeutet.

Ein Effekt von Ketamin auf die Dichte von metabotropen Glutamat-Rezeptoren (wie beim Schlafentzug zu beobachten) konnte jedoch im Vergleich mit Plazebo nicht festgestellt werden.

### Quelle

Dr. Milan Scheidegger, Zürich (Schweiz), Prof. Dr. med. Alexander Sartorius, Mannheim, Dr. Michael Kometer, Zürich (Schweiz), Dr. Martin Walter, Magdeburg; Symposium "Neue Ansätze bei therapieresistenter Depression: Wirkmechanismen des NMDA-Antagonisten Ketamin", veranstaltet im Rahmen der Jahrestagung 2013 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 28. November 2013.

### Literatur

- 1. Berman RM, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 2000;47:351-4.
- Murrough JW, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry 2013;74:250-6.

Dr. Claudia Bruhn. Schmölln

### Männer mit Diarrhö-betontem Reizdarmsyndrom

### Ramosetron verbessert die Stuhlkonsistenz

Die symptomatische Therapie des Reizdarmsyndroms orientiert sich am Leitsymptom. Interessanterweise werden für viele Substanzen positive Effekte bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, nachgewiesen. Dies liegt oft am Studiendesign. S. Fukudo et al. haben in einer multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten, Plazebo-kontrollierten klinischen Studie, die im Journal Clinical Gastroenterology and Hepatology publiziert wurde, Ramosetron bei männlichen Patienten mit einem Diarrhö-betonten Reizdarmsyndrom untersucht und fanden, dass die Stuhlkonsistenz signifikant verbessert wird [1].

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Martin Storr

Epidemiologischen Studien folgend sind in Deutschland 10 bis 15% der Bevölkerung von einem Reizdarmsyndrom betroffen [2]. Nach wie vor ist die Therapie des Reizdarmsyndroms unbefriedigend, da eine ursächliche Therapie nicht zur Verfügung steht und die aktuellen Therapien auch nicht in die immer noch unbekannte Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen [3]. Dennoch haben sich in den letzten Jahren einige Hoffnungsschimmer und Perspektiven entwickelt. Zum einen haben nationale und internationale Leitlinien die symptomorientierte Therapie neu bewertet [4]. Diese Fokussierung auf das Leitsymptom erlaubt eine zielgerichtete Therapie. Zum anderen hat die Food and Drug Administration (FDA) symptomatische Endpunkte, nach langen Diskussionen, als primäre Studienendpunkte für zulässig erklärt und damit ermöglicht, dass im Bereich funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen wieder sinnvolle und anerkannte klinische Studien möglich sind. Daher sehen wir in letzter Zeit wieder vermehrt klinische Studien und Arzneimittelzulassungen in der Indikation Reizdarmsyndrom.

### Studiendesign

In der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelt-blinden Studie wurden 296 männliche Patienten in 52 Zentren in Japan eingeschlossen, die nach den Rom-III-Kriterien unter einem Diarrhö-betonten Reizdarmsyndrom litten. In einer einwöchigen Baseline-Phase wurden klinische Daten über die Schwere der abdominellen Schmerzen und die Stuhlkonsistenz gesammelt. Am Ende der Baseline-Phase, in der man die Einschlusskriterien (Schmerz größer 0,7 auf einer Skala von 0 bis 1; kein harter Stuhl, evaluiert mit der Bristol-Stuhlformenskala) bestätigte, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf

- eine orale Therapie mit Ramosetron 5 µg einmal täglich oder
- Plazeho

randomisiert und zwölf Wochen damit behandelt. Evaluationen fanden nach 2, 4, 8 und 12 Wochen statt. Zu diesen Zeitpunkten wurde die Wirksamkeit der Medikation, die Compliance sowie das Auftreten von Nebenwirkungen evaluiert. Zwischen den Evaluationszeitpunkten wurden mit einem elektronischen Tagebuch täglich Daten über Stuhlkonsistenz und Symptome erhoben. Als primärer Endpunkt wurde die Verbesserung der Stuhlkonsistenz im ersten Behandlungsmonat angesehen. Dabei galten Werte zwischen 3 und 5 auf der Bristol-Stuhlformenskala (0 = hart bis 7=flüssig) als Therapieerfolg. Sekundäre Endpunkte waren die globale Symptomverbesserung, die Verbesserung der Bauchschmerzen und die Verbesserung der Stuhlgewohnhei-

### **Studienergebnisse**

147 Patienten erhielten Ramosetron und 149 Patienten erhielten Plazebo. 10 Patienten in der Ramosetron-Gruppe und 18 Patienten in der Plazebo-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Dabei war die Hälfte dieser Studienabbrüche auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen.

Der primäre Endpunkt einer Verbesserung der Stuhlkonsistenz im ersten Monat wurde bei 50,3% der mit Ramosetron behandelten Patienten und bei 19,6% der Patienten, die Plazebo erhielten, erreicht (p<0,001). Damit war die Number needed to treat (NNT) 3,25. Auch zu den späteren Evaluationszeitpunkten lag die Zahl der Patienten mit einer Verbesserung der Stuhlkonsistenz bei den mit Ramosetron behandelten Patienten signifikant höher.

Für die sekundären Endpunkte - globale Symptomverbesserung, Verbesserung abdomineller Schmerzen und Stuhlkonsistenz - war zu allen Evaluationszeitpunkten der Benefit bei den mit Ramosetron behandelten Patienten signifikant höher.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 69 Patienten in der Ramosetron-Gruppe und 77 Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Abgesehen von hartem Stuhlgang bei 12 Patienten in der Ramosetron-Gruppe, verglichen mit 2 Patienten in der Plazebo-Gruppe, trat kein weiteres unerwünschtes Ereignis signifikant häufiger in der Ramosetron-Gruppe auf.



### Kommentar

Das bessere Verständnis der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass wieder Arzneimittel in dieser Indikation getestet werden. Interessanterweise war bei mehreren Arzneimitteln eine Wirksamkeit bei Frauen, nicht jedoch bei Männern, nachgewiesen worden. Häufig wurde als Grund dafür genannt, dass Männer in klinischen Studien unterrepräsentiert sind. Gelegentlich werden auch eine unterschiedliche Pharmakokinetik oder eine unterschiedliche Pathophysiologie bei Frauen genannt. Daher sind Studien wie diese, die ein bei Frauen wirksames Präparat bei Männern untersuchen, dringlich. Es ist erfreulich, dass Ramosetron auch bei Männern mit einem Reizdarmsyndrom Symptome verbessert und es ist zu hoffen, dass Ramosetron auch bald für den klinischen Einsatz zur Verfügung steht. Zu bedenken bleibt aber, dass Ramosetron, wie Alosetron, das für die Therapie des Diarrhö-betonten

Reizdarmsyndroms entwickelt wurde, ein Antagonist an Serotonin-(5-HT-)Rezeptoren vom Typ 5-HT<sub>3</sub> ist. Zur Erinnerung: Alosetron wurde wegen des gehäuften Auftretens ischämischer Kolitiden wieder vom Markt genommen. Damit Ramosetron in Zukunft Patienten verschrieben werden kann. bedarf es daher noch Sicherheitsdaten aus großen Kollektiven. Zur Beurteilung der Sicherheit sind die aktuell vorliegenden Studienergebnisse, mit studienübergreifend weniger als 1000

behandelten Patienten und einer maximalen Therapiedauer von 12 Wochen, nicht ausreichend.

#### Literatur

- 1. Fukudo S, et al. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol 2013. doi: 10.1016/j. cgh.2013.11.024. [Epub ahead of print].
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014:6:71-80.

- 3. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010:7:565-81
- 4. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Z Gastroenterol 2011;49: 237-93.

Prof. Dr. Martin Storr, München

## **Therapiehinweise**

### **Diabetes mellitus Typ 2**

## **Lebensstil und Typ-2-Diabetes: Ein unerwartetes Ergebnis**

In der Look-Ahead-Studie mit 5145 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde untersucht, ob eine intensive Lebensstiländerung, um einen Gewichtsverlust zu erzielen, zur Abnahme der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt. Die Anwort lautet leider nein. Andere Parameter, wie der Taillenumfang, HbA<sub>1c</sub>-Wert oder der systolische Blutdruck, konnten durch die Intervention alledings reduziert werden.

Die extreme Zunahme des Typ-2-Diabetes in vielen Kulturkreisen ist schon allein von Seiten der Ökonomie bedrohlich. Hierbei richtet sich das Augenmerk auch auf die typischen Spätschäden, beispielsweise Koronarschäden, Nierenschäden, Augenschäden, Schlaganfall und andere. Gepredigt wird, ohne durchschlagenden Erfolg, den schädlichen Lebensstil zu korrigieren, also nicht dauernd zu essen (man denke an das Straßenbild bei uns in vielen Städten) und sich wieder mehr zu bewegen. Der Frage wurde in der Look-AHEAD-Studie, unterstützt von den NIH (National Institutes of Health) nachgegangen, ob eine Lebensstilmodifikation in Richtung einer Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Typ-2-Diabetikern zu einer Reduktion kardiovaskulärer Er-

eignisse (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) in einer Langzeitstudie führt.

Die Studie ist aussagekräftig, da 5145 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teilnahmen (Alter: 45 bis 75 Jahre, Body-Mass-Index ≥25 (bzw. ≥27 unter Insulin-Therapie) und Patienten als geeignete Kontrollgruppe teilnahmen. Die Studie musste vorzeitig von den NIH nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 9,6 Jahren auf Grund einer zwischenzeitlichen Nützlichkeitsanalyse gestoppt werden, weil die Interventionsgruppe keine Ergebnisse hinsichtlich positiven einer kardiovaskulären Risikoreduktion zeigte. Die Endpunkte umfassten kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund

einer Angina pectoris. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,95; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,83-1,09; p=0,51). Die Richtigkeit des Ergebnisses ist dadurch gesichert, dass sehr wohl auch positive Ergebnisse erzielt wurden: Reduktion des Taillenumfangs, des Gewichts, des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des systolischen Blutdrucks sowie eine stärkere initiale Steigerung der Fitness, wobei die positive Beeinflussung auf den Diabetes mellitus und Blutdruck am nachhaltigsten war.

### **Fazit**

Eine Änderung des Lebensstils ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt nützlich, aber nicht in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse.

### Quellen

The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-

Weight loss does not lower heart disease risk from type 2 diabetes. News Release. National Institutes of Health. 19.10.2012 (www.nih.gov/ news/health/oct2012/niddk-19.htm).

> Prof. Dr. Eugen J. Verspohl, Münster

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

### **Metastasiertes Her2-neu-positives Mammakarzinom**

## Chemotherapie-freie Behandlung möglich geworden

Im August 2013 erteilte die Europäische Arzneimittelagentur EMA Lapatinib die Zulassung für den Einsatz in Kombination mit Trastuzumab zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem, Hormonrezeptornegativem metastasiertem Brustkrebs nach Progression auf eine Trastuzumab-Chemotherapie-Kombination. Der kombinierte zielgerichtete Ansatz wird als "vertikale duale Blockade" bezeichnet, weil er sich gegen verschiedene Angriffspunkte des gleichen HER2-Rezeptors, die sich "ober-" und "unterhalb" der Zellmembran (vertikal) befinden, richtet. Die Daten, die zur Zulassung geführt hatten, wurden im Februar 2014 in Berlin während des 31. Deutschen Krebskongresses auf einer Pressekonferenz der Firma GlaxoSmithKline vorgestellt.

Therapieentscheidungen beim metastasierten Mammakarzinom werden heute anhand verschiedener prädiktiver und prognostischer Faktoren getroffen. Hierzu zählt neben den Hormonrezeptoren für Estrogen und Progesteron auch der HER2neu-Rezeptor, dessen Expressionsmuster durchaus auch an der Metastase bestimmt werden sollte. 20% aller Mammakarzinome weisen eine HER2-neu-Überexpression oder -Amplifikation auf. Für Deutschland kann davon ausgegangen werden, dass bei einem HER2-positiven Befund schon in der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie mehrheitlich eine Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) in Kombination mit Chemotherapie erfolgt. Trotz des vielversprechenden Ansatzes der Trastuzumab-Therapie sprechen nicht alle Tumoren auf diese Therapie an oder werden darunter progredient. Somit werden neue Therapiekonzepte benötigt.

### Horizontale und vertikale duale **Blockade von HER2-neu**

Ein erster Fortschritt konnte durch die horizontale duale Blockade der extrazellulären Rezeptordomäne mit Trastuzumab und Pertuzumab (Perjeta®) erreicht werden. Pertuzumab ist ein sogenannter HER2-Dimerisierungsinhibitor, der die Liganden-abhängige Dimerisierung von HER2 mit anderen Vertretern der HER-Rezeptorfamilie und insbesondere die Bildung von HER2/HER3-Heteromeren, die die Tumorprogression fördern, hemmt. In der Zulassungsstudie Cleopatra [1] zeigte sich, dass ein Hinzufügen von Pertuzumab zur Trastuzumab/Docetaxel-Kombination die Rate von Pa-

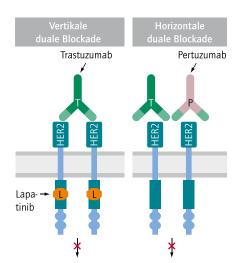


Abb. 1. Optionen für die duale Blockade des HER2-Rezeptors [mod. nach 3].

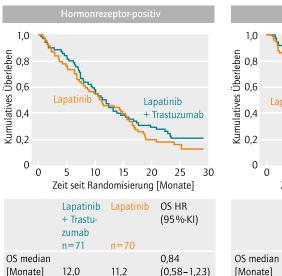
Vertikale duale Blockade durch extrazelluläre Hemmung mit Trastuzumab und intrazelluläre Hemmung mit Lapatinib; horizontale Blockade durch doppelte extrazelluläre Hemmung mit Trastuzumab und Pertuzumab. Pertuzumab greift an einer unterschiedlichen Stelle des Rezeptors an und unterbindet die Dimerisierung mit weiteren Rezeptoren (z. B. HER2 oder HER3).

tientinnen, die nach drei Jahren noch lebten, von 50% auf 66% erhöht hatte. Abgesehen von der dualen horizontalen Blockade der extrazellulären HER2-Rezeptordomäne ist aber auch eine duale vertikale Blockade möglich. Der intrazelluläre Rezeptoranteil besteht im Wesentlichen aus einer Tyrosinkinasedomäne. Hier entfaltet das "small molecule" Lapatinib (Tyverb®) als Tyrosinkinase-Inhibitor seine Wirksamkeit. Genauso wie Trastuzumab ist auch Lapatinib bereits in verschiedenen Kombinationstherapien, nämlich mit Chemotherapie (Capecitabin) und Aromatasehemmer (Anastrozol) zugelassen. Die Zulassung der vertikalen dualen Blockade durch den gleichzeitigen Einsatz von Trastuzumab und Lapatinib stellt eine Option für die Zweitlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms dar (Abb. 1). Auf diesem Weg können beide - sowohl die extra- als auch die intrazelluläre - Domäne im Sinne der vertikalen dualen HER2-Blockade adressiert werden.

### Die Zulassungsstudie

Bei der Studie EGF104900 [2] handelte es sich um eine randomisierte, offene zweiarmige Phase-III-Studie mit Lapatinib plus Trastuzumab versus Lapatinib-Monotherapie bei Patienten mit HER2-positivem, metastasierten Brustkrebs, bei denen die Erkrankung trotz Trastuzumab-haltiger Therapie progredient war. Als primärer Endpunkt diente das progressionsfreie Überleben (PFS), als sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben (OS).

Die Zulassungserweiterung wurde aufgrund der Ergebnisse zum OS innerhalb der EGF104900-Studie in der HER2-positiven, Hormonrezeptor(HR)negativen Studienpopulation mit metastasiertem Brustkrebs erteilt. In der Post-hoc-Subgruppenanalyse wurde nämlich gezeigt, dass die Kombination aus Lapatinib plus Trastuzumab mit einem Anstieg des medianen OS von 8,3 Monaten versus Lapatinib in Monotherapie verbunden war (17,2 Monate vs. 8,9 Monate; n=150;Hazard-Ratio 0,62; 95%-Konfidenzin-



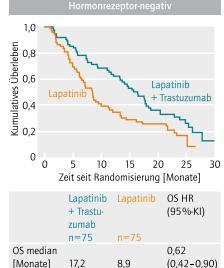


Abb. 2. Überlebensvorteil für Patienten mit Hormonrezeptor-negativen Karzinomen [mod. nach 4]. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival

tervall 0,42-0,90). Bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen (Abb. 2) war der Überlebensvorteil weniger ausgeprägt.

### Sicherheit

Im Rahmen der Studie EGF104900 waren die Inzidenzen für unerwünschte Ereignisse (UE) in beiden Behandlungsgruppen miteinander vergleichbar (94% vs. 90%). Das häufigste UE (>25%) in der Kombinationstherapie war Diarrhö. Zu den weiteren UE, die ≥10% der Patienten

betrafen, gehörten Hautausschlag, Übelkeit, Fatigue und Erbrechen. UE führten bei 17 der Patienten, die mit Lapatinib und Trastuzumab behandelt worden waren, zum Therapieabbruch (11%) - verglichen mit neun Patienten (6%), die nur mit Lapatinib behandelt worden waren.

### **Fazit**

Die Verfügbarkeit einer effek-Chemotherapie-freien Behandlungsoption mit Trastuzumab und Lapatinib wurde als bedeutende Weiterentwicklung in der Therapie des HER2neu-positiven, metastasierten Mammakarzinoms bewertet. Am 14. August 2013 erfolgte die Zulassungserweiterung für Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab für das HER2-neu-positive, Hormonrezeptor-negative, metastasierte Mammakarzinom.

### Quelle

Prof. Dr.med. Axel Hauschild, Kiel; Prof. Dr.med. Christian Jackisch, Offenbach; Dr. med. Norbert Marschner, Freiburg; Pressekonferenz "Moderne Krebstherapie: zielgerichtet, signalwegspezifisch und chemotherapiefrei", veranstaltet von Glaxo-SmithKline GmbH & Co. KG im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 21. Februar 2014.

### Literatur

- 1. Baselga J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109-19.
- Blackwell KL, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF 104900 study. J Clin Oncol 2012;30:2585-92.
- Konecny GE, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumabtreated breast cancer cells. Cancer Res 2006; 66:1630-9
- European Medicines Agency. Tyverb® Assessment Report. http://www.ema.europa.eu.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

### **Rezidivierter Ovarialkrebs**

## Angiogenesehemmer Cediranib verlängert das Überleben

Bei Patientinnen mit Eierstockkrebs, die nach Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten, führte eine Therapie mit dem VEGF-Inhibitor Cediranib zu einer Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Das konnte in einer Phase-III-Studie, die während des europäischen Krebskongresses (ECCO, ESMO, ESTRO) in Amsterdam vorgestellt wurde, gezeigt werden.

Der letzte deutliche Fortschritt bei der Behandlung von Frauen mit rezidiviertem Ovarialkrebs liegt schon zehn Jahre zurück. Damals konnte in der ICON4-Studie durch den Einsatz einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ein deutlicher Benefit für Frauen mit rezidiviertem Ovarialkrebs verzeichnet werden.

Nun stellten sich Forscher die Frage, ob ein Angiogeneseinhibitor bei dieser Indikation auch von Vorteil sein könne. Cediranib ist ein potenter Inhibitor von Wachstumsfaktoren in Gefäßendothelien und steht als orale Medikation zur Verfügung. Besonders hoch ist die Selektivität in Bezug auf VEGF(Vascular endothelial growth

factor)-2-Rezeptoren, aber in vitro konnte auch die Wirksamkeit auf VEGF-1 und -3-Rezeptoren gezeigt werden. Cediranib führt in Lungen, Darm-, Prostata-, Brust- und Ovarialzellen zu einer Wachstumshemmung. Und in Phase-II-Studien konnte es bereits als Monotherapie seine Wirksamkeit bei Ovarialkrebs zeigen.

### **Die ICON6-Studie**

In die doppelblind Plazebo-kontrollierte, randomisierte, dreiarmige Studie waren 456 Patienten mit Platin-sensitiven Ovarialkarzinomen eingeschlossen worden, die nach mehr als sechs Monaten im Anschluss an eine Platinhaltige Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Sie wurden 2:3:3 randomisiert und erhielten erneut sechs Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie,

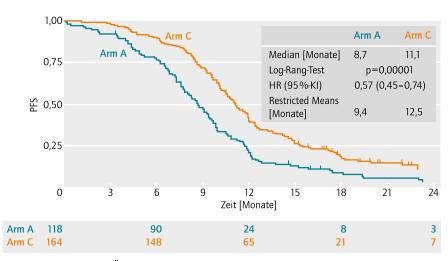


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben in der ICON6-Studie [Ledermann et al.]. Arm A: Chemotherapie + Plazebo; Arm C: Chemotherapie + Cediranib + Erhaltungstherapie mit Cediranib; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progression-free survival

- im Arm A plus Plazebo
- im Arm B plus täglich 20 mg Cediranib und danach bis zu 18 Monate Plazebo oder
- im Arm C plus täglich 20 mg Cediranib und danach bis zu 18 Monate eine Cediranib-Erhaltungstherapie Die Chemotherapie bestand aus Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/ Gemcitabin oder einer Platin-haltigen Monotherapie. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 62 Jahre und ihr ECOG(Eastern cooperative oncology group)-Performance-Status war 0 oder 1 (Skala 0-5; niedrige Werte entsprechen geringen Einschränkungen). Primärer

Endpunkt war das progressionsfreie

Überleben (Progression-free survival, PFS), sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben (Overall survival, OS), die Toxizität und die Lebensqualität.

### Längeres Überleben unter Cediranib

Wegen nicht proportionaler Risiken (Hazards) von PFS und OS ist es schwierig, die HR zu interpretieren. Deshalb wurden in der ICON6-Studie sogenannte restricted means (RM) verwendet. Das progressionsfreie Überleben (RM) betrug im Plazebo-Arm nur 9,4 Monate, im Cediranib-Arm plus Erhaltung 12,5 Monate (Abb. 1). Im Arm B wurde ein PFS von 11,4 Monaten verzeichnet.

Auch das Gesamtüberleben (RM) war im Erhaltungstherapie-Arm signifikant länger als im Plazebo-Arm (20,3 vs. 17,6 Monate, p=0,042).

Im Vergleich zum Plazebo-Arm kam es im Cediranib-Erhaltungsarm zu mehr Hypertension (p=0,004) und Diarrhö (p<0,001). Übelkeit und Fatigue waren aber in den drei Armen nicht signifikant unterschiedlich. In der Erhaltungs-Phase fiel bezüglich der unerwünschten Ereignisse nur noch die Diarrhö signifikant stärker auf (p < 0.001).

### **Fazit**

Cediranib plus eine Platin-basierte Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltung aus Cediranib führte bei Frauen mit rückfälligem Ovarialkrebs im Vergleich zur Chemotherapie allein zu einer signifikanten Verlängerung des PFS um 3,1 Monate (von 9,4 auf 12,5) und einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,7 Monate (von 17,6 auf 20,3 Monate).

### Ouelle

Ledermann JA, et al. Late breaking abstract: Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. ECC 2013,

> Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

### **Ovarialkarzinom**

## **Zielgerichtete Behandlung mit Vintafolid**

Der konjugierte Wirkstoff Vintafolid, mit dessen Zulassung noch im Laufe dieses Jahres gerechnet wird, ist eine potenzielle neue Therapieoption für das Ovarialkarzinom. Sein Wirkprinzip und aktuelle Studienergebnisse wurden auf einem von MSD veranstalteten Symposium im Rahmen des diesjährigen Krebskongresses in Berlin vorgestellt.

Das Ovarialkarzinom ist in Deutschdie siebthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und nach dem Brustkrebs der zweithäufigste tödlich endende gynäkologische Tumor. Screeningmethoden wie beim Zervix- oder Mammakarzinom, die eine frühzeitige Diagnose ermöglichen könnten, gibt es derzeit noch nicht. Daher wird die Erkrankung in etwa 75% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

### **Ungünstige Prognose**

Nach der S3-Leitlinie zur Behandlung maligner Ovarialtumoren besteht die Therapie des fortgeschrittenen Karzinoms aus der möglichst kompletten operativen Entfernung des betroffenen Gewebes, gefolgt von einer Platinhaltigen Chemotherapie. Nach der First-Line-Chemotherapie kommt es in etwa 70% der Fälle zu einem Rezidiv. Patientinnen, die auf die Chemotherapie angesprochen haben (d. h. bei denen frühestens sechs Monate nach deren Abschluss ein Rezidiv aufgetreten ist), können in diesem Fall mit einer weiteren Platin-haltigen Kombinationstherapie behandelt werden. Beim Platin-resistenten Ovarialkarzinom, definiert als das Auftreten eines Rezidivs bereits innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der primären Chemotherapie, wird anschließend eine Platin-freie Monotherapie (z.B. mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan, Gemcitabin oder Paclitaxel) empfohlen. Trotz dieser therapeutischen Möglichkeiten ist die Prognose beim Ovarialkarzinom

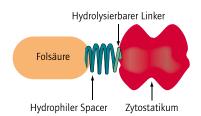


Abb. 1. Schematischer Aufbau von Vintafolid. Folsäure ist über einen Linker mit dem Zvtostatikum Desacetylvinblastinhydrazid (DAVLBH) verbunden. Durch Spaltung des Linkers (über Hydrolyse) wird das Zytostatikum freigesetzt [MSD/Endocyte]

mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 42% nach wie vor ungünstig.

### **Neue Option Vintafolid**

Mit Vintafolid könnte bald eine neue, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung stehen, für deren Wirkung der Angriff an Folat-Rezeptoren die Voraussetzung ist (Kasten). Der antineoplastische Wirkstoff Vintafolid ist ein semisynthetisches Konjugat aus Folsäure und dem Vinca-Alkaloid Desacetylvinblastinhydrazid (DAVLBH), bei dem der Folsäureligand über ein Linker-Molekül mit DAVLBH verbunden ist (Abb. 1). DAVLBH wird erst durch gezieltes Binden von Vintafolid an Folat-Rezeptor(FR)-exprimierende Krebszellen intrazellulär verfügbar. Nachdem Vintafolid durch Endozytose in die Zielzelle eingedrungen ist, wird durch Spaltung des Linker-Moleküls DAVLBH

### Bedeutung des Folat-Rezeptors bei Tumorerkrankungen

Sowohl für Tumorzellen als auch für gesunde Zellen mit hoher Teilungsrate ist Folsäure, die Vorstufe des Koenzyms Tetrahydrofolsäure (THF), essenziell. Es sind zwei Mechanismen für die Folat-Aufnahme in die Zelle bekannt: der reduzierte Folat-Carrier und der Folat-Rezeptor. Der Folat-Carrier, das wichtigste Transportsystem, besitzt eine hohe Kapazität, jedoch eine geringe Affinität zu Folsäure. Der Folat-Rezeptor dagegen besitzt eine hohe Affinität und eine geringe Kapazität. Im Gegensatz zum ubiquitär exprimierten Folat-Carrier ist der Folat-Rezeptor nur in einigen Geweben exprimiert, beispielsweise in den Nieren, der Lunge und im Auge, darüber hinaus in einigen Tumoren, insbesondere in Ovarialkarzinomgewebe und beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Siehe auch www.folatrezeptor.de

Abb. 2. Schematischer Aufbau von Etarfolatid. Folsäure ist mit einem Peptid verbunden, das ein radioaktives Isotop komplexiert [Fisher RE et al. J Nucl Med 2008;49:899-906]

freigesetzt, welches daraufhin seine zytotoxische Wirkung entfalten kann.

### **Vorselektion mit Etarfolatid**

Um sicherzugehen, dass nur die Patientinnen behandelt werden, deren Krebsläsionen Folat-Rezeptoren exprimieren, wird vor der Therapie mithilfe des Diagnostikums Etarfolatid geprüft, ob diese vorhanden sind. Etarfolatid ist eine Verbindung aus Folsäure und einem synthetischen Peptid, das ein radioaktives Technetium-Isotop (99mTc) einem Chelatkomplex enthält (Abb. 2).

Nach der i.v. Applikation von Etarfolatid und Bindung an den Folat-Rezeptor wird die Radioaktivität mittels SPECT(Single photon emission computed tomography)/CT bestimmt. Behandelt werden sollen nur die Patientinnen, bei denen alle Zielläsionen Folat-Rezeptoren exprimieren (FR100%).

### **Daten aus Phase-II-Studie**

In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen. internationalen offenen Phase-II-Studie PRECEDENT wurde Vintafolid plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) bei 149 erwachsenen Patientinnen (Intentionto-treat, ITT) mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom mit einer PLD-Monotherapie verglichen.

Die Kombinationstherapie zeigte in der ITT-Population einen statistisch signifikanten klinischen Vorteil gegenüber der Monotherapie. Das progressionsfreie Überleben (PFS, primärer Endpunkt) lag dabei im Vintafolid-Arm im Median bei 5,0 Monaten versus 2,7 Monaten im PLD-Monotherapie-Arm (Hazard-Ratio [HR] 0,63; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,41-0,96; p=0,031). Der größte Vorteil wurde bei den mittels Etarfolatid selektierten Patientinnen beobachtet, bei denen alle Zielläsionen FR-positiv waren (FR100%). Bei diesen Patientinnen (n=38) betrug das PFS in der mit Vintafolid plus PLD behandelten Gruppe im Median 5,5 Monate versus 1,5 Monate bei PLD-Monotherapie (HR 0,38; 95%-KI 0,17-0,85; p=0,013). Damit wurde gezeigt, dass Etarfolatid diejenigen Patientinnen identifizieren kann, die von einer Vintafolid-Behandlung am meisten profitieren. Derzeit wird Vintafolid in einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit Platin-resistentem Ovarialkarzinom (NCT 01170650) sowie in einer Phase-II-Studie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) untersucht (NCT 01577654).

Radioaktiver Komplex

Im März 2014 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung von Vintafolid (Vynfinit®) sowie der dazugehörigen Diagnostika Etarfolatid (Folcepri®) und Folsäure (Neocepri®) für die Behandlung von Ovarialkarzinomen mit hoher Folatrezeptor-Expression.

### Ouelle

Prof. Dr. med. Andreas du Bois, Essen, Christopher P. Leamon, Ph.D., West Lafavette, Indiana (USA), Phillip Kuo, M.D., Ph.D., Tucson, Arizona (USA), Priv.-Doz. Dr. med. Sven Mahner, Hamburg; Satellitensymposium "Neue Perspektiven der personalisierten Krebstherapie - Schwerpunkt Ovarialkarzinom", veranstaltet von MSD SHARP & DOHME GmbH im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 19. Februar 2014.

### Literatur

Naumann RW, et al. PRECEDENT: a randomized phase II trial comparing vintafolide (EC145) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer, I Clin Oncol 2013:35:4400-6.

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Stand Juni 2013, AWMF-Registernummer 032/0350.

Pressemitteilung EMA/165158/2014 vom 21.03.2014. www.ema.europa.eu (Zugriff am 04.04.2014).

> Dr. Claudia Bruhn, Schmölln



### Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

## Patienten mit ungünstiger Prognose profitieren ganz besonders von Nintedanib

Im Oktober 2013 hat Boehringer Ingelheim bei der European Medicines Agency (EMA) die Zulassung für den 3-fach zielgerichteten Angiokinase-Inhibitor Nintedanib beantragt, Der Zulassungsantrag umfasst den Einsatz von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem Adenokarzinom der Lunge nach Versagen einer Erstlinien-Chemotherapie. Nintedanib ist seit fast zehn Jahren das erste Arzneimittel, das mit Überlebensvorteil die Therapieoptionen in der Zweitlinie des NSCLC erweitern kann. Die Daten der LUME-Lung 1 wurden in Lancet Oncology publiziert und im Februar 2014 auf einer Pressekonferenz von Boehringer Ingelheim während des Deutschen Krebskongresses vorgestellt.

Lungenkrebs ist mit einem Anteil von 13% an allen neu diagnostizierten Krebserkrankungen eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen weltweit und außerdem die häufigste Krebstodesursache.

Histologisch wird zunächst unterschieden zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SLCLC) und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Das mit einem Anteil von rund 85% vorkommende NSCLC wird histologisch wiederum klassifiziert in Adenokarzinome, die mit 48% die häufigste Form des Lungenkrebses ausmachen, und Plattenepithelkarzinome. Letztere entstehen häufig durch Tabakkonsum.

Abgesehen von dieser histologischen Differenzierung ist es seit einigen Jahren auch üblich, eine Mutationsanalyse durchzuführen, da sich gezeigt hat, dass bei einigen Subtypen gewisse Mutationen ein Fortschreiten der Erkrankung fördern. Bei etwa der Hälfte der Adenokarzinome können sogenannte Treiber-Mutationen nachgewiesen werden, die potenziell für die maligne Transformation wichtig sind: KRAS (15-36%), EGFR (15-20%), EML4-ALK (3-5%), BRAF und andere. Für einige dieser Treiber-Mutationen stehen bereits zugelassene zielgerichtete Therapien zur Verfügung (z.B. EGFR-Inhibitoren und Crizotinib bei EML-ALK-Mutationen). Leider existieren aber für sehr viele Patienten noch keine zugelassenen zielgerichteten Therapien. Für diese stehen zwar in der Erstlinienbehandlung mit Platinhaltigen Kombinationstherapien ef-

fektive Optionen zur Verfügung, und für die Zweitlinie werden Monotherapien wie Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, aber insgesamt werden damit nur Gesamtüberlebenszeiten von weniger als einem Jahr erreicht. Deshalb besteht ein dringender Bedarf an weiteren wirksamen NSCLC-Therapeutika.

### Signifikanter Vorteil bezüglich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens mit Nintedanib

Der Zulassungsantrag für Nintedanib basiert auf der internationalen. doppelblinden Phase-III-Studie LUME-Lung 1, die Wirksamkeit und Sicher-

Plazebo

199

154

heit von Nintedanib plus Docetaxel bei 1314 Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten oder rezidivierten NSCLC nach Versagen einer Erstlinien-Chemotherapie im Vergleich zu Plazebo plus Docetaxel untersuchte.

Bei allen Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts (progressionsfreies Überleben, PFS) unter der Nintedanib-Kombination (3,4 vs. 2,7 Monate, p=0,0019). Das Progressionsrisiko war um 21% reduziert. Für die Subgruppe der Adenokarzinom-Patienten konnte zudem durch die Zugabe von Nintedanib zur Standardchemotherapie das Gesamtüberleben von 10,3 auf 12,6 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,70-0,99; p=0,0359) verlängert werden.

Überraschenderweise zeigten weitere Auswertungen, dass sogar Patienten mit einer außergewöhnlich schlechten Prognose, nämlich solche, deren Progress schon während oder unmittelbar nach der Erstlinientherapie eingesetzt hatte, ebenfalls mit einer Überlebensverlängerung von der Kombinationstherapie aus Nintedanib plus Docetaxel profitierten (Abb. 1).

Nintedanib ist ein 3-fach zielgerichteter Angiokinase-Hemmer, der simultan die Signalweiterleitung von Wachstumsfaktoren für drei Rezeptorfamilien blockiert: VEGFR

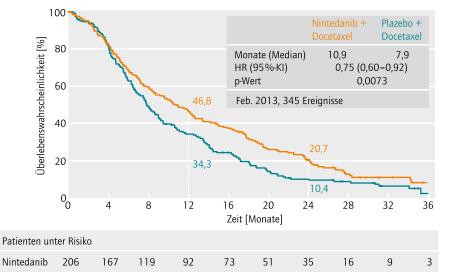


Abb. 1. LUME-Lung 1: Gesamtüberleben bei Patienten mit Adenokarzinom und Progress unter oder kurz nach Erstlinientherapie (< 9 Monate) [Reck et al.].

42

25

17

12

62

Selbst Patienten, die äußerst schlecht oder gar nicht auf die Ersttherapie angesprochen haben, also solche mit sehr schlechter Prognose, sprechen deutlich besser auf die Nintedanib-Kombination als auf die Docetaxel-Monotherapie an. Das zeigt sich sowohl in der Überlebensrate nach einem als auch nach zwei Jahren; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

(Vascular endothelial growth factor receptors 1-3), PDGFR alpha/beta (Platelet-derived growth factor receptors) sowie FGFR 1-3 (Fibroblast growth factor receptors 1-3). Alle drei Rezeptorfamilien sind von zentraler Bedeutung für die Ausbildung und Erhaltung von neuen Blutgefäßen. Ihre Blockade könnte zu einer Inhibition der Angiogenese zum Tumor führen.

### Erhalt der Lebensqualität

Bezüglich der klassenspezifischen Nebenwirkung wie sie für antiangiogene Therapien bekannt sind (Hypertonie, Blutungen oder Thrombosen vom Schweregrad ≥3) gab es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe in der Zulassungsstudie keine relevanten Unterschiede, sie wurden also durch Nintedanib nicht vermehrt hervorgerufen. Der Angiogenesehemmer Bevacizumab beispielsweise darf im Vergleich dazu wegen Blutungsgefahr beim Plattenepithelkarzinom nicht eingesetzt wer-

Die Zahl der Studienabbrüche war in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Als häufigste unerwünschte Ereignisse im Nintedanib-Arm kam es in der LUME-Lung-1-Studie zu gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie reversiblen Leberenzymerhöhungen, die in der Regel aber durch supportive Maßnahmen oder Dosisreduktion gut beherrschbar waren.

Die Lebensqualität, bestimmt mit den Standardfragebögen, war auch in der Nintedanib-Gruppe nicht schlechter als im Vergleichsarm, sodass resümiert werden kann, dass die Verlängerung des Überlebens durch die Nintedanib-Kombination nicht zu Lasten der Lebensqualität geht.

### Quellen

Dr. Nicolas Dickgreber, Rheine, Priv.-Doz. Dr. Martin Reck, Großhansdorf; Pressegespräch "Klinischer Bedarf und neue Perspektiven in der Zweitlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)", veranstaltet von Boehringer Ingelheim im Rahmen des Deutschen Krebskongresses (DKK), Berlin, 20. Februar 2014.

Reck M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:143-55.

> Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

### **Nichtkleinzelliger ALK-positiver Lungenkrebs**

## Crizotinib auch nach Krankheitsprozess geben?

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Crizotinib ist zugelassen "bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten anaplastische-Lymphomkinase- (ALK-) positiven, fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms". Die Behandlung kann bis zur Erkrankungsprogression laufen, es kann aber auch "die Fortführung der Behandlung nach objektiver Krankheitsprogression … bei ausgewählten Patienten erwogen werden". Wie dies praktisch umzusetzen ist, wurde auf dem Krebskongress in Berlin im Rahmen eines Symposiums der Firma Pfizer genauer erörtert.

Lungenkrebspatienten werden nach dem histopathologischen und molekularbiologischen Befund ihrer Tumoren in immer mehr Subgruppen unterschieden. Unter den Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (Non small cell lung cancer, NSCLC) bilden diejenigen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (meist Adenokarzinom) die größte Gruppe. Viele von ihnen haben sogenannte Treibermutationen, die den Krebs fördern. Deren Nachweis ist prädiktiv für das Ansprechen zielgerichteter Therapien.

So findet sich bei etwa 5 bis 15% aller Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC eine Umgruppierung der Genabschnitte für Echinoderm microtubuleassociated Protein-like 4 (EML4) und anaplastische Lymphomkinase (ALK) [1]. Wird diese "EML4-ALK-Translokation"

etwa per Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) oder per Immunhistochemie nachgewiesen, so kann bei diesen "ALK-positiven" Patienten Crizotinib (Xalkori®) eingesetzt werden.

### Studiendaten zeigen **Patientennutzen**

Basis für die Zulassung von Crizotinib war unter anderem die offene Phase-III-Studie "Profil 1007". Darin waren 347 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC eingeschlossen, die bereits mit einer Platin-basierten Therapie vorbehandelt waren. Sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert auf

- Crizotinib (zweimal täglich eine Kapsel à 250 mg) oder
- eine Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m2 oder Docetaxel 75 mg/m², dreiwöchentlich.

### Studienergebnisse

Crizotinib war signifikant wirksamer als die Chemotherapien.

Im primären Endpunkt, dem medianen progressionsfreien Überleben (Progression free survival, PFS) zeigte sich dies besonders deutlich: Es lag bei 7,7 Monaten unter Crizotinib (95%-Konfidenzintervall [KI] 6,0–8,8) versus 3,0 Monaten unter Chemotherapie (95%-KI 2,6-4,3). Dieser Unterschied war hochsignifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,49; 95%-KI 0,37-0,64; p<0,001). Von den beiden Chemotherapien schnitt Pemetrexed mit einem medianen PFS von 4.2 Monaten wiederum besser ab als Docetaxel mit 2.6 Monaten.

Auch das Gesamtansprechen (Overall response rate, ORR) war bei den Crizotinib-Patienten mit 65,3% (95%-KI 58-72) deutlich höher als bei den Kontrollpatienten unter Chemotherapie mit 19,5% (95%-KI 14-26; p<0,001). Zudem waren die von den Patienten berichteten Symptome (Patient-reported outcomes, PRO) unter Crizotinib signifikant verringert (HR 0,54; p < 0,001).

### Sicherheit

An stärker ausgeprägten unerwünschten Wirkungen (Grad 3 und 4) kamen unter Crizotinib am ehesten Transaminasenerhöhungen vor. Dagegen waren Neutropenien - vor allem mit Fieber - unter den Chemotherapien häufiger [2].

### Bei Krankheitsprogress nicht unbedingt gleich Therapiestopp

Der Erfolg der Therapie wird nach den internationalen RECIST-Kriterien (Response evaluation criteria in solid tumors) definiert. So wird ein Krankheitsprogress, also im Prinzip ein Therapieversagen, unter anderem dann festgestellt, wenn die Summe der längsten Durchmesser aller zuvor festgelegten Zielläsionen um mindestens 20% über den Nadir angestiegen ist.

Dabei spielt es keine Rolle, wie tief dieser Nadir war - ob also die Tumoren unter Therapie zunächst womöglich drastisch geschrumpft waren. Ebenso spielt es für die Feststellung eines RECIST-Progresses keine Rolle, ob die Tumormasse nun bereits wieder das Ausgangsniveau erreicht oder überschritten hat.

Für die Symptomatik und das Überleben der Patienten kann dies aber sehr wohl bedeutsam sein. In einer hochaktuellen retrospektiven Analyse

wurde deshalb untersucht, ob auch Patienten nach objektivem Krankheitsprogress von einer Weiterbehandlung profitieren. Dafür wurden 194 NSCLC-Patienten aus zwei klinischen Studien erfasst, die unter Crizotinib ein Fortschreiten der Erkrankung laut RECIST zu verzeichnen hatten.

120 von ihnen wurden trotzdem noch mindestens drei Wochen mit Crizotinib weiterbehandelt. Sie waren mit etwas höherer Wahrscheinlichkeit (96% vs. 82%) zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses in einem guten Allgemeinzustand (Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 oder 1 auf einer Skala

Das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) der Weiterbehandelten ab Progress war auf 16,4 Monate verlängert; bei den übrigen Patienten waren es nur 3,9 Monate (HR 0,27; 95%-KI 0,17–0,42; p<0,0001). Ab Therapiebeginn mit Crizotinib gerechnet, betrug das mediane OS bei fortgesetzter Therapie 29,6 Monate und sonst nur 10,8 Monate (HR 0,30; 95%-KI 0,19-0,46; p<0,0001). Dieser Überlebensvorteil blieb auch nach Adjustierung signifikant [3].

#### Ouelle

Prof. Dr. Frank Griesinger, Oldenburg; Symposium "Personalisierte Therapie des ALK-positiven NSCLC: Fast Track in die Praxis", veranstaltet von Pfizer im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses (DKK), Berlin, 21. Februar 2014.

#### Literatur

- 1. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2011:12:175-80.
- Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-94.
- Ou SH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Ann Oncol 2014;25:415-

Simone Reisdorf, Erfurt

### **Metastasiertes Melanom**

## Bei BRAF-Mutation längeres Überleben mit Dabrafenib

Mit der Einführung neuer zielgerichteter Substanzen und der Immuntherapie hat sich mittlerweile die Behandlungsmöglichkeit beim metastasierten, nicht operablen Melanom deutlich verbessert. Mit Dabrafenib steht für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation in dieser Situation ein BRAF-Inhibitor mit hohen Ansprechraten und vergleichsweise guter Verträglichkeit zur Verfügung. Was heutzutage mit der systemischen Therapie des metastasierten Melanoms erreicht werden kann, diskutierten Experten im Rahmen des deutschen Krebskongresses in Berlin auf einem Symposium des Unternehmens GlaxoSmithKline.

Nach einer Hochrechnung des Krebsregisters Schleswig-Holsteins erkrankten 2010 in Deutschland jährlich etwa 235 000 Personen neu an Hautkrebs, davon waren knapp 28 000 Diagnosen ein malignes Melanom [1]. Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt mit zunehmendem Alter insbesondere bei Männern. In der Altersgruppe 30 bis 44 Jahre sind aber deutlich mehr Frauen als Männer betroffen und in der Altersgruppe 20 bis 29 Jahre ist das Melanom bei Frauen sogar der häufigste Tumor.

Onkogen-aktivierende Mutation von BRAF (Rat fibrosarcoma, isoform B) liegt bei 40 bis 60% der Patienten mit einem kutanen Melanom vor. davon sind rund 90% eine BRAF-V600E-Mutation [2]. Mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (Tafinlar®) steht seit 2013 einer von zwei BRAF-Inhibitoren für die Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. Die BRAF-Inhibitoren blockieren das BRAF-Protein und hemmen auf diese Weise die Tumorproliferation.

### **BREAK-3**

In der Phase-III-Studie BREAK-3 wurde Dabrafenib im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie Dacarbazin an 250 nicht vorbehandelten Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Stadium III/IV und einer BRAF-V600E-Mutation untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 3:1

- zweimal täglich 150 mg Dabrafenib (n=187) oder
- alle drei Wochen 1000 mg/m³ i.v. Dacarbazin (n=63) [3].

Dabrafenib verlängerte im Vergleich zu Dacarbazin das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; primärer Endpunkt) von 2,7 auf 6,9 Monate (Hazard-Ratio 0,37; 95%-KI 0,23-0,57) (Abb. 1) [4]. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich von 15,6 auf 18,2 Monate. Nach 15 Monaten Follow-up lebten noch 63% der Patienten im Dabrafenibund 51% im Dacarbazin-Arm.

Insgesamt 36 von 63 Patienten (57%) wechselten im Verlauf der Studie von Dacarbazin zu Dabrafenib (Cross-over). Unter dem BRAF-Inhibitor wurde eine objektive Ansprechrate von 59% im Vergleich zu 24% unter Dacarbazin erreicht [4]. Dabrafenib war in den

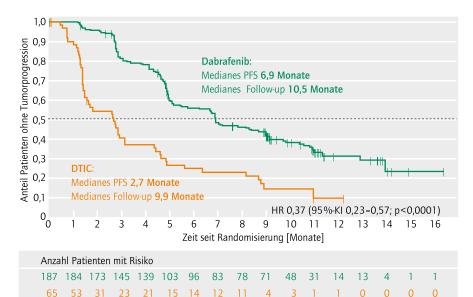


Abb. 1. BREAK-3-Studie. Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt [mod. nach 4].

DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall;

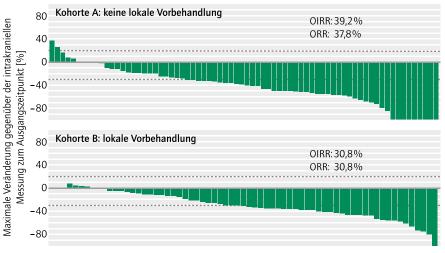


Abb. 2. BREAK-MB-Studie. Maximale Reduktion der intrakraniellen Zielläsionen bei Patienten mit V600E-Mutation [mod. nach 5].

ORR: Overall Response Rate; OIRR: Overall intracranial Response Rate

Analysen aller Subgruppen jeweils wirksamer als Dacarbazin, das heißt unabhängig vom ECOG(Eastern cooperative oncology group)-Performance-Status, vom Alter unter oder über 65 Jahre, vom Geschlecht und von der Lokalisation der Metastasen.

### **BREAK-MB**

In der Studie BREAK-MB konnte die Wirksamkeit von Dabrafenib auch bei Patienten mit Hirnmetastasen - einer Patientengruppe mit sehr ungünstiger Prognose und hohem therapeutischem Bedarf - belegt werden [5]. In dieser Studie erhielten 172 Melanom-Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen und der BRAF-V600E/K-Mutation zweimal täglich 150 mg Dabrafenib.

- Die Kohorte A umfasste 89 Patienten ohne lokale Vorbehandlung der Hirnmetastasen,
- Kohorte B umfasste 83 Patienten mit lokaler Vorbehandlung der Hirnmetastasen.

In der Kohorte A sprachen 39,2% und in der Kohorte B 30,8% der Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation an, definiert als maximale Reduktion der intrakraniellen Zielläsionen um mindestens 30% (Abb. 2). Bei den V600E-Patienten betrug das mediane PFS 16,1 Wochen in der Kohorte A und 16,6 Wochen in der Kohorte B und das

Gesamtüberleben 33,1 bzw. 31,4 Wochen

Patienten mit einer BRAF-V600K-Mutation sprachen weniger gut auf die Dabrafenib-Therapie an [6].

### **Sicherheit**

Die häufigste unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥15%) unter Dabrafenib sind Hyperkeratosen, Fieber, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Hautpapillome, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen [7]. Die Rate an Patienten mit erhöhter Photosensitivität der Haut lag in der BREAK-3-Zulassungsstudie bei <3% im Vergleich zu 7% unter Dacarbazin.

### Quelle

Dr. Martin Kaatz, Gera, Prof. Dr. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. Rudolf Herbst, Erfurt; Satellitensymposium "Neues zur Therapie des metastasierten Melanoms", veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses 2014, Berlin, 20. Februar 2014.

#### Literatur

- Katalinic A. Krebsregister Schleswig-Holstein. http://www.krebsregister-sh.de/.
- Davies MA, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer 2011;117:1687-96.
- Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, Lancet 2012;380:358-65.
- Hauschild A, et al. ASCO 2013, oral presenta-
- Long GV, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:1087-95.
- Kirkwood JM, et al. ASCO 2012; oral presentation.
- Fachinformation Tafinlar®. Stand August 2013.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

### Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der "Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

### **Therapie der CLL**

## Individualisierung anstreben

Die deutsche CLL-Studiengruppe (DCCLSG) hat in den vergangenen Jahren eine ganze Reihe von Studien initiiert, um Wirkung und Nebenwirkungen verschiedener Therapieprotokolle bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie zu erforschen. Eine der neuesten Studien ist die sogenannte CLL10-Studie, deren Interimsergebnisse während der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2013 und im Februar 2014 während des Deutschen Krebskongresses in Berlin auf einer Pressekonferenz von Mundipharma vorgestellt wurden. Ihre Ergebnisse weisen auf ein Spannungsfeld zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit hin, was zu einer individualisierten Therapie führen sollte.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein niedrigmalignes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL). Die Tatsache, dass sie aber im Gegensatz zu den meisten NH-Lymphomen immer leukämisch verläuft, das heißt, die entarteten Lymphomzellen sich nicht nur in lymphatischem Gewebe wie Lymphknoten, Milz und Knochenmark finden lassen, sondern auch im peripheren Blut, hat zu der Namensgebung Leukämie geführt. Die Inzidenz pro Jahr beträgt etwa 4 pro 100 000 Einwohner und sie ist damit die häufigste Leukämie in der westlichen Welt. Männer erkranken häufiger als Frauen (M:F=1,7:1). Das mediane Alter beträgt bei Erstdiagnose 70 bis 75 Jahre.

### Klassifikation

Eine Klassifikation der Erkrankung erfolgt mithilfe einer Stadieneinteilung entweder nach den Kriterien der Binet- oder der Rai-Klassifikation. Beide Systeme berücksichtigen die Lymphozytenzahl im Blut, die Zahl der Lymphknotenregionen betroffenen sowie eine eventuell vorliegende Anämie oder Thrombopenie. Wenn weder eine Anämie noch eine Thrombopenie vorliegt und nur Lymphknoten, Milz oder Leber vergrößert sind, wird von einem Binet-Stadium A oder B bzw. Rai-Stadium I oder II gesprochen. Im Binet-Stadium C bzw. Rai-Stadium III oder IV befindet sich derjenige Patient, der schon anämisch oder thrombopenisch ist.

### **Prognose**

In den letzten Jahren wurden einige Risikofaktoren ermittelt, deren Präsenz darauf hindeutet, dass mit einem ra-

schen Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen ist, und die somit als ungünstige Prognosefaktoren gelten. Dazu gehören eine 11q- oder 17p-Deletion. Patienten mit einer del(13q) haben dagegen eine relativ günstige Prognose. Etwas mehr als die Hälfte aller CLL-Patienten weisen somatische Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene auf. Ein Vorhandensein von 2% oder weniger sogenannter Hypermutationen in diesem Bereich des für die Immunglobuline kodierenden Locus wird hier im Vergleich zur ursprünglichen DNA-Sequenz als unmutiert (immunoglobulin heavy chain variable [IGHV] unmutiert) und ein Vorhandensein von mehr als 2% Mutationen als mutiert (IGHV mutiert) bezeichnet. Auch diese Mutationen sind bereits im frühen Stadium der Erkrankung von prognostischer Bedeutung. So konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Binet-Stadium im Falle von unmutierten Immunglobulinen eine kürzere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu mutierten Immunglobulinen zu erwarten ist [1].

### **Therapeutische Optionen**

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörperbasierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Sowohl Erstlinien- als auch Zweitlinientherapie werden im Allgemeinen anhand der Leitlinien oder aber im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt. In den Leitlinien wird empfohlen, die Therapiewahl nach dem Gesundheitszustand (fit/unfit/gebrechlich) beispielsweise anhand des CIRS-Scores (Cumulative illness rating scale), in den unter anderem Komorbidität und Nierenfunktion eingehen, und dem genetischen Status auszurichten, weniger am kalendarischen Alter. Die Zytostatika Chlorambucil und die Kombination aus Fludarabin (Fludara®) und Cyclophosphamid (FC) spielen hier eine wesentlich Rolle und waren in der CLL-Therapie bereits lange etabliert, bevor die CLL8-Studie zeigen konnte, dass ein Hinzufügen des Antikörpers Rituximab (MabThera®) die progressionsfreie Überlebenszeit deutlich verbessern konnte [2]. Somit wurde die Kombination FCR zum Standard in der Erstlinientherapie der CLL und wird auch bei "fitten" Patienten in den Leitlinien empfohlen. Wegen erheblicher unerwünschter Wirkungen von FCR lauten aber die Leitlinien-Empfehlungen, bei "unfitten" Patienten statt der Kombination FCR lieber Chlorambucil (Leukeran®), Bendamustin (B, Levact®) oder BR (Bendamustin plus Rituximab) zu verwenden.

Ob die Kombination aus dem Alkylans Bendamustin und dem Antikörper Rituximab eventuell auch noch breitflächiger als nur bei "unfitten" Patienten eingesetzt werden kann, sollte die CLL10-Studie ermitteln.

### Die CLL10-Studie

internationale, randomisierte Phase-III-Studie sollte bei zuvor unbehandelten physisch fitten Patienten mit fortgeschrittener CLL die Nichtunterlegenheit von BR im Vergleich zu FCR zeigen. Das mediane Alter der Patienten betrug 62 Jahre. Signifikant mehr Patienten im BR-Arm (68% vs. 55%; p=0,003) waren IGVH-unmutiert, wiesen hier also eine schlechtere Prognose auf.

In der während des ASH-Kongresses vorgestellten Interimsanalyse (Tab. 1) war das Gesamtansprechen (Overall response rate, ORR) in den beiden Armen gleich. Die Rate an kompletten Remissionen (Complete response rate, CRR) betrug unter FCR 47,4% im Vergleich zu 38,1% im BR-Arm. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse lagen für 192 Patienten die Daten zur minimalen Resterkrankung (Minimal residual disease, MRD) vor: 71,7% der FCR-Patienten und 66,7% im BR-Arm hatten beim letzten Staging MRD-Level von <10<sup>-4</sup>.

Tab. 1. Ergebnisse der Interimsanalyse der CLL10-Studie

	Fludarabin und Cyclo- phosphamid plus Rituximab	Bendamustin plus Rituximab	p-Wert
Overall Response Rate (ORR)	97,8 %	97,8 %	1,0
Complete Response Rate (CRR)	47,4 %	38,1 %	0,031
Minimal residual Disease (MRD), Staging < 10 <sup>-4</sup>	71,7 %	66,7 %	0,448
Progression-free Survival (PFS)	85,0%	78,2%	0,041
Overall Survival (OS)	94,2 %	95,8%	0,593

Das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) betrug nach zwei Jahren 85% im FCR-Arm versus 78,2% im BR-Arm. Bezüglich der Rate des Gesamtüberlebens (Overall survival, OS) gab es zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch keinen signifikanten Unterschied.

Das PFS wurde auch in unterschiedlichen Altersgruppen verglichen, und es zeigte sich, dass es bei FCR-Patienten <65 Jahren besser war als im Vergleichsarm (noch nicht erreicht vs. 36,5 Monate; p=0,016). Bei Patienten über 65 Jahren war dieser Vorteil nicht mehr zu erkennen (45,6 Monate im FCR-Arm vs. noch nicht erreicht im BR-Arm; p=0,757).

### Sicherheit

"Go-Go"

MRD-/OS

FC.R

Im FCR-Arm kam es signifikant häufiger zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (90,8% vs. 78,5%; p<0,001). Ganz besonders kam es zu schweren Hämatotoxizitäten im FCR-Arm (90% vs. 66,9%; p<0,001). Die höhere Rate an schweren Neutropenien (81,7% vs. 56,8%; p < 0,001) im FCR-Arm

> 65 Jahre

BR (90 mg/ $m^2$ ) BR (70 mg/ $m^2$ )

führte auch zu einer höheren Rate an schweren Infektionen (39% vs. 25,4%; p=0,001). Bei den älteren Patienten war dieser Unterschied noch größer: 47,4% FCR vs. 26,5% BR (p=0,002).

### **Erkenntnisse und Grenzen** dieser Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser geplanten Interimsanalyse deuten zwar darauf hin, dass FCR im Vergleich zu BR in der Erstlinientherapie von fitten CLL-Patienten wegen höheren Raten von Komplettremissionen, längerem PFS und einer Tendenz zu geringeren MRD effizienter ist. Allerdings war im Studiendesign die "Nichtunterlegenheit" anhand der Hazard-Ratio des PFS streng definiert und bei dieser Interimsanalyse konnte diese Nichtunterlegenheit von BR noch nicht widerlegt werden. Die deutlich höhere Toxizität im FCR-Arm hatte auch zu mehr Therapieabbrüchen geführt. An der Studie ist kritisch anzumerken, dass das mediane Alter der untersuchten Patienten mit 62 Jahren etwa zehn Jahre unter dem medianen Alter bei dieser Erkrankung liegt. Und leider war auch der prognostische Faktor der IGVH-Mutation nicht ausgeglichen balanciert: Mehr Patienten im BR-Arm wiesen hier eine schlechtere Prognose auf.

An Schlussfolgerungen kann aber, so Professor Clemens-Martin Wendtner, München, während des DKK, aus dieser Interimsanalyse schon das Folgende gezogen werden:

- Eine Infektionsprophylaxe sollte besonders für FCR-Patienten erwogen werden.
- Bei älteren fitten Patienten (≥65 Jahre, CIRS ≤6) ist BR ähnlich effektiv wie FCR.
- Bei älteren fitten Patienten führt BR zu etwa halb so vielen schweren Infektionen (CTC 3-5) wie FCR.
- BR sollte als favorisierter Erstlinienstandard für ältere fitte Patienten gewählt werden. Demnach könnte eine individualisierte Therapie sich nach dem in Abbildung 1 dargestellten Schema richten.

### Quellen

Eichhorst B, et al. Chemoimmuntherapy with fludarabin (F), cyclophosphamid (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL study group (GCLLSG). Proceed. ASH 2013, Abstract 526.

Prof. Dr. med. Clemens Wendtner, München, Prof. Dr. med. Wolfgang Knauf, Frankfurt/M.; Symposium "CLL - Spannungsfeld zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit", veranstaltet von Mundipharma GmbH im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 20. Februar 2014.

## "No-Go" Symptomkontrolle, palliative Behandlung

Gebrechlich

BSC

Sehr fit

"Slow-Go"

Anhaltende Remission

Abb. 1. Empfehlungen für eine individualisierte CLL-Therapie [3]. Sehr fitte Patienten jünger als 65 Jahre können gut mit FCR therapiert werden. Fitte CLL-Patienten über 65 Jahre sollten mit  $90~\text{mg/m}^2$  Bendamustin und Rituximab behandelt werden, etwas weniger fitte nur noch mit  $70~\text{mg/m}^2$ B+R, bevor stufenweise auf die noch verträglicheren, aber immer weniger wirksamen Optionen B-Monotherapie bzw. Clb+R oder Clb zurücktitriert werden sollte.

B-Mono-

therapie

Clb + R Clb

B: Bendamustin; BSC: Best supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen); Clb: Chlorambucil; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; MRD: Minimal residual Disease; OS: Gesamtüberleben; R: Rituximab

### Literatur

- 1. Hamblin TJ, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood, 1999;94:1848-54 und Damle RN, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 1999;94:1840-7.
- Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-74.
- Empfehlung von Prof. C. Wendtner, DKK 2014.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen



### **Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP**

Zulassung erfolgt für

- Bedaquilin (Sirturo, Janssen-Cilag) bei mehrfach resistenter Lungentuberkulose (siehe Notizen Nr. 1-2/2014)
- Brimonidintartrat (Mirvaso, Galderma) zur symptomatischen topischen Therapie bei Rosacea (siehe Notizen Nr. 1-2/2014)
- Florbetaben (<sup>18</sup>F) (Neuraceq, Piramal Imaging) für den PET-Nachweis von β-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiven Störungen (siehe Notizen Nr. 1-2/2014)
- Travoprost (Izba, Alcon) in Form von Augentropfen bei Offenwinkelglaukom oder okularem Hochdruck (siehe Notizen Nr. 1-2/2014)

Zulassungsempfehlung für Empagliflo**zin** (Jardiance, Boehringer Ingelheim): Der SGLT2-Hemmer soll bei Diabetes mellitus Typ 2 in Monotherapie und in Kombination mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin zugelassen werden, wenn sonst keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Empagliflozin hemmt wie zum Beispiel Dapagliflozin den Natrium-Glucose-Cotransporter SGLT2, was eine vermehrte Glucoseausscheidung bewirkt. Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungsempfehlung für Siltuximab (Sylvant, Janssen-Cilag): Der chimäre monoklonale Antikörper soll bei erwachsenen Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman zugelassen werden, die HIV- und HHV-8-negativ sind. Morbus Castleman mit systemischer Ausbreitung ist eine seltene Erkrankung der Lymphknoten, mit der Folge eines erhöhten Risikos für Infektionen, Niereninsuffizienz und Tumoren. Siltuximab hat Orphan-Drug-Status und ist die erste zugelassene Arzneimitteltherapie für diese Indikation.

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungsempfehlung für Simeprevir (Olysio, Janssen-Cilag): Der Proteaseinhibitor soll bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C als Teil einer Kombinationstherapie zugelas-

sen werden. Simeprevir hemmt spezifisch die HCV NS3/4A-Serinprotease. In klinischen Studien wurde Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin verwendet. Die FDA hat Simeprevir im November 2013 zugelassen (siehe Notizen in Heft Nr. 1).

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungsempfehlung für Vedolizumab (Entyvio, Takeda): Der monoklonale Antikörper soll bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zugelassen werden, die auf eine konventionelle Therapie oder auf TNF-α-Blocker nicht angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Vedolizumab hat einen neuen Wirkungsmechanismus, es bindet spezifisch an Alpha4Beta7-Integrin, das eine Schlüsselrolle bei Entzündungsprozessen im gastrointestinalen Bereich spielt.

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Bedingte Zulassungsempfehlung für Vintafolid (Vynfinit, MSD): Das Zytostatikum soll bei Folat-Rezeptor-positivem, Platin-resistentem Ovarialkarzinom in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden. Vintafolid ist ein Konjugat aus Folsäure und einem Vincaalkaloid. Krebszellen haben einen hohen Folsäure-Bedarf und somit viele Folatrezeptoren an ihrer Oberfläche, an diese bindet Vintafolid und schleust so das zytostatisch wirkende Vincaalkaloid in die Krebszelle ein.

Gleichzeitig wurde für zwei zur diagnostischen Bildgebung verwendete Substanzen ebenfalls die bedingte Zulassung empfohlen, für Etarfolatid (Folcepri, Endocyte) und Folsäure i. v. (Neocepri, Endocyte).

Vor der Therapie mit Vintafolid soll eine bildgebende Diagnose (SPECT) durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob eine hohe Konzentration von Folatrezeptoren exprimiert wird. Etarfolid, ein leicht radioaktives Folsäurederivat, und intravenöse Folsäure werden vor der SPECT verabreicht, um eine hohe Expression von Folat-Rezeptoren nachweisen zu können.

Alle drei Arzneimittel haben Orphan-Drug-Status und wurden bedingt zugelassen, das heißt, aufgrund des dringenden therapeutischen Bedarfs bei einer lebensbedrohlichen Erkrankung wird eine bedingte Zulassung empIn 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,

### 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).

fohlen, obwohl die Studienergebnisse noch nicht vollständig vorliegen.

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungserweiterung für Insulin degludec (Tresiba, Novo Nordisk) empfohlen: Das Insulin soll bei Typ-2-Diabetes zukünftig auch in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z. B. Liraglutid) gegeben werden können. Wenn Insulin degludec zu einem GLP1-Agonisten zugegeben wird, beträgt die empfohlene Startdosis 10 Einheiten gefolgt von individuellen Dosisanpas-

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungserweiterung für Liraglutid (Victoza, Novo Nordisk) empfohlen: Das subkutan 1-mal täglich anzuwendende Antidiabetikum soll zukünftig auch mit einem Basalinsulin kombiniert werden können. Bisher war es in Kombination mit oralen Antidiabetika zugelassen. Wenn der Patient bereits eine Insulintherapie hat, sollte die Dosis der Insulintherapie zunächst verringert werden, um das Hypoglykämie-Risiko

Notizen AMT

zu minimieren. Anschließend erfolgt eine individuelle Dosisanpassung.

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Zulassungserweiterung für Peginterferon alfa-2a (Pegasys, Roche) empfohlen: Zukünftig sollen auch Kinder ab dem 5. Lebensjahr mit chronischer Hepatitis C behandelt werden können. Vor Behandlungsbeginn im Kindesalter muss eine irreversible Wachstumshemmung in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Mitteilung der EMA vom 21.3.2014

Risikobewertung zu Domperidon wegen negativer Effekte auf kardiale Funktionen: Das PRAC empfiehlt, dass Domperidon-haltige Arzneimittel weiterhin für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen verfügbar sein sollen. Die empfohlene Dosierung soll sehr genau begrenzt werden. Bei Blähungen oder Sodbrennen soll Domperidon nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion oder mit Reizleitungsstörungen am Herzen soll es kontraindiziert sein. Zudem ist die Kombination mit Substanzen zu vermeiden, die ähnliche Effekte wie Domperidon am Herzen haben und die seine Metabolisierung verzögern.

Die injizierbare Form des Arzneistoffs war wegen unerwünschter kardialer Wirkungen im Jahr 1985 vom Markt genommen worden.

Mitteilung der EMA vom 7.3.2014

Risikobewertung zu Zolpidem wegen Fahrtüchtigkeit am nächsten Morgen und Schlafwandeln: Das PRAC empfiehlt weiterhin eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung des Schlafmittels. Die Produktinformation soll jedoch angepasst werden. So soll verstärkt auf die bekannten Risiken einer eventuell eingeschränkten Fahrtüchtigkeit am nächsten Morgen sowie auf eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit, aber auch mögliches Schlafwandeln unter der Medikation hingewiesen werden.

Mitteilung der EMA vom 7.3.2014

### Wichtige Mitteilungen der **FDA**

Zulassung für Apremilast (Otezia, Celgene): Der Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE-4-Hemmer) wurde bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasisarthritis zugelassen. Der Wirkungsmechanismus von Apremilast ist neu und beruht auf einer Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Signalen.

Mitteilung der FDA vom 21.3.2014

Zulassung für Droxidopa (Northera, Chelsea): Die Substanz wurde in einem beschleunigten Verfahren als Orphan-Drug für die Behandlung der neurogenen orthostatischen Hypotonie zugelassen. Dies ist ein selten vorkommender chronischer und häufig die Patienten stark beeinträchtigender Blutdruckabfall beim Stehen, der bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung, multipler Systematrophie und autonomem Versagen auftreten kann.

Droxidopa erhält einen Warnhinweis, der auf das Risiko eines erhöhten Blutdrucks im Liegen aufmerksam macht. Im Liegen kann eventuell ein Schlaganfall ausgelöst werden. Die Patienten müssen mit erhöhtem Kopf und Oberkörper schlafen. Der Blutdruck im Liegen muss vor und während der Therapie kontrolliert werden.

Mitteilung der FDA vom 18.2.2014

Zulassung für Metreleptin (Myalept, Amylin Pharmaceuticals): Das Leptinanalogon soll bei Leptindefizienz bei Patienten mit Lipodystrophie angewendet werden, um Komplikationen eines Leptinmangels vorzubeugen. Die Applikation erfolgt intravenös.

Mitteilung der FDA vom 25.2.2014

Zulassung für Miltefosin (Impavido, Paladin): Das Antiinfektivum wurde beschleunigt und als Orphan-Drug für die Behandlung von Patienten ab zwölf Jahren mit Leishmaniose zugelassen. Leishmaniose ist eine durch Sandmücken übertragene Infektion mit Leishmanien, die vor allem in den Tropen vorkommt. Es gibt viszerale, kutane, oder mukosale Infektionen. Bei kutaner und mukosaler Leishmaniose ist Miltefosin in den USA die erste zugelassene Therapieoption. In Deutschland ist Miltefosin für die Behandlung viszeraler und kutaner Leishmaniosen mit jeweils bestimmten Leishmanien zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 19.3.2014

### Wichtige Mitteilungen der AkdA

Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von Denosumab (Prolia, Xgeva, Amgen): Aus Fallberichten gibt es Hinweise, dass Denosumab in seltenen Fällen zu einer Vaskulitis führen kann. Entsprechende Verdachtsfälle sollten der AkdÄ gemeldet werden. Die Behandlung mit Denosumab geht mit einem Risiko für Hypokalzämien einher, die schwerwiegend sein können. Das Risiko ist erhöht bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie möglicherweise auch bei einer zuvor nicht erfolgten Behandlung mit einem Bisphosphonat.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 6-2014 vom 14.3.2014

Rote-Hand-Brief zu Lenograstim (Granocyte, Chugai Pharma) wegen Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS) bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten, sowie bei einem gesunden Spender im Rahmen einer peripheren Stammzellmobilisierung: Das CLS ist charakterisiert durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödeme und Hämokonzentration und kann tödlich verlaufen. Patienten und gesunde Spender sollten engmaschig bezüglich CLS-Symptomen überwacht und angewiesen werden, bei folgenden Symptomen unverzüglich einen Arzt aufzusuchen: generalisierte und lokale Schwellungen, eventuell verbunden mit seltenerem Wasserlassen, Atemnot, Schwellungen im Bereich des Bauchraums und Müdigkeit. Bei Auftreten dieser Symptome sollte sofort eine symptomatische Standardbehandlung eingeleitet werden. Fachund Gebrauchsinformationen wurden aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 7-2014 vom 20.3.2014

Rote-Hand-Brief zu Strontiumranelat (Protelos, Servier) wegen Indikationseinschränkung und Empfehlungen für Kontrolluntersuchungen: Patienten mit klinisch gesicherter, aktuell bestehender oder vorausgegangener ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung oder unkontrollierter Hypertonie dürfen nicht mit Strontiumranelat behandelt werden. Es gibt keinen Beleg für ein

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten ohne Kontraindikationen. Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Osteoporosetherapie begonnen werden. Es wird empfohlen, das Risiko der Patienten bezüglich der Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung vor Behandlungsbeginn zu bewerten und das kardiovaskuläre Risiko der Patienten regelmäßig, üblicherweise alle sechs bis zwölf Monate, zu überprüfen. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn der Patient eine ischämische Herzkrankheit, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung entwickelt bzw. bei unkontrollierter Hypertonie. AkdÄ Drug-Safety-Mail 5-2014 vom 10.3.2014

## **Wichtige Mitteilungen des**

Änderung der Produktinformationen Mefloquin-haltiger Arzneimittel wegen persistierenden neuropsychiatrischen Nebenwirkungen. Basierend auf der PRAC-Empfehlung vom Februar 2014 wird zukünftig in der Fach- und Gebrauchsinformation darauf wiesen, dass psychiatrische Nebenwirkungen auch nach Absetzen noch auftreten bzw. persistieren können.

Mitteilung des BfArM vom 27.2.2014

Änderung der Produktinformationen Paracetamol-haltiger Arzneimittel (Monound Kombinationsarzneimittel, alle Darreichungsformen): Basierend auf der PRAC-Empfehlung vom Februar 2014 wird folgender Satz in der Fachund Gebrauchsinformation aufgenommen: "Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet."

Mitteilung des BfArM vom 27.2.2014

Bettina Christine Martini, Legau

## **Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Saußele Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711)2582-234. Fax: -283 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (0711)2582-0, Fax: -290 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich) Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-245, Fax: -252 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann Tel.: (0711) 2582-242, Fax: -263 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek Reiderstraße 34, 42566 Solingen Tel.: (0212)64563946, Fax: (0212)64592383 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 32 vom 1. 10. 2013

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-353/352/357, Fax: -390 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

"Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,–); Einzelheft €11,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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 Bei-träge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion

wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Origi-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.

### 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.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart. Printed in Germany

ISSN 0723-6913

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