

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Restless Legs:  
Aktuelles zu Ursachen und Therapie**



**Arzneimitteltherapie myelodysplastischer Syndrome**

**HIV-Therapie beim älteren Menschen**

**Denosumab: Neue Behandlungsmöglichkeit zur  
Prävention von Knochenabbau**

**Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom:  
Vergleichbares krankheitsfreies Überleben unter  
Letrozol-Tamoxifen-Sequenztherapien und Letrozol-  
Monotherapie**

3

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
28. Jahrgang · Heft 3  
März 2010

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Neue Antithrombotika – das Bessere ist der Feind des Guten** 75

## Übersichten

Jörn P. Sieb, Stralsund

**Restless Legs: Aktuelles zu Ursachen und Therapie** 77

**Zertifizierte Fortbildung**



83

Norbert Gattermann, Düsseldorf

**Arzneimitteltherapie myelodysplastischer Syndrome** 85

Andreas Plettenberg, Leonie Meemken, Irene Walther, Hamburg,  
Norbert Brockmeyer, Bochum, und Albrecht Stoehr, Hamburg

**HIV-Therapie beim älteren Menschen** 96

## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung**

101

Neuer PAR-1-Antagonist SCH 530348: Thromboseprävention ohne erhöhtes Blutungsrisiko – Denosumab: Neue Behandlungsmöglichkeit zur Prävention von Knochenabbau – INCB018424: Orale JAK-Hemmer bei Myelofibrose hilfreich?

**Therapiehinweise**

104

Neurologie: Methotrexat bei CIDP nicht wirksam – Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom: Vergleichbares krankheitsfreies Überleben unter Letrozol-Tamoxifen-Sequenztherapien und Letrozol-Monotherapie

**Kongresse, Symposien, Konferenzen**

107

Postmenopausales Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom: Langzeitdaten belegen Überlebensvorteil bei Switch von Tamoxifen auf Exemestan

## Impressum

108

# Neue Antithrombotika – das Bessere ist der Feind des Guten

Antithrombotika sind sicherlich die wichtigsten pharmakologischen „Werkzeuge“ der Kardiologen. Dazu gehören neben den Thrombozytenfunktionshemmern alle Substanzen, die in das plasmatische Gerinnungssystem eingreifen, also direkte und indirekte Thrombininhibitoren ebenso wie Vitamin-K-Antagonisten. Das Spektrum der Indikationen, bei denen eine dieser Substanzen zum Einsatz kommt, ist breit. Es reicht von der Sekundärprävention der Arteriosklerose über das akute Koronarsyndrom bis hin zur allgemeinen Thromboembolieprophylaxe und zur Therapie thromboembolischer Komplikationen. Eine weitere Herausforderung im klinischen Alltag ist die Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Die zahlreichen Präsentationen beim Europäischen Kardiologen-Kongress (ESC), der vom 29. August bis zum 3. September 2009 in Barcelona stattfand, sind ein Beleg dafür, dass in diesem Bereich der Kardiologie vieles in Bewegung geraten ist, ja es herrschte eine gewisse Goldgräberstimmung. Die Rede war von zahlreichen neuen Substanzen, die noch wirksamer sind und außerdem mit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko, vor allem im Hinblick auf Blutungskomplikationen, eingesetzt werden können.

## Clopidogrel-Nonresponder: ein wirkliches Problem?

Für die Thrombozytenaggregationshemmung gilt bisher bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom beziehungsweise nach Stentimplantation die Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel als unverzichtbarer Standard. Solange eine Alternative fehlte, war auch das Thema „Clopidogrel-Nonresponder“ nur von untergeordnetem akademischem Interesse. Erst seit der Zulassung von Prasugrel (Efient®), das in der TRITON-TIMI-38-Studie bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom in Kombination mit ASS Clopidogrel überlegen war, wird intensiv darüber diskutiert, ob die genetisch determinierte individuell unterschiedliche Wirksamkeit von Clopidogrel klinisch relevant ist und deshalb Nonrespondern potenziell bedrohliche Komplikationen drohen.

Gleiches gilt für mögliche Interaktionen mit Protonenpumpenhemmern, die ebenfalls die Zuverlässigkeit der Clopidogrel-Wirkung beeinträchtigen können. Für den kardiologischen Alltag ergibt sich daraus die Forderung, einen Protonenpumpenhemmer nur dann einzusetzen, wenn er auch zwingend indiziert ist, beispielsweise bei einem Ulkus oder einer ausgeprägten Refluxkrankheit. Ansonsten ist die Gabe eines solchen Medikaments – quasi als Allzweckwaffe gegen Dyspepsie – nicht zu rechtfertigen. Ob bei gesicherter Indikation jedoch statt eines Protonenpumpenhemmers die fast in Vergessenheit geratenen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten wieder zum Einsatz kommen sollten, wird zwar diskutiert, jedoch nicht dringend empfohlen.

Mit Ticagrelor dürfte in absehbarer Zeit ein weiterer, allerdings im Unterschied zu Clopidogrel reversibler Thrombozytenfunktionshemmer zur Verfügung stehen. In der PLATO-Studie erwies sich diese Substanz bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom dem bisherigen Standard Clopidogrel ebenfalls als signifikant überlegen, ohne dass das Risiko für schwere Blutungen anstieg. Ungeklärt ist, warum einige Patienten unter dieser Substanz eine reversible Dyspnoe entwickeln, die sogar ein Umsetzen auf Clopidogrel erforderlich macht.

Im Rahmen der CURRENT-OASIS-7-Studie wurde die optimale initiale Dosis sowohl von ASS als auch von Clopidogrel bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom untersucht. Bei ASS fand sich weder in der Wirkung noch im Hinblick

auf Blutungskomplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen der 100-mg- und der 300-mg-Dosierung. Anders bei Clopidogrel: Hier erwies sich die höhere Dosierung von 600 mg täglich im kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall der 300-mg-Dosis als signifikant überlegen, allerdings nur dann, wenn eine perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt wurde.

#### Keine Evidenz für die Primärprävention

Die Gabe von ASS im Rahmen der Primärprävention ist weiterhin umstritten. Auch beim Diabetes mellitus, der allgemein als KHK-Äquivalent angesehen wird, fehlt die Evidenz. In einer kürzlich veröffentlichten japanischen Studie (JPAD) lag die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse unter ASS zwar um 12 % niedriger, allerdings stand diesem Ergebnis eine signifikante Zunahme an Magen-Darm-Blutungen gegenüber, so dass letztendlich kein „Netto-Nutzen“ nachgewiesen werden konnte. Deshalb gilt jetzt die Empfehlung, nicht generell bei Typ-2-Diabetikern ohne klinisch manifestierte Arteriosklerose ASS zur Primärprävention einzusetzen, solange die Ergebnisse größerer randomisierter kontrollierter Studien noch nicht vorliegen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie mit Patienten mit asymptomatischer arterieller Verschlusskrankheit (AVK), diagnostiziert mittels Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI). In der sogenannten AAA-Studie konnte bei insgesamt 3 350 Patienten innerhalb von acht Jahren die vaskuläre Ereignisrate mit ASS im Vergleich zu Placebo nicht signifikant beeinflusst werden.

#### Dabigatran ist wirksamer und sicherer als Warfarin

Es bedarf keiner besonderen prophetischen Begabung, um sagen zu können, dass die „Marcumar®-Ära“ allmählich zu Ende geht. Dafür sprechen die Ergebnisse der RE-LY®-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem weiteren Risikofaktor für eine Hirnembolie zwei Dosierungen des oralen direkten Thrombininhibitors Dabigatranetexilat (Pradaxa®) mit Warfarin verglichen. Während die niedrige Dosierung von zweimal 110 mg täglich eine vergleichbare Senkung des Schlaganfallrisikos bei allerdings signifikant geringerem Blutungsrisiko zeigte, konnte mit der höheren Dosierung von zweimal 150 mg täglich das Schlaganfallrisiko signifikant gesenkt werden, wobei die Rate an schweren Blutungen mit der unter Warfarin vergleichbar war. Beide Dabigatran-Dosierungen reduzierten das Risiko für intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen im Vergleich zu Warfarin.

Mit den beiden Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®) und Edoxaban (bisher noch nicht zugelassen) werden zurzeit zwei weitere, ähnlich wirkende Substanzen bei Vorhofflimmern im Rahmen großer klinischer Studien untersucht. Jeder, der die alltäglichen Limitationen und Komplikationen einer Marcumar®-Therapie kennt, wird die Zulassung dieser Substanzen für die Indikation „Vorhofflimmern“ als wahren Fortschritt begrüßen.

Für einen weiteren, allerdings nur intravenös applizierbaren Faktor-Xa-Inhibitor, nämlich Otamixaban, liegen bisher nur Phase-II-Studienergebnisse (SEPIA-ACS1-TIMI 42) vor, die dahingehend durchaus optimistisch stimmen, dass mit dieser Substanz die Behandlung des akuten Koronarsyndroms weiter optimiert werden kann.

Doch bei all diesen innovativen Ansätzen ist unverkennbar, dass der Spielraum für eine Optimierung der Behandlungsergebnisse immer kleiner wird. Auch zeigt sich, dass der Einsatz solcher hoch wirksamer antithrombotischer Substanzen immer eine Gratwanderung zwischen Wirksamkeit und Blutungsrisiko darstellt. Und den Wettlauf mit dem Tod wird die Kardiologie auch nicht bei all diesen Patienten gewinnen können.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

**TRITON-TIMI 38:** Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel - thrombolysis in myocardial infarction

**PLATO:** A study of platelet inhibition and patient outcomes

**CURRENT-OASIS 7:** Clopidogrel optimal loading-dose usage to reduce recurrent events/Optimal antiplatelet strategy for interventions

**JPAD:** Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes

**AAA:** Aspirin for asymptomatic atherosclerosis

**RE-LY®:** Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy

# Restless Legs: Aktuelles zu Ursachen und Therapie

Jörn P. Sieb, Stralsund

In Deutschland leidet etwa 1 % der Bevölkerung an einem therapiebedürftigen Restless-Legs-Syndrom (RLS). Inzwischen sind neben Levodopa/Benserazid drei Ergolin-Dopaminagonisten für die Therapie des RLS zugelassen. Hauptproblem der dopaminergen Therapie ist das Auftreten einer Augmentation, das heißt einer anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik unter der Therapie, wobei eine Erhöhung der Dosierung zu einer Intensivierung der Symptomatik führt (paradoxe Therapieantwort). Immerhin bei 60 % der mit Levodopa behandelten Patienten soll es innerhalb von sechs Monaten zu einer Augmentation kommen. Bei einer Therapie mit Dopaminagonisten wird eine Augmentation seltener beobachtet. Dopaminagonisten werden beim RLS in einer deutlich geringeren Dosierung eingesetzt als in der Behandlung der Parkinson-Krankheit. Trotzdem sind auch in diesem Dosisbereich erhebliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen möglich, beispielsweise Impulskontrollstörungen. Bei einem erheblichen Teil der RLS-Patienten besteht die Notwendigkeit zu einer nichtdopaminergen Therapie, wobei insbesondere Opioide eingesetzt werden.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:77–82.*

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) steht zunehmend im Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung. Eine Literaturabfrage in der Datenbank PubMed ergibt immerhin mehr als 200 im Jahr 2009 erschienene Artikel. In diesem Beitrag wird ein Überblick über die klinisch besonders wichtigen aktuellen Entwicklungen gegeben. Der Schwerpunkt der Darstellung liegt auf der Ursachenforschung und den aktuellen Therapiekonzepten beim RLS.

## Klinisches Bild, Epidemiologie und Behandlungskosten

Die Diagnose RLS wird anhand der klinischen Symptome gestellt. Die vier obligaten Kriterien sind:

- Bewegungsdrang der Beine, meist assoziiert mit sensiblen Störungen unterschiedlicher Qualität oder Schmerzen
- Auftreten der Symptomatik ausschließlich in Ruhe und Entspannung
- Besserung oder Sistieren der Symptome durch Bewegung
- Zirkadiane Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht

Meist ist die Symptomatik anfänglich nur gering ausgeprägt, um dann allmählich an Intensität zu gewinnen. Neben idiopathischen Formen – teilweise mit familiärer Häufung – sind unter den sekundären RLS-Formen besonders diejenigen wichtig, die im Rahmen eines Eisendefizits, bei Urämie oder während der Schwangerschaft auftreten. Da sich die Diagnose aus der Schilderung des Beschwerdebilds ergibt, ist die Diagnosestellung bei Kindern und Demenzkranken maßgeblich erschwert.

Epidemiologische Untersuchungen ergeben eine Prävalenz des RLS von bis zu 10 % in der Gesamtbevölkerung. Frauen sind fast doppelt so häufig betroffen wie Männer und das Erkrankungsrisiko nimmt bei ihnen mit der Geburtenzahl zu [2]. Bei etwa 2 % der Schulkinder bestehen bereits RLS-Symptome. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter. Bei den über 80-Jährigen sind etwa 20 % betroffen. In Europa besteht eine besonders hohe Prävalenz. Aus anderen Weltregionen wird über eine geringere Prävalenz berichtet, beispielsweise beträgt sie in der Türkei lediglich 3,2 % [21].

Die große epidemiologische Bedeutung des RLS zeigte sich aktuell wieder und beispielhaft in der Dortmunder Gesundheitsstudie [12]. Unter den 1 312 zufällig aus dem Dortmunder Melderegister ausgewählten Teilnehmern erfüllten 8,8 % die oben angeführten obligaten vier Diagnosekriterien des RLS, allerdings war die Diagnose lediglich bei 2,3 % bereits gestellt worden. Unter Migranten war die Prävalenz mit 6,7 % geringer. 60 % aller RLS-Betroffenen berichteten über Symptome an wenigstens einem Tag der Woche, wobei 33,3 % derjenigen mit einem diagnostizierten RLS und 14,1 % derjenigen mit einem bislang nicht diagnostizierten RLS eine gezielte Therapie wünschten. Somit bestand bei 1,6 % der Studienteilnehmer ein Behandlungswunsch. Aus der Häufigkeit des RLS ergeben sich erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem. Die Kosten einer leitlinienge-

Prof. Dr. Jörn P. Sieb, Klinik für Neurologie, Geriatrie und Palliativmedizin, Hanse-Klinikum Stralsund, Große Parower Straße 47-53, 18435 Stralsund, E-Mail: j.sieb@klinikum-hst.de

rechten Therapie aller RLS-Kranken in Deutschland wurden aktuell auf 1,135 Milliarden Euro geschätzt, was etwa 0,5% aller Krankheitskosten in Deutschland entspricht [17]. Die Kosten je Patient mit zugelassener Arzneimitteltherapie sollen im ersten Behandlungsjahr für die gesetzliche Krankenversicherung 989,80 Euro betragen. Weiterhin gibt es Hinweise aus der Versorgungsforschung, dass weniger als die Hälfte der Patienten eine Therapie mit Levodopa länger als ein Jahr fortführen und dass ein Viertel aller Patienten nach einem Jahr auf eine Therapie mit nicht für die Behandlung des RLS zugelassenen Medikamenten angewiesen ist [17].

## Ursachenforschung

Trotz der in den vergangenen Jahren gerade bei der Aufklärung der genetischen Ursachen erreichten großen Fortschritte fehlt weiterhin ein pathogenetisches Konzept, das zumindest die klinischen Hauptcharakteristika des RLS hinreichend erklären würde. Es gibt fünf Hauptrichtungen der RLS-Forschung:

- **Lokalisation der zentralnervösen Strukturen, die an der Entstehung des RLS beteiligt sind:** Neben einer Beteiligung der Stammganglien wird unter anderem eine Affektion der dopaminergen Zellgruppe A11 im dorsoposterioren Hypothalamus diskutiert, die in das Rückenmark projiziert [4]. Eine zentralnervöse Strukturabnormalität hat man bislang aber nicht nachweisen können.
- **Untersuchungen zu den beteiligten Transmittersystemen:** Der therapeutische Effekt von dopaminergen Medikamenten und Opioiden legt eine Beteiligung der entsprechenden Transmittersysteme an der Pathogenese des RLS nahe. Interessanterweise gibt es beim RLS Hinweise auf Änderungen in der Schmerzempfindung [18], der kortikalen Exzitabilität und der subkortikalen Inhibierung. Auch gibt es Hinweise auf neuroendokrine Veränderungen.
- **Aufklärung eines Zusammenhangs zwischen Eisenstoffwechsel und RLS,** für den es deutliche klinische Hinweise gibt: Die Suche nach einem Eisendefizit gehört zur Diagnostik des RLS. Im Liquor von Patienten mit einem idiopathischen RLS finden sich bei normalen Serumspiegeln erniedrigte Ferritin- und erhöhte Transferrin-Konzentrationen.
- **Klärung der Rolle des peripheren Nervensystems an der Pathogenese des RLS:** Es ist beispielsweise nicht vollständig geklärt, inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Polyneuropathie und dem Beschwerdebild eines RLS besteht. Einige Autoren postulieren das Auftreten von Restless-Legs-Beschwerden im Rahmen einer Small-fiber-Polyneuropathie. Aktuell wurde beispielsweise über ein gehäuftes Auftreten einer pathologischen Glucosetoleranz bei einem als idiopathisch angesehenen RLS berichtet und die generelle Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests im Rahmen der RLS-Diagnostik empfohlen, um frühzeitig eine prädiabetische Stoffwechsellage als Ursache für eine sich entwickelnde periphere Neuropathie zu erkennen [3]. In anderen Studien hat sich ein vermehrtes Auftreten eines RLS bei diabetischer Polyneuropathie aber nicht bestätigt [13].
- **Genetische Charakterisierung des RLS:** Ein erheblicher Teil der Erkrankungen tritt familiär gehäuft auf, wobei dann die

Symptomatik im frühen Erwachsenenalter oder gar in der Kindheit beginnt. In Genom-weiten Assoziationsstudien konnten für das RLS genetische Risikovarianten in den Genen MEIS1, BTBD9, PTPRD und LBXCOR1/MAP2K5 identifiziert werden [25, 27]. Träger eines Risiko-Allels haben ein um 50% erhöhtes Risiko, an RLS zu erkranken, jedoch müssen weitere, bislang nicht identifizierte genetische und/oder andere Faktoren hinzukommen, damit sich ein RLS entwickelt. Die identifizierten Gene sind in die Entwicklung des zentralen Nervensystems involviert. Die weitere Forschung wird zeigen, ob das RLS Komponenten einer neurologischen Entwicklungsstörung hat oder ob diese Gene im adulten Zentralnervensystem eine völlig andere Funktion im Kontext der Erkrankung haben.

## Medikamentöse Therapie

Abbildung 1 zeigt einen Algorithmus zur medikamentösen Therapie des RLS und Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den derzeit verfügbaren Medikamenten. Tabelle 2 fasst eine Auswahl von Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien mit ausreichend großer Fallzahl zusammen, bei denen

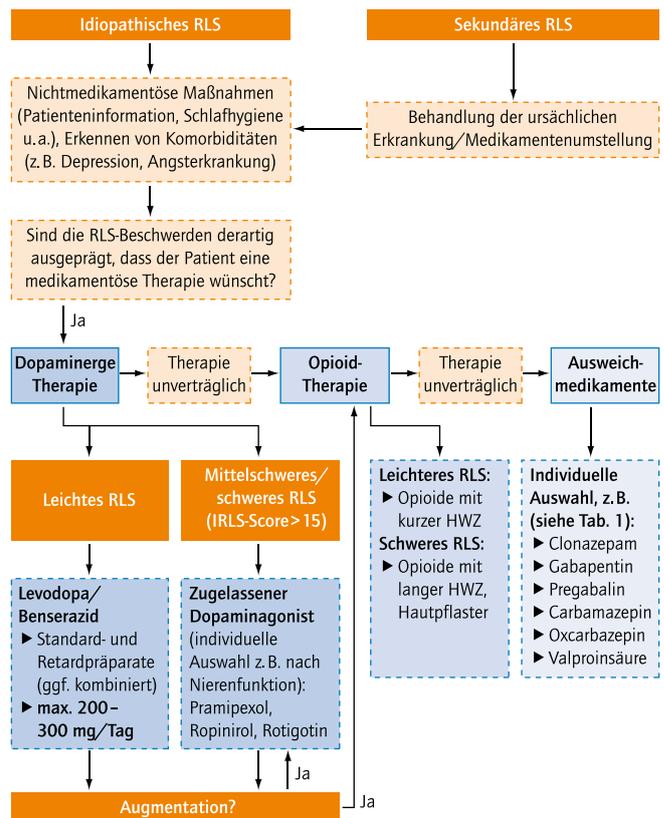


Abb. 1. Algorithmus zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms (RLS). Entsprechend der Studienlage und Zulassungssituation werden derzeit primär dopaminerge Medikamente eingesetzt. Die Medikamentenauswahl erfolgt individuell. Bei besonders ausgeprägten Krankheitsbildern kann auch eine Kombinationstherapie erforderlich werden, die in der Darstellung nicht berücksichtigt wurde. Bei Bestehen eines Schmerzsyndroms wird man gegebenenfalls auch primär ein Opioid oder Gabapentin bzw. Pregabalin einsetzen. IRLS: International Restless Legs Scale: Punktwert 1–10 gering, 11–20 mäßig, 21–39 stark und 31–40 sehr stark ausgeprägtes RLS; HWZ: Halbwertszeit

Tab. 1. Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie bei Restless-Legs-Syndrom (RLS)

Wirkstoff	Handelsname	Hinweis	
<b>Für die RLS-Therapie zugelassene Medikamente</b>			
<b>Levodopa + Benserazid</b>	Restex <sup>®</sup> , Restex <sup>®</sup> Retardkapseln	Risiko der Augmentation besonders hoch, Tagesdosis von 200–300 mg nicht überschreiten	
<b>Dopaminagonisten</b>	Pramipexol Z. B. Sifrol <sup>®</sup> *	Die genannten Dopaminagonisten sind für die Therapie des mittelschweren und schweren RLS (IRLS-Score > 15) zugelassen	
	Ropinirol Z. B. Adartrel <sup>®</sup>		
	Rotigotin Neupro <sup>®</sup> Pflaster		
<b>Nicht für die RLS-Therapie zugelassene Medikamente</b>			
<b>Opioide</b>	p. o., z. B. Tramadol, oder als Pflaster, z. B. Fentanyl-Pflaster	Z. B. Tramal <sup>®</sup> Z. B. Durogesic <sup>®</sup> SMAT	Gut wirksam, jedoch schlechte Studienlage, häufig eingesetzte Ausweichpräparate
<b>Calciumkanalmodulatoren</b>	Gabapentin Pregabalin Gabapentin enacarbil	Z. B. Neurontin <sup>®</sup> Lyrica <sup>®</sup> -	Einsatz bei Epilepsie, neuropathischem Schmerz Einsatz bei Epilepsie, neuropathischem Schmerz Präklinisch, Gabapentin-Prodrug, verbesserte Pharmakokinetik
<b>Selten eingesetzte Ausweichpräparate</b>	Antikonvulsiva (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure) Sedativa (Clonazepam, Zolpidem) Clonidin Magnesium Amantadin		Die genannten Ausweichpräparate werden nur selten eingesetzt, schlechte Studienlage, Magnesium beim leichten RLS möglicherweise sinnvoll, was jedoch nicht gut durch Studien belegt ist
<b>Eisensubstitution</b>			Eisensubstitution bei Eisenmangel bzw. niedrig normalem Serum-Ferritin (< 50 ng/ml) sinnvoll

\* Die Retardform von Pramipexol (Sifrol<sup>®</sup> retard) ist ausschließlich für die Parkinson-Therapie zugelassen; IRLS: International Restless Legs Scale (Abb. 1)

die International Restless Legs Scale (IRLS) zur Quantifizierung des Therapieeffekts eingesetzt wurde. Die meisten klinischen Studiendaten wurden zu den Non-Ergolin-Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin im Rahmen von Zulassungsstudien der Industrie erhoben. Neben den in **Tabelle 2** zusammengefassten Studien konnte auch in Untersuchungen mit einem kontrollierten Abbruch der Behandlung („withdrawal design“) die Wirksamkeit von Pramipexol und Ropinirol beim RLS belegt werden [26]. In offenen Langzeitstudien zeigte sich zwar eine anhaltende Wirksamkeit der Dopaminagonisten, jedoch reicht die Untersuchungsdauer jeweils noch nicht aus, um die Augmentationsrate als erhebliche Therapiekomplication (siehe unten) sicher beurteilen zu können. Vergleichende Studien der Dopaminagonisten liegen nicht vor. Entsprechend der Studienlage und Zulassungssituation werden zur Behandlung des RLS initial dopaminerge Medikamente eingesetzt. Bei Bestehen einer chronischen Schmerzsymptomatik wird gegebenenfalls auch primär mit einem Opioid oder mit Gabapentin bzw. Pregabalin behandelt. Die Medikamentenauswahl muss individuell erfolgen, wobei insbesondere das Bestehen einer Niereninsuffizienz und – bei Patienten im Senium – die Besonderheiten der geriatrischen Pharmakotherapie zu beachten sind. Ein nicht unerheblicher Teil gerade der besonders schwer betroffenen Patienten ist auf Medikamente angewiesen, die nicht ausdrücklich für die Therapie des RLS zugelassen sind. Gegebenenfalls ist dann auch eine Kombinationstherapie erforderlich. Behandlungsempfehlungen für Kinder mit RLS gibt es nicht.

Im Jahr 2009 wurde in der EU mit Rotigotin (Neupro<sup>®</sup>, transdermales Pflaster) [1] nach Ropinirol (z. B. Adartrel<sup>®</sup>) und Pramipexol (z. B. Sifrol<sup>®</sup>) ein dritter Non-Ergolin-Dopaminagonist für die Therapie des RLS zugelassen. Zusammen mit Levodopa in Kombination mit Benserazid (Restex<sup>®</sup>, Restex<sup>®</sup> Retardkapseln) besitzen in Deutschland somit inzwischen vier Arzneistoffe eine Zulassung für die Behandlung des RLS. Dagegen wird für die inzwischen zur Verfügung stehenden Retard-Präparate von Pramipexol (Sifrol<sup>®</sup> retard) und Ropinirol (Requip<sup>®</sup> modutab) mutmaßlich keine Zulassung für die RLS-Therapie beantragt.

Auch Ergolin-Dopaminagonisten sind beim RLS gut wirksam, was insbesondere für Pergolid und Cabergolin in kontrollierten Studien gezeigt wurde. Dagegen war Sumanolol, ein neuer, noch in klinischer Prüfung befindlicher, selektiver D<sub>2</sub>-Rezeptoragonist, zumindest in der eingesetzten Studiendosis von bis zu 4 mg täglich beim RLS nicht wirksam. Möglicherweise war die in der Studie eingesetzte Dosierung zu niedrig [11]. In der Parkinson-Therapie hatte sich Sumanolol in deutlich höherer Tagesdosis dagegen als mindestens genauso wirksam erwiesen wie Ropinirol. Gemeinhin sind Dopaminagonisten beim RLS im Vergleich zur Parkinson-Therapie bereits in einem deutlich geringeren Dosisbereich wirksam. Trotzdem sind schwerwiegende, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Einsatz von Dopaminagonisten auch in niedriger Dosierung, wie sie beim RLS üblich ist, möglich. Beispielsweise wurde die Ausbildung einer Herzklappenfibrose nach etwa fünfjähriger Einnahme des Ergolin-Dopaminagonisten Pergolid in einer Tagesdosis von lediglich 625 µg beobachtet [30]. Auch

Tab. 2. Auswahl kontrollierter RLS-Therapiestudien zu Levodopa und den für diese Indikation zugelassenen Dopaminagonisten Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin

Untersuchte Wirkstoffe/Literatur <sup>1</sup>	Dosis [mg]	Patienten [n]	Studiendauer [Wochen]	Änderung IRLS <sup>2</sup> (Plazebo)
<b>Levodopa/Cabergolin</b>				
Trenkwalder et al. Mov Disord 2007;22:696-703	Levodopa: 200; 300 Cabergolin <sup>3</sup> : 2; 3	361	30	Levodopa: -9,5 Cabergolin: -16,1 Höhere Abbruchrate in der Levodopa-Gruppe aufgrund nicht ausreichender Wirksamkeit
<b>Pramipexol/Plazebo</b>				
Partinen et al. Sleep Med 2006;7:407-17	0,125; 0,25; 0,5; 0,75 (0,125 mg Salz = 0,088 mg Base)	109	3	-11,9; -15,2; -17,0; -15,9 (-6,1)
Winkelman et al. Neurology 2006;67;1034-9	0,25; 0,5; 0,75	344	12	-12,8; -13,8; -14,0 (-9,3)
Oertel et al. Mov Disord 2007;22:213-19	Startdosis 0,125, maximal 0,75 (Mittel 0,35)	345	6	-12,3 (-5,7)
<b>Ropinirol/Plazebo</b>				
Walters et al. Mov Disord 2004;19:1414-23	0,5-4 (Mittel 1,5)	267	12	-11,2 (-8,7)
Trenkwalder et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:92-7 (offene 1-Jahres-Daten: Sleep Med 2007;8:742-52)	0,5-4 (Mittel 1,9)	284	12	-11,0 (-8,0)
Boghan et al. Mayo Clin Proc 2006;81:17-27	0,5-4 (Mittel 2,1)	381	12	-13,5 (-9,8)
Adler et al. Neurology 2004;62:1405-7	0,5-6 (Mittel 4,6)	22	4 Cross-over	Absoluter Wert: 13,0 (24,7)
Allen et al. Sleep 2004;27:907-14	0,25-4 (Mittel 1,8)	59	12	-1,2
<b>Rotigotin/Plazebo</b>				
Stiasny-Kolster et al. Mov Disord 2004;19:1432-8	1,125; 2,25; 4,5	63	1	-10,5; -12,3; -15,7 (-8,0)
Oertel et al. Sleep Med 2008;9:228-39 (offene 1-Jahres-Daten: Sleep Med 2008;9:865-73)	0,5; 1; 2; 3; 4	341	6	-10,6; -15,1; -15,7; -17,5; -14,8 (Plazebo -9,2, lediglich 0,5 mg nicht signifikant)
Trenkwalder et al. Lancet Neurol 2008;7:595-604	1; 2; 3	458	36	-13,7; -16,2; -16,8 (-8,6)

<sup>1</sup> Im Literaturverzeichnis nicht nochmals aufgeführt; <sup>2</sup> Der Therapieeffekt wurde über die International Restless Legs Scale (IRLS; Abb. 1) quantifiziert; <sup>3</sup> Der Ergolin-Dopaminagonist Cabergolin ist für die RLS-Therapie nicht zugelassen

kann es unter Dopaminagonisten in niedriger Dosierung zu Verhaltensstörungen wie pathologischem Spielen, Hypersexualität oder Zwangsverhalten kommen [5].

### Therapieproblem Augmentation

Hauptproblem einer dopaminergen Therapie ist das Auftreten einer Augmentation, also einer anhaltenden Verschlechterung der RLS-Symptome unter der Medikation. Bei der Augmentation handelt es sich um eine paradoxe Therapieantwort mit einer Intensivierung der Symptomatik mit Erhöhung der Dosierung [26]. Augmentation umfasst einen früheren Beginn der Symptomatik im Tagesverlauf, ein schnelleres Einsetzen der Beschwerden in Ruhephasen und/oder ein Ausdehnen der Beschwerden auf andere Körperbereiche unter stabiler Therapie. Eine Wiederrückkehr der Beschwerdeintensität gilt als weiteres Symptom der Augmentation, kann aber auch ein Nachlassen der Wirk-

samkeit der aktuellen Dosierung des verabreichten Medikaments im Sinne einer Toleranzentwicklung sein.

Es wird angenommen, dass die Augmentation ausschließlich ein Phänomen der dopaminergen Therapie ist. Für die Diagnose „Augmentation“ wurden wissenschaftliche Kriterien aufgestellt und validiert, zu denen unter anderen die Vorverlagerung des Beginns der Symptome um mindestens vier Stunden gehört, und es gibt die sogenannte Augmentation Severity Rating Scale (ASRS) [8, 9].

Ob das Risiko einer Augmentation bei einer Therapie mit Dopaminagonisten geringer ist als beim Einsatz von Levodopa, wurde bislang durch Studien nicht gesichert, die klinische Erfahrung spricht jedoch dafür [26]. Meist entwickelt sich eine Augmentation erst nach einer Therapiedauer von deutlich mehr als einem Jahr, was selbstredend die Durchführung von Studien zur Augmentation maßgeblich erschwert. In einer prospektiven Studie über sechs Monate

mit Gabe von bis zu 600 mg Levodopa täglich zeigten 60% der Studienteilnehmer eine Augmentation, die jedoch von den Patienten weit überwiegend gut toleriert wurde [14]. Eine Therapiestudie mit Pramipexol zeigte dagegen nach zweijähriger Behandlung eine Augmentationsrate von 30% [23]. Aufgrund des Augmentationsrisikos setzen wir Levodopa nur noch bei Patienten ein, die nur gelegentlich ein Medikament gegen ihre RLS-Beschwerden einnehmen wollen.

Grundsätzlich sollten Medikamente zur Behandlung des RLS immer in der geringsten, noch ausreichend wirksamen Dosis eingesetzt werden. Kommt es zu einer relevanten Augmentation empfiehlt sich die Umstellung der Therapie auf ein neues Therapieprinzip, also beispielsweise die Umstellung von Levodopa auf einen Dopaminagonisten oder von einem Dopaminagonisten auf ein Opioid [29].

Es hat sich ein Zusammenhang zwischen dem Risiko zur Entwicklung einer Augmentation und einem niedrigen Ferritin-Serumspiegel gezeigt. Entsprechend wird in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [www.dgn.org] inzwischen eine Eisensubstitution auch bei niedrig normalen Ferritin-Serumwerten empfohlen, wobei nach klinischer Erfahrung ein Wert von mindestens 50 ng/ml angestrebt werden soll. Inwieweit ein RLS durch eine Eisensubstitution zu beeinflussen ist, wurde bislang jedoch in nur wenigen Studien untersucht. In einer ersten doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studie war bei RLS-Patienten mit niedrig normalen Ferritin-Serumwerten von 15 bis 75 ng/ml eine orale Substitution mit 325 mg Eisensulfat zweimal täglich wirksam [28]. Die parenterale Gabe von Eisensucrose war dagegen in einer randomisierten Studie beim idiopathischen RLS nicht erfolgreich [6]. Insgesamt erscheint derzeit eine Substitution von Eisen bei Ferritin-Werten über 50 ng/ml also nicht angebracht.

### **Therapie mit nichtdopaminergen Medikamenten, neue Therapieansätze und Selbstmedikation**

Nur bei einem Teil der Patienten mit RLS sind dopaminerge Medikamente ausreichend wirksam und verträglich. Weiterhin ergibt sich bei deutlicher Augmentation die Notwendigkeit, auf ein anderes Wirkstoffprinzip zu wechseln oder eine Kombinationstherapie einzuleiten. Zumeist werden dann als Ausweichpräparate Opioide eingesetzt (Tab. 1), obwohl bislang nur für Oxycodon kontrollierte Studiendaten vorliegen [7]. Erfahrungsgemäß ist gerade der Einsatz von Fentanyl-Pflastern bei ausgeprägtem RLS hilfreich.

Weiterhin wirkt der Calciumkanalmodulator Gabapentin (z. B. Neurontin®) in höherer Dosierung beim RLS. In einer Cross-over-Studie mit lediglich 24 Patienten betrug die mittlere Tagesdosis Gabapentin mehr als 1800 mg, aufgeteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte [10]. Zu Pregabalin (Lyrica®) gibt es bislang lediglich eine offene Studie, die eine Wirksamkeit beim RLS zeigt [24]. Der Einsatz ist trotz der limitierten Datenlage insbesondere bei begleitenden neuropathischen Schmerzen zu erwägen.

Gabapentin und Pregabalin werden renal eliminiert, so dass bei Niereninsuffizienz das Risiko einer Kumulation besteht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Gabapentin sind insofern ungünstig, als die Bioverfügbarkeit do-

sisabhängig ist: sie beträgt bei einer oralen Einnahme von 300 mg etwa 60%, bei 800 mg etwa 40%. Vielversprechend sind aktuelle Therapiestudien zum Einsatz von Gabapentin enacarbil beim RLS. Dabei handelt es sich um ein Gabapentin-Prodrug mit einem verbesserten pharmakokinetischen Profil durch eine nicht sättigbare Resorption und ein verzögertes Erreichen der Plasmaspitzenkonzentrationen.

Daneben werden verschiedene Medikamente als Ausweichpräparate beim RLS eingesetzt, obwohl der Einsatz jeweils nicht hinreichend durch Studiendaten belegt ist [26]. Dazu gehören die Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure, der Alpha-2-Agonist Clonidin, der NMDA-Antagonist Amantadin, Hypnotika wie Clonazepam und Zolpidem sowie Folsäure und insbesondere beim weniger ausgeprägten RLS auch Magnesium. Neue Therapieansätze sind Safinamid, ein in klinischer Prüfung befindlicher Hemmer der Monoaminoxidase (MAO) B und der Glutamatfreisetzung, Istradefyllin, ein Adenosin-A<sub>2A</sub>-Antagonist, beziehungsweise die Injektion von Botulinumtoxin A in die Unterschenkelmuskeln.

Erfahrungsgemäß tendieren Patienten mit RLS in erheblichem Umfang zur Selbstmedikation und nehmen nach Daten aus den USA auch über die RLS-Therapeutika hinaus mehr Medikamente ein als Kontrollpersonen [19]. Zur Selbstmedikation werden neben homöopathischen und pflanzlichen Präparaten insbesondere freiverkäufliche Analgetika und Chinin eingesetzt, dessen Einsatz teilweise für die Therapie des RLS propagiert wird, obwohl keine Studiendaten vorliegen.

In Therapiestudien zum RLS zeigt sich ein erheblicher Plazeboeffekt. Außerdem unterliegt die Ausprägung der RLS-Beschwerden deutlichen intraindividuellen Schwankungen, was den Aussagewert vieler Therapiestudien mindert.

### **Therapieproblem: Komorbidität Depression und RLS**

Depressive Störungen sind eine häufige Komorbidität beim RLS. Die verfügbaren, meist aus Fallberichten stammenden Daten zeigen, dass viele Antidepressiva, insbesondere die Trizyklika, eine Restless-Legs-Symptomatik verstärken oder auslösen können. Erfahrungsgemäß führt jedoch die Gabe von Antidepressiva bei Patienten, bei denen das RLS bereits suffizient behandelt wird, in der Regel nicht zu einer Verstärkung der Restless-Legs-Symptome [15]. In der Depressionsbehandlung von RLS-Kranken sollte deshalb häufig auch bei mittelschweren bis schweren depressiven Episoden zunächst die Therapie des RLS optimiert werden, bevor eine dann gegebenenfalls noch erforderliche antidepressive Medikation eingeleitet wird. Wenn im Rahmen einer mittelschweren oder schweren depressiven Episode kognitive Symptome (z. B. Schuldgefühle) dominieren oder die depressiven Symptome bereits vor Auftreten des RLS vorhanden waren, sollte die Depression jedoch zeitgleich mit dem RLS behandelt werden.

In einer in Deutschland von vier Nervenarztpraxen durchgeführten Studie zeigte sich ein besonders hohes Risiko für ein Auslösen oder eine Verschlechterung eines RLS bei Einleitung einer Mirtazapin-Therapie; dagegen schnitt Reboxetin besonders günstig ab [20]. Bupropion, ein selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ist ebenfalls ein möglicherweise besonders günstige Antide-

pressivum beim RLS. Allgemeine Empfehlungen für die medikamentöse Depressionsbehandlung bei Patienten mit RLS sind jedoch derzeit aufgrund der begrenzten Datenlage noch nicht möglich.

## Nichtmedikamentöse Therapie

Die medikamentöse RLS-Therapie sollte immer in ein individuell ausgerichtetes Therapiekonzept eingebunden sein. Mögliche Ursachen für sekundäre Restless-Legs-Syndrome müssen erkannt und gegebenenfalls zielgerichtet behandelt werden. Manche Patienten mit RLS versuchen durch eine Änderung ihrer Lebensgewohnheiten wie den Verzicht auf Coffein die Erkrankung günstig zu beeinflussen. Beim RLS sind Entspannungsübungen wie autogenes Training oder die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson nicht hilfreich, jedoch hat sich die Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie in Form einer Gruppentherapie mit acht 90-minütigen Therapiesitzungen gezeigt [16]. Auch regelmäßige körperliche Betätigung soll sinnvoll sein, wie sich zumindest in einer randomisierten Studie gezeigt hat [26]. Der behandelnde Arzt sollte gegebenenfalls auf die „Restless-Legs-Vereinigung“ als Betroffenenorganisation [www.restless-legs.org] und auf Informationsmaterial für Patienten hinweisen [22]. Insgesamt erweist sich das RLS jedoch sehr häufig als überaus gut behandelbar. Bei Therapierefraktärität sollte man immer die Diagnose überprüfen und beispielsweise die Möglichkeit einer nicht erkannten Polyneuropathie erwägen.

### Restless legs: Recent advances in basic research and therapy

In Germany approximately one percent of the population suffers from clinically relevant restless legs syndrome (RLS). Three non-ergoline dopamine agonists and levodopa/benserazide are now specifically licensed for RLS in Germany. Augmentation is the main complication of long-term dopaminergic treatment of RLS. Augmentation is defined as a paradoxical worsening of the symptoms during long-term dopaminergic treatment with increasing dose. According to a recent study this occurs in up to 60% of RLS patients during the first 6 months of treatment. Augmentation emerges less frequently during dopamine agonist treatment. The dopamine agonist doses required for the treatment of RLS patients is far below the dose range in Parkinson therapy. However, severe complications of dopamine agonist treatment can occur even in this dose range, like compulsive behaviours. A considerable number of RLS patients needs non-dopaminergic treatment for RLS. Most of them receive opioids as one of the second-line options in RLS therapy.

**Key words:** Augmentation, dopaminergic treatment, genetics, iron, opioids

### Literatur

1. Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: in restless legs syndrome. *CNS Drugs* 2008;22:797–806.
2. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2004;164:196–202.
3. Bosco D, Plastino M, Fava A, Ettore M, et al. Role of the oral glucose tolerance test (OGTT) in the idiopathic restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2009;287:60–3.
4. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006;67:125–30.
5. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VG, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249–55.

6. Earley CJ, Horska A, Mohamed MA, Barker PB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron sucrose in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009;10:206–11.
7. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902–17.
8. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohonen R, Hogl B, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520–30.
9. Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Högl B, Ferini-Strambi L, et al. Validation of the augmentation severity rating scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:455–63.
10. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573–9.
11. Garcia-Borreguero D, Winkelmann J, Adams A, Ellis A, et al. Efficacy and tolerability of sumanirole in restless legs syndrome: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Sleep Med* 2007;8:119–27.
12. Happe S, Vennemann M, Evers S, Berger K. Treatment wish of individuals with known and unknown restless legs syndrome in the community. *J Neurol* 2008;255:1365–71.
13. Hattar E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009;72:955–60.
14. Högl B, García-Borreguero D, Kohonen R, Ferini-Strambi L, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 2009;257:230–7.
15. Hornyak M, Benes H, Eisensehr I, Haan J, et al. Depressive Erkrankungen beim Restless-Legs-Syndrom. *Nervenarzt* 2009;80:1160–6.
16. Hornyak M, Grossmann C, Kohonen R, Schlatterer M, et al. Cognitive behavioural group therapy to improve patients' strategies for coping with restless legs syndrome: a proof-of-concept trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:823–5.
17. Nelles S, Köberlein J, Grimm C, Pittrow D, et al. Sozioökonomische Bedeutung des idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) in Deutschland: Krankheitskostenanalyse. *Med Klin* 2009;104:363–71.
18. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, et al. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:1451–6.
19. Pearson VE, Gamaldo CE, Allen RP, Lesage S, et al. Medication use in patients with restless legs syndrome compared with a control population. *Eur J Neurol* 2008;15:16–21.
20. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res* 2008;43:70–5.
21. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 2003;61:1562–9.
22. Sieb JP. Restless Legs: Endlich wieder ruhige Beine. 3. Auflage. Trias: Stuttgart, 2010.
23. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26:819–21.
24. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347–50.
25. Stefánsson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639–47.
26. Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267–302.
27. Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol* 2009;256:539–53.
28. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, Mysliwiec V, et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:973–5.
29. Williams AM, Garcia-Borreguero D. Management of restless legs syndrome augmentation. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:327–32.
30. Worthington A, Thomas L. Valvular heart disease associated with taking low-dose pergolide for restless legs syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:828–30.

# Restless Legs: Aktuelles zu Ursachen und Therapie

## Fragen zum Thema

### 1. Welches ist kein obligates Kriterium des Restless-Legs-Syndroms (RLS)?

- A Bewegungsdrang der Beine
- B Auftreten der Symptome nur in Ruhe/Entspannung
- C Zirkadiane Rhythmik mit Überwiegen der Symptome am Abend und in der Nacht
- D Positive Familienanamnese

### 2. Welche Aussage zur Epidemiologie des RLS ist korrekt?

- A Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen
- B Etwa 1% der Bevölkerung leidet in Deutschland an einem behandlungsbedürftigen RLS
- C Die Häufigkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab
- D Etwa 10% der Schulkinder in Deutschland weisen Symptome eines RLS auf

### 3. Welche Aussage zur Pathogenese des RLS ist falsch?

- A Es wird eine Beteiligung der Stammganglien diskutiert
- B Es wurden genetische Risikovarianten identifiziert
- C Ein Zusammenhang zwischen einer Polyneuropathie und Restless-Legs-Symptomen wurde ausgeschlossen
- D Eine Beteiligung verschiedener Transmittersysteme wird untersucht

### 4. Welche Aussage zur medikamentösen Therapie des RLS ist falsch?

- A Initial werden dopaminerge Arzneistoffe eingesetzt
- B Bei ausgeprägter Symptomatik kann eine Kombinationstherapie erforderlich sein
- C Bei chronischen Schmerzen kann primär mit Opioiden behandelt werden
- D Dopaminagonisten werden beim RLS und beim Morbus Parkinson in identischer Tagesdosierung eingesetzt

### 5. Welcher Arzneistoff ist nicht für die Therapie des RLS zugelassen?

- A Rotigotin
- B Pregabalin
- C Ropinirol
- D Pramipexol

### 6. Eisenstoffwechsel und RLS – was ist korrekt?

- A Die Untersuchung auf ein Eisendefizit gehört nicht zur Routinediagnostik des RLS
- B Es besteht kein Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Ferritin-Serumspiegel und dem Risiko, eine Augmentation zu entwickeln
- C Eine Eisensubstitution wird bereits bei niedrig normalen Ferritin-Serumspiegeln empfohlen

- D Ziel der Eisensubstitutionstherapie bei RLS ist ein Ferritin-Serumspiegel von mindestens 150 ng/ml

### 7. Was ist kein Teilaspekt einer Augmentation?

- A Anhaltende Verschlechterung der Symptome unter einer dopaminergen Therapie
- B Früheres Auftreten der Symptome im Tagesverlauf unter stabiler Therapie
- C Verbesserung der Restless-Legs-Symptomatik durch Erhöhung der Dosierung der dopaminergen Therapie
- D Ausdehnung der Beschwerden auf andere Körperteile unter stabiler Therapie

### 8. Was kommt bei RLS nicht als Therapiealternative zum Einsatz?

- A Valproinsäure
- B Calcium
- C Clonidin
- D Zolpidem

### 9. Depression und RLS – welche Aussage ist falsch?

- A Depressive Störungen treten bei RLS häufig auf
- B Oft ist es sinnvoll, vor Beginn einer antidepressiven Behandlung zunächst die Therapie des RLS zu optimieren
- C Bei ausreichend behandeltem RLS wird die Restless-Legs-Symptomatik durch die antidepressive Therapie in der Regel nicht verstärkt
- D In einer Studie ging eine Therapie mit Mirtazapin nicht mit einem erhöhten Risiko für ein RLS einher

### 10. Welche Aussage zur nichtmedikamentösen Therapie des RLS ist korrekt?

- A Autogenes Training ist bei RLS in der Regel hilfreich
- B Durch progressive Muskelrelaxation nach Jacobson kann zuverlässig eine Linderung der Symptomatik erreicht werden
- C Nach einer randomisierten Studie hat regelmäßige körperliche Betätigung einen positiven Effekt auf das RLS
- D Verhaltenstherapie zeigt bei RLS keine Wirkung

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

### Lösungen aus Heft 1/2010:

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Restless Legs: Aktuelles zu Ursachen und Therapie

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010) für Ärzte und Apotheker

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 Abonnenummer\*

\_\_\_\_\_  
Straße

\_\_\_\_\_  
PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. \_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.  
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. März 2010 bis  
15. April 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2010** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Arzneimitteltherapie myelodysplastischer Syndrome

Norbert Gattermann, Düsseldorf

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind von einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle ausgehende klonale Knochenmarkserkrankungen. Bislang gibt es keine Medikamente, die eine Heilung myelodysplastischer Syndrome ermöglichen – dies vermag nur die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, wofür die meisten Patienten mit MDS jedoch nicht infrage kommen. In der Vergangenheit beschränkte sich die Behandlung daher hauptsächlich auf supportive Maßnahmen, das heißt Transfusion von Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentraten sowie Einsatz von Antibiotika bei Infektionen. Inzwischen gibt es jedoch mehrere Substanzen, die sich bei MDS günstig auf die Produktion reifer Blutzellen auswirken: hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Immunsuppressiva und -modulatoren, Chemotherapeutika und epigenetisch wirksame Therapeutika.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:85–95.*

Myelodysplastische Syndrome (MDS; WHO-Klassifikation siehe Tab. 1, Risikostatifizierung nach IPSS siehe Tab. 2) sind klonale Knochenmarkserkrankungen, die von einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle ausgehen. Der dominante MDS-Zellklon, der die normale Hämatopoese verdrängt, hat zwar auf Stammzebene einen Wachstumsvorteil, bringt jedoch hämatopoetische Zellen hervor, deren Ausreifung gestört ist. Diese Reifungsstörung ist mit einer gesteigerten Apoptoseeigung verbunden, so dass ein großer Teil der heranreifenden Zellen vorzeitig im Knochenmark zugrunde geht. Hieraus resultieren Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie mit entsprechenden klinischen Symptomen. Bei etwa 15% der Patienten entwickelt sich aus dem MDS eine akute myeloische Leukämie (AML) [1]. Die erworbenen genetischen Defekte, die zu einem MDS führen und später dessen klonale Evolution vorantreiben, sind erst teilweise bekannt.

Bislang gibt es keine Medikamente, mit denen sich myelodysplastische Syndrome heilen lassen; kuratives Potenzial hat nur die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Wegen fortgeschrittenen Alters oder ungünstiger Begleiterkrankungen kommen die meisten Patienten mit MDS jedoch nicht für eine allogene Stammzelltransplantation infrage. In der Vergangenheit beschränkte sich die Behandlung daher hauptsächlich auf supportive Maßnahmen, das heißt Transfusion von Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentraten sowie Einsatz von Antibiotika bei Infektionen. Inzwischen existieren jedoch mehrere Arzneistoffe, die sich bei MDS günstig auf die Produktion reifer Blutzellen auswirken (Tab. 3). Zumindest eine dieser Substanzen ist auch in der Lage, bei Patienten, deren Risikofaktoren eine schlechte Prognose verheißen, die Wahrscheinlichkeit der leukämischen Transformation signifikant zu senken und die 2-Jahres-Überlebensrate zu verdoppeln.

## Supportive Behandlung

Wenn Alter, Begleiterkrankungen oder persönliche Gründe dem Einsatz intensiver Therapiemaßnahmen entgegenstehen, beschränken sich die Bemühungen im Allgemeinen auf eine gute supportive Behandlung. Diese umfasst die Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusion, den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren sowie die Gabe von Antibiotika. Die chronische Transfusionsbehandlung ist zwar unspektakulär, kann jedoch klinisch relevante Probleme mit sich bringen, beispielsweise können unangenehme Transfusionsreaktionen auftreten. Bei dauerhafter Erythrozytentransfusionstherapie entwickelt sich zudem eine Eisenüberladung, die behandlungsbedürftig sein kann. Der Einsatz von Chelatbildnern ist dann Bestandteil der supportiven Therapie. Die regelmäßige Transfusion von Thrombozytenkonzentraten kann zur HLA-Sensibilisierung führen, die Unverträglichkeitsreaktionen hervorruft und/oder einen Anstieg der Thrombozytenzahl verhindert.

Da Patienten mit MDS häufig eine Neutropenie und möglicherweise auch Granulozytenfunktionsstörungen aufweisen, kann der wiederholte Einsatz von Antibiotika erforderlich sein, um bedrohliche Infektionen zu bekämpfen oder zu verhindern.

Nicht zum Routineprogramm der Supportivbehandlung gehört die Transfusion von Granulozytenkonzentraten, deren Gewinnung aufwendig und deren Erfolg nur von kurzer Dauer ist. Eine Prognoseverbesserung durch diese Maßnahme bleibt fraglich.

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: Gattermann@med.uni-duesseldorf.de

Tab. 1. WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (MDS) [modifiziert nach 64]

Typ (Abkürzung)	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD): -Refraktäre Anämie mit unilineären Dysplasien (RA) -Refraktäre Thrombozytopenie mit unilineären Dysplasien (RT) -Refraktäre Neutropenie mit unilineären Dysplasien (RN)	< 1% Blasten, Uni- oder Bizytopenie	< 5% Blasten, < 15% Ringsideroblasten, Dysplasien in > 10% der Zellen einer Zellreihe
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	0% Blasten, Uni- oder Bizytopenie	< 5% Blasten, > 15% Ringsideroblasten, ausschließlich Dyserythropoese
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 1% Blasten, Zytopenie, < 1 000/μl Monozyten	< 5% Blasten, +/- 15% Ringsideroblasten, Dysplasien in > 10% der Zellen in 2-3 Zellreihen
MDS mit isolierter 5q-Deletion	< 1% Blasten, Uni- oder Bizytopenie, oft Thrombozytose	< 5% Blasten, mononukleäre Megakaryozyten, isolierte del(5q)-Anomalie
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss I (RAEB I)	< 5% Blasten, Zytopenie, < 1 000/μl Monozyten	< 10% Blasten, uni- oder multilineäre Dysplasie, keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss II (RAEB II)	< 20% Blasten, Zytopenie, < 1 000/μl Monozyten	< 20% Blasten, uni- oder multilineäre Dysplasie, Auerstäbchen möglich
Unklassifizierte MDS (MDS-U): -RCUD oder RCMD mit 1% Blasten im Blut -RCUD mit Panzytopenie -MDS-typische chromosomale Aberration ohne klare Dysplasiezeichen	≤ 1% Blasten, < 1 000/μl Monozyten	< 5% Blasten

### Erythrozytentransfusion

Etwa 80% der Patienten mit MDS weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Hb-Konzentration von weniger als 10 g/dl auf [2]. Chronische Anämie beeinträchtigt die Lebensqualität und schädigt die Herzfunktion [3], was wiederum zu Fatigue beiträgt. Bei anämischen Patienten gibt es eine positive Korrelation zwischen Anhebung der Hb-Konzentration und Verbesserung der Lebensqualität. Üblicherweise wird der Hb-Wert bei Patienten mit MDS durch Transfusionen zwischen 8 und 10 g/dl gehalten. Es ist jedoch nicht möglich, einen allgemeingültigen Schwellenwert zu benennen, dessen Unterschreitung unbedingt eine Transfusion zur Folge haben sollte. Vielmehr sollte die Transfusionsbehandlung unter Berücksichtigung von Alter, Aktivitätsniveau, Begleiterkrankungen und Patientenwünschen individuell angepasst werden. Es könnte sein, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit MDS häufig zu restriktiv gehandhabt wird, als Folge

des verständlichen Bemühens, sparsam mit Blutkonserven umzugehen. Leider fehlen verlässliche Untersuchungen, anhand derer sich die Frage beantworten ließe, ob die Aufrechterhaltung eines Hb-Werts von 10 g/dl einen größeren Verbrauch von Blutkonserven nach sich zieht als die Aufrechterhaltung eines Hb-Werts von 8 g/dl.

### Eisenchelation

Da eine medikamentöse Behandlung im Allgemeinen nur vorübergehend erfolgreich ist, bleiben oder werden viele Patienten mit MDS chronisch transfusionsbedürftig. Dauerhafte Transfusionstherapie führt zur Eisenüberladung, die eine Indikation für den Einsatz von Chelatbildnern darstellen kann. Ein Überlebensvorteil durch Eisenchelation wird bei MDS zwar durch retrospektive Analysen nahegelegt [54–56], ist aber prospektiv noch nicht durch randomisierte Studien gesichert. Ausgehend von den Erfahrungen bei Thalassaemia major wären bei älteren Patienten mit MDS

Tab. 2. International Prognostic Scoring System (IPSS) zur Risikoabschätzung bei myelodysplastischem Syndrom (MDS) [modifiziert nach 65]

Merkmal	Punktzahl				
	0	0,5	1	1,5	2
Blasten (Knochenmark) [%]	<5	5–10		11–20	>20
Zytogenetische Kategorie*	Gut	Intermediär	Schlecht		
Zytopenien (betroffene Linien [n])	0–1	2–3			
Risikogruppe	Score [Gesamtpunktzahl]		Anmerkung		
Niedrig	0		Die Risikogruppen „niedrig“ und „intermediär-1“ gelten als Niedrigrisiko-MDS		
Intermediär-1	0,5–1				
Intermediär-2	1,5–2		Die Risikogruppen „intermediär-2“ und „hoch“ gelten als Hochrisiko-MDS		
Hoch	2,5–3,5				

\*= zytogenetisches Risiko: gut: normaler Karyotyp, -Y, del(5q), del(20q); intermediär: andere Aberrationen; schlecht: komplexe Aberrationen (≥ 3 Aberrationen), Veränderungen an Chromosom 7

vor allem die Folgen einer kardialen Eisenüberladung zu fürchten. Kernspintomographische Untersuchungen zeigen zwar nur bei einer Minderheit der Patienten mit MDS substanzielle kardiale Eisenablagerungen, andererseits ist jedoch denkbar, dass die chronische Präsenz von nicht-transferringebundenem Eisen (non-transferrin-bound iron, NTBI) im Plasma und dessen Teilmenge des labilen Plasmaeisens (LPI) kardiotoxische Wirkung entfaltet, bevor sich größere Eisenmengen im Myokard angesammelt haben. Nichttransferringebundenes Eisen wird insbesondere von Leber-, Herzmuskel- und Drüsenzellen rasch aufgenommen und katalysiert die intrazelluläre Bildung von Hydroxyl-Radikalen. Die Annahme einer klinisch relevanten Toxizität des nichttransferringebundenen Eisens wird durch die Beobachtung gestützt, dass Thalassämie-Patienten, die eine schwere Herzinsuffizienz entwickeln, durch intensive Eisenchelation rekompensiert werden können, bevor größere Mengen an Eisen aus dem Myokard mobilisiert sind. Hier spielt wahrscheinlich die Entfernung des toxischen freien Eisens eine wichtige Rolle. Neben der Prävention kardialer Komplikationen werden günstige Auswirkungen der Eisenchelation auf Infektanfälligkeit und transplantationsassoziierte Morbidität erwartet und eine Verzögerung der leukämischen Transformation diskutiert [57, 58].

Zahlreiche Konsensus-Empfehlungen raten zur Eisenchelation bei transfusionsabhängigen Patienten mit MDS mit günstigem Risikoprofil, denen eine jahrelange Transfusionsbehandlung bevorstehen könnte [59] und deren Serumferritin bereits über 1000 oder 1500 ng/ml liegt. Es gibt für den Beginn einer Eisenchelation jedoch keinen allgemeingültigen Schwellenwert des Serumferritins. Die Intensität der Transfusionsbehandlung, das heißt die Rate der Eisenzufuhr, sollte in jedem Fall berücksichtigt werden.

Über mehrere Jahrzehnte war die parenterale Gabe von *Deferoxamin* (Desferal<sup>®</sup>, 30–50 mg/kg/Tag; Tab. 3) die Standardtherapie der Eisenüberladung, entweder in Form subkutaner oder intravenöser Dauerinfusion oder als subkutane Bolusgabe. Daneben ist für Thalassämie-Patienten der orale Eisenchelator *Deferipron* zugelassen (Ferriprox<sup>®</sup>, dreimal 25 mg/kg/Tag), der vor allem kardiales Eisen zuverlässig mobilisiert, aber als mögliche Nebenwirkung eine lebensbedrohliche Agranulozytose auslösen kann. Seit 2006 ist in Europa der orale Eisenchelator *Deferasirox* (Exjade<sup>®</sup>; Tab. 3) zugelassen, der in mehreren klinischen Studien ausgiebig bei Patienten mit Thalassämie, aber auch bei Patienten mit MDS geprüft wurde [60–63]. Bei MDS bezieht sich die Zulassung auf Patienten, die Deferoxamin nicht vertragen oder bei denen die Gabe von Deferoxamin inadäquat ist. Mit einer Dosierung von mindestens 20 mg/kg/Tag lässt sich bei transfusionsabhängigen Patienten mit MDS im Allgemeinen eine negative Eisenbilanz erzielen. Das Medikament verursacht vor allem bei älteren Patienten häufig Diarrhöen. Ein moderater Anstieg des Serumcreatinins um etwa 20% zu Beginn der Behandlung führt im Allgemeinen nicht zu klinischen Problemen. Ähnlich wie bei Patienten mit Thalassämie ist die Behandlung der Eisenüberladung bei Patienten mit MDS ganz wesentlich dadurch erleichtert worden, dass neben der mühsamen parenteralen Deferoxamin-Therapie mit Deferasirox inzwischen ein wirksamer oral verabreichbarer Eisenchelator zur Verfügung steht.

## Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Um Transfusionen zu vermeiden, kann eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren versucht werden (siehe auch Tab. 3):

### Erythropoese-stimulierende Faktoren

Obwohl myelodysplastische Syndrome nicht auf einem Mangel an Wachstumsfaktoren beruhen, kann durch Gabe von *Erythropoetin* (z. B. Epoetin alfa [z. B. Erypo<sup>®</sup>PS]) bei etwa 30% der Patienten ein Anstieg des Hämoglobins oder eine Abnahme des Transfusionsbedarfs erreicht werden. Dazu sind hohe Dosierungen erforderlich. Rekombinantes humanes Erythropoetin wird subkutan ein- bis dreimal pro Woche in einer wöchentlichen Gesamtdosis von 30000 bis 80000 Einheiten verabreicht. Am erfolgversprechendsten ist die Behandlung, wenn der endogene Erythropoetinspiegel im Serum auf weniger als 200 U/l erhöht ist.

*Darbepoetin alfa* (Aranesp<sup>®</sup>), ein retardiert wirkendes Erythropoetin, wird ebenfalls subkutan gegeben, in Abständen von 7 bis 21 Tagen und einer Dosierung von 150 bis 300 µg pro Woche. Die Erfolgsquoten gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) [33] waren für Erythropoetin und Darbepoetin in einer Metaanalyse fast identisch (58 vs. 59%) [4].

Obwohl mehrere klinische Studien einen stärkeren erythropoetischen Effekt erkennen ließen, wenn Erythropoetin mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor; siehe unten) oder GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor) kombiniert wurde, kam eine aktuelle Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Erythropoetin-Monotherapie ähnliche Erfolge erzielt wie die Erythropoetin-Kombinationstherapie [5]. Mit hoher Dosierung (60000–80000 I.E. pro Woche) erreichte die Erythropoetin-Behandlung eine signifikant höhere Ansprechrate (erythroid response [ER]: Anstieg des Hb-Werts um mindestens 1 g/dl im Vergleich zu Studienbeginn und/oder Reduktion des Transfusionsbedarfs um mindestens 50%, jeweils mindestens 2 Monate anhaltend) (64,5%) als in onkologischer Standarddosierung in Form von Monotherapie (49%; p<0,001) oder Kombinationstherapie mit G-CSF/GM-CSF (50,6%; p=0,007). Eine gesonderte Analyse transfusionsabhängiger Patienten zeigte, dass die Erythropoetin-Monotherapie und die Kombination mit G-CSF/GM-CSF ähnliche Raten der Transfusionsfreiheit erzielten (28,8% vs. 24,8%). Bei der Behandlung von Patienten mit refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS, Tab. 1) scheint die Kombination von Erythropoetin mit G-CSF jedoch einen signifikanten Vorteil zu bieten [6, 7], da sich die beiden hämatopoetischen Wachstumsfaktoren hier offenbar synergistisch in ihrer anti-apoptischen Wirkung auf die erythropoetischen Vorläuferzellen verstärken [8].

Die skandinavische MDS-Arbeitsgruppe hat einen validierten Score als Entscheidungshilfe für den Einsatz von Erythropoetin plus G-CSF entwickelt [9]. Damit lässt sich vorhersagen, dass ein Erfolg der Behandlung (Komplettremission [CR]: Hb-Wert dauerhaft  $\geq 11,5$  g/dl; partielle Remission [PR]: Anstieg des Hb-Werts um  $> 1,5$  g/dl oder Erreichen von Transfusionsfreiheit) sehr wahrscheinlich ist, wenn der endogene Erythropoetinspiegel unter 500 U/l liegt und der Transfusionsbedarf weniger als zwei Erythrozytenkonzentrationen beträgt.

trate pro Monat beträgt. Leider erfüllen viele transfusionsabhängige Patienten diese Kriterien nicht.

Bei Patienten mit intermediärem oder gutem Score verläuft die Behandlung mit Erythropoetin plus G-CSF im Median über fast zwei Jahre erfolgreich. Das Risiko einer leukämischen Transformation ist nicht erhöht und die mediane Überlebenszeit der Patienten verlängert sich [10].

#### Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)

Es ist nicht durch randomisierte Studien gesichert, dass sich der Einsatz von G-CSF (z. B. *Filgrastim* [z. B. Neupogen®]) bei der Infektbekämpfung günstig auf die Prognose von Patienten mit MDS auswirkt. Trotzdem empfehlen verschiedene Behandlungsleitlinien die vorübergehende Gabe von G-CSF bei neutropenischen Patienten mit rezidivierenden schweren Infektionen [66–68]. Eine Prophylaxe mit G-CSF wird hingegen nicht empfohlen, unter anderem weil sich hierdurch eine Thrombozytopenie verschlechtern und damit das Blutungsrisiko erhöhen kann.

#### Thrombopoetin-Rezeptoragonisten

Wirksame Medikamente zur Stimulation der Plättchenproduktion wären sehr willkommen, um Patienten mit Thrombozytopenie und Blutungsneigung helfen zu können. Nachdem sich herausgestellt hatte, dass rekombinantes Thrombopoetin (TPO) immunogen wirkt und die Produktion neutralisierender Antikörper induziert, stand jahrelang nur Interleukin-11 für die Behandlung chemotherapieinduzierter Thrombozytopenien zur Verfügung (in den USA). Bei Patienten mit MDS erbrachte eine Phase-II-Studie keine beeindruckenden Ergebnisse (15% „major platelet response“, 13% „minor platelet response“). Derzeit erlebt die Stimulation der Megakaryopoese eine Renaissance. Bei Patienten mit Immuntrombozytopenie (ITP) konnte durch neue Thrombopoetin-Rezeptoragonisten eine erfreuliche Anhebung der Thrombozytenzahlen erreicht werden:

■ Das seit Februar 2009 zur Behandlung der Immuntrombozytopenie zugelassene *Romiplostim* (Nplate®) ist ein „Peptibody“, der aus einem IgG-Fc-Fragment sowie zwei Peptidketten mit insgesamt vier Thrombopoetin-Rezeptor-Bindungsstellen besteht, die jedoch keine Sequenzhomologie zu endogenem Thrombopoetin aufweisen und deshalb nicht immunogen wirken. Romiplostim wird wöchentlich subkutan verabreicht. Eine Phase-I/II-Studie bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS (Definition siehe Tab. 2) inkludierte 44 Patienten in vier Kohorten, denen Romiplostim wöchentlich in Dosierungen von 300, 700, 1000 oder 1500 µg gegeben wurde [11]. Die mediane Thrombozytenzahl stieg während der Studie signifikant, bei 46% der Patienten war unter fortgesetzter Behandlung ein anhaltender Erfolg zu verzeichnen. Für nachfolgende Studien wurde eine Dosierung von 700 µg pro Woche gewählt. In einer Extensionsphase der oben genannten Studie wurden 28 Patienten, deren Thrombozytenzahl noch unter 50000/µl lag, mit ansteigender Dosierung weiterbehandelt. Ab der vierten Woche lag die mediane Thrombozytenzahl über 50000/µl. Die mittlere Dauer des Therapieerfolgs betrug 30 Wochen [12]. Romiplostim ist offenbar auch eine nützliche Begleitmedikation für Patienten mit MDS, die mit Azacitidin [13],

Decitabin [14] oder Lenalidomid [15] behandelt werden und wegen dieser Therapie eine vorübergehende Verschlechterungen ihrer Thrombozytenzahlen befürchten müssen.

■ *Eltrombopag* (Promacta®, in Deutschland nicht zugelassen) ist ein kleines Molekül, das ebenfalls als Thrombopoetin-Rezeptoragonist wirkt. Das Präparat ist oral einzunehmen (Tab. 3). Derzeit werden klinische Studien mit *Eltrombopag* bei Patienten mit Hochrisiko-MDS (Definition siehe Tab. 2) durchgeführt.

Beide Thrombopoetin-Rezeptoragonisten sind für die Behandlung von Patienten mit MDS derzeit nicht zugelassen.

### Immunsuppressive Therapie

Der Einsatz immunsuppressiver Behandlungen beruht auf der Annahme, dass das Immunsystem durch Angriff auf die pathologischen hämatopoetischen Zellen erheblich zur Knochenmarkinsuffizienz bei MDS beitragen kann. Mit *Antithymozytenglobulin* (ATG, Tab. 3) und *Ciclosporin* (z. B. Sandimmun®, Tab. 3) lassen sich die Blutzellzahlen bei etwa einem Drittel der Patienten anheben. Die Therapie geht zu Beginn häufig mit hohem Fieber und Schüttelfrost einher; der Erfolg kann mehrere Monate auf sich warten lassen. Es ist noch nicht eindeutig geklärt, ob sich durch Behandlung mit Antithymozytenglobulin eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreichen lässt. Schwierig ist die Vorhersage, welche Patienten auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Mögliche prädiktive Faktoren sind Hypoplasie des Knochenmarks, relativ junges Alter des Patienten, relativ kurz bestehende Transfusionsbedürftigkeit und der HLA-DR15-Immunphänotyp. Manche Patienten profitieren langfristig von einer Behandlung mit Antithymozytenglobulin.

Eine interessante Alternative scheint die immunsuppressive Behandlung mit dem monoklonalen Anti-CD52-Antikörper *Alemtuzumab* (MabCampath®) zu sein, mit dem nach einer im Jahr 2009 publizierten Studie hohe Ansprechraten erzielt wurden (15 von 16 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS und 2 von 5 Patienten mit Hochrisiko-MDS waren nach 3 Monaten nach *Alemtuzumab*-Gabe transfusionsunabhängig; 5 von 7 Patienten erreichten eine zytogenetische Remission) [16].

### Immunmodulatorische Therapie

Eine weitere Therapieoption ist der Einsatz immunomodulatorischer Substanzen:

Mit *Thalidomid* (Thalidomide Celgene; Tab. 3), dessen genauer Wirkungsmechanismus bei MDS nicht bekannt ist, ließen sich bei relativ hoch dosierter Behandlung (400 mg/Tag) nach den IWG-Kriterien [33] Erfolgsquoten von bis zu 56% erzielen [17], in den meisten Studien betrug die Ansprechrate bei schwächerer Dosierung (50–100 mg/Tag) 20 bis 35%. Die Therapie war bei Niedrigrisiko-MDS erfolgreicher als bei Hochrisiko-MDS und verbesserte eher die Erythropoese als die Megakaryopoese. Bei einigen MDS-Patienten wurden sogar zytogenetische Remissionen erreicht [18]. Wegen erheblicher Nebenwirkungen, insbesondere in Form von Fatigue und peripherer Neuropathie, hat sich

Tab. 3. Therapieoptionen bei myelodysplastischem Syndrom (MDS)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Handelsname)	Dosierungsempfehlung	Anmerkung
Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	Epoetin alfa (z. B. Erypo®FS)	30 000–80 000 I.E./Woche s. c. (in drei Einzeldosen)	
	Darbepoetin alfa (Aranesp®)	150–300 µg/Woche s. c. alle 7–21 Tage	
	Filgrastim (z. B. Neupogen®)	75–300 µg 3 ×/Woche s. c.	In Kombination mit Erythropoetin; Filgrastim ist in Deutschland derzeit nicht zur Therapie bei MDS zugelassen
	Romiplostim (Nplate®)	700 µg/Woche s. c.	In Deutschland derzeit nicht zur Therapie bei MDS zugelassen; Einsatz in klinischen Studien
	Eltrombopag (Promacta®)	Initial 50 mg/d p. o.; Anpassung auf 30–75 mg/d, um die Thrombozytenzahl > 50 000/µl zu halten	In Deutschland nicht zugelassen; Einsatz in klinischen Studien
Eisenchelatoren	Deferoxamin (Desferal®)	30–50 mg/kg/d s. c. oder i. v. als Dauerinfusion oder s. c. als Bolusgabe	
	Deferasirox (Exjade®)	Mindestens 20 mg/kg/d p. o.	
Immunsuppressiva	Antithymozytenglobulin (ATG, z. B. Thymoglobuline®)	3,75 mg/kg/d i. v. über 5 Tage	
	Ciclosporin (z. B. Sandimmun®)	Initial adaptiert an einen Plasmaspiegel von etwa 150–200 µg/l, als Erhaltungstherapie in niedrigerer Dosierung	
	Alemtuzumab (MabCampath®)	Z. B. 10 mg/d i. v. für 10 Tage [16]	Einsatz in klinischen Studien
Immunmodulatoren	Lenalidomid (Revlimid®)	10 mg/d p. o. kontinuierlich oder Tag 1–21	In Deutschland derzeit nicht zur Therapie bei MDS zugelassen; Einsatz in klinischen Studien
	Thalidomid (Thalidomide Celgene)	Zwischen 50 und 400 mg/d p. o.	Hat sich wegen erheblicher Nebenwirkungen (v. a. Fatigue, periphere Neuropathie) bei MDS nicht durchgesetzt
Chemotherapeutika	Melphalan (z. B. Alkeran®)	2 mg/d p. o.	Niedrigdosierte Chemotherapie
	Cytarabin (z. B. Alexan®)	Z. B. 20 mg/m <sup>2</sup> /d über 14 Tage alle 28 Tage oder 100–200 mg/m <sup>2</sup> /d kontinuierlich i. v. über 7 Tage	Niedrigdosierte Chemotherapie Intensive Chemotherapie; in weltweit gebräuchlichen „7 + 3-Schemata“ in Kombination mit Daunorubicin 45–60 mg/m <sup>2</sup> /d i. v. oder Idarubicin 9–12 mg/m <sup>2</sup> /d i. v. oder Mitoxantron 8–12 mg/m <sup>2</sup> /d i. v., jeweils über 3 Tage
Epigenetisch wirksame Therapeutika	Azacitidin (Vidaza®)	Standarddosierung: 75 mg/m <sup>2</sup> /Tag s. c. oder i. v. über 7 Tage alle 4 Wochen (AZA-7)	
	Decitabin (Dacogen™)		In Deutschland nicht zugelassen
	Valproinsäure (z. B. Orfiril®)	Ziel-Serumspiegel: 50–100 ng/ml	In Deutschland derzeit nicht zur Therapie bei MDS zugelassen; Einsatz in klinischen Studien

die Thalidomid-Behandlung bei MDS jedoch nicht durchgesetzt.

Eine besser verträgliche Alternative ist *Lenalidomid* (Revlimid®; Tab. 3), das sich in seiner Molekülstruktur nur minimal von Thalidomid unterscheidet, aber dessen Neurotoxizität weitgehend verloren hat. Lenalidomid ist im Dezember 2006 in den USA zur Behandlung von Patienten mit MDS zugelassen worden, deren Knochenmarkzellen eine Deletion des langen Arms von Chromosom 5 (del(5q)) aufweisen. In einer großen klinischen Studie, in der Lenalidomid (10 mg/Tag p. o.) kontinuierlich oder mit einwöchigen Pausen nach 3-wöchigen Therapiezyklen gegeben wurde, konnte bei zwei Drittel der Patienten mit 5q-Deletion die Transfusionsbedürftigkeit behoben werden. Es wurden eindrucksvolle Verbesserungen der Hb-Konzentrationen erzielt (medianer Anstieg: 5,4 g/dl). Der Therapieerfolg war nach etwa einem Monat erkennbar und hielt

durchschnittlich etwa zwei Jahre an [19]. Zytogenetische Remissionen wurden in vergleichbarer Häufigkeit bei Patienten mit isolierter 5q-Deletion, Patienten mit einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie und Patienten mit komplex verändertem Karyotyp (inklusive del(5q)) beobachtet. Die Erfolgchancen sinken jedoch deutlich, sobald der Blastenanteil im Knochenmark erhöht ist. Patienten, die eine komplette Remission erzielen, können auch nach Absetzen von Lenalidomid noch lange von der Behandlung profitieren [20].

Lenalidomid ist auch bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS ohne 5q-Deletion getestet worden [21]. Transfusionsfreiheit konnte unabhängig vom Karyotyp erzielt werden, jedoch nur halb so häufig wie bei Patienten mit 5q-Deletion. Die mediane Dauer der Transfusionsfreiheit betrug weniger als ein Jahr. Verbesserungen der Erythropoese wurden bei 43% der Patienten dokumentiert. Mit Lenalidomid besteht

somit auch bei Patienten ohne 5q-Deletion die Chance, für eine gewisse Zeit eine klinisch relevante Besserung zu erreichen.

Häufigste Nebenwirkung von Lenalidomid sind Neutropenien und Thrombozytopenien, die sehr ausgeprägt sein können und eine Absenkung der Lenalidomid-Dosis oder eine Therapieunterbrechung erforderlich machen [22]. Sie treten bei Patienten ohne 5q-Deletion seltener auf als bei Vorliegen der Deletion. Eine retrospektive Analyse ergab, dass Patienten, die zu Beginn der Therapie einen Rückgang der Thrombozytenzahlen um mehr als 50% erlebten, eine signifikant höhere Chance hatten, später transfusionsunabhängig zu werden, als solche mit stabilen oder nur gering rückläufigen Thrombozytenzahlen (70 vs. 42%,  $p=0,01$ ). Ähnliches galt für Patienten, die vorübergehend einen Rückgang der Granulozytenzahl um mehr als 75% erlitten (82 vs. 51%,  $p=0,02$ ) [23]. Dies spricht dafür, dass der Therapieerfolg bei Patienten mit 5q-Deletion zumindest teilweise auf einer zytotoxischen Wirkung von Lenalidomid auf den 5q-Klon beruht.

Obwohl Lenalidomid einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung myelodysplastischer Syndrome darstellt, ist es von der zuständigen europäischen Behörde (EMA) für diese Indikation noch nicht zugelassen worden. Der Grund hierfür ist, dass im Rahmen einer klinischen Studie mit Lenalidomid einige Patienten in der verlängerten Nachbeobachtungsphase eine leukämische Transformation entwickelten. Die Beunruhigung, die daraufhin entstand, erscheint unnötig, wenn man berücksichtigt, dass bei Patienten mit 5q-Deletion der spontane Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) nichts Außergewöhnliches ist. Eine aktuelle Analyse des Düsseldorfer MDS-Registers in Zusammenarbeit mit mehreren Registern in anderen Ländern konnte zeigen, dass die Häufigkeit der Transformation in eine akute myeloische Leukämie bei Patienten mit 5q-Deletion ohne Lenalidomid-Behandlung etwa 15% beträgt [24]. Bei Patienten, die unter Lenalidomid keine zytogenetische Remission oder anhaltende erythropoetische Besserung erzielen, ist die Rate des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie allerdings deutlich höher [25]. Anscheinend decouviert sich mit Versagen der Lenalidomid-Behandlung eine Knochenmarkserkrankung, die zwar eine 5q-Deletion aufweist, aber trotzdem einen ungünstigen biologischen Charakter hat. Dieser beruht wahrscheinlich auf zusätzlichen, noch unbekanntem molekulargenetischen Aberrationen.

## Chemotherapie

### Niedrig dosierte Chemotherapie

Eine niedrig dosierte Chemotherapie mit *Cytarabin* (AraC; z. B. Alexan<sup>®</sup>, Tab. 3) ist mit minimaler Organtoxizität, aber substanzieller Myelotoxizität verbunden. Manchmal gelingt es, eine komplette Remission zu erreichen, ein signifikanter Überlebensvorteil dieser Behandlung ist aber nicht gesichert. In der großen randomisierten Studie AZA-001 (siehe unten) war Cytarabin in niedriger Dosierung bei Patienten mit Hochrisiko-MDS einer epigenetischen Behandlung mit *Azacitidin* deutlich unterlegen, nicht nur bezüglich der Häufigkeit des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie, sondern auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens [26].

Niedrig dosiertes *Melphalan* (z. B. Alkeran<sup>®</sup>, Tab. 3) wird ebenfalls gut vertragen, lässt aber am ehesten bei Patienten mit hypozellulärem MDS eine gewisse Wirksamkeit erwarten. Beispielsweise erreichten in einer Studie von Denzlinger et al. 7 von 21 Patienten eine Komplettremission ( $Hb > 12$  g/dl, Thrombozyten  $> 100\,000/\mu\text{l}$ , Granulozyten  $> 1\,500/\mu\text{l}$ ) [27]. Nach unserer Erfahrung erkaufte man sich eine zeitweilige Besserung der Blutzellzahlen jedoch mit einer erhöhten Rate leukämischer Transformationen.

### Intensive Chemotherapie

Die Remissionsraten, die bei MDS mit Hilfe intensiver Chemotherapie (Tab. 3) erzielt werden können, liegen niedriger als bei akuter myeloischer Leukämie. Eine Langzeitremission ist in weniger als 20% der Fälle zu erwarten. Eine intensive Chemotherapie kann bei Patienten erwogen werden, bei denen eine baldige leukämische Transformation wahrscheinlich ist. Es sollten jedoch nur Patienten in Betracht gezogen werden, die keine schweren Begleiterkrankungen oder komplexen Chromosomenaberrationen aufweisen. Da ältere Patienten (über 60 Jahre) mit Hochrisiko-MDS oder akuter myeloischer Leukämie, deren Karyotyp komplex verändert ist, kaum Aussichten auf eine komplette Remission haben und im Falle einer Remission häufig ein Frührezidiv erleiden, sollte man ihnen die wenig Erfolg versprechende intensive Chemotherapie möglichst ersparen [28]. Bei jüngeren Patienten mit günstigerem Karyotyp bestehen bessere Chancen, eine komplette Remission zu erreichen und damit eventuell die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation zu schaffen.

### Epigenetische Therapie

Wenn intensive Chemotherapie nicht ratsam erscheint, kann insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS eine epigenetische Therapie versucht werden. Epigenetik beschreibt Veränderungen der DNS und des Kernchromatins, die bei der Zellteilung repliziert und somit vererbt werden, aber im Gegensatz zu Deletionen oder Punktmutationen nicht irreversibel sind [29]. Epigenetische Veränderungen spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression. Sie beruhen vor allem auf zwei Mechanismen, nämlich DNS-Methylierung, die sich besonders in der Promotorregion von Genen abspielt, sowie Histon-Modifikationen. Histone sind Proteine, um die der DNS-Faden im Zellkern gewunden ist. Das N-terminale Ende eines Histons kann von Enzymen modifiziert werden, und zwar durch Acetylierung, Phosphorylierung, Sumoylierung (SUMO: small ubiquitin-like modifier) und Ubiquitinierung. Histon-Modifikationen verändern im Zusammenspiel mit der DNS-Methylierung die lokale Chromatinstruktur und beeinflussen dadurch die Genexpression. Offenes, lockeres Chromatin ist der Genexpression förderlich, da es Transkriptionsfaktoren den Zugang zu ihren Zielgenen erlaubt, während kondensiertes Chromatin die Transkription blockiert.

Aberrante DNS-Methylierung ist besonders häufig bei fortgeschrittenen myelodysplastischen Syndromen zu finden (häufiger als chromosomale Veränderungen) und dürfte deshalb bei der Entwicklung vom MDS zur akuten myelo-

ischen Leukämie beteiligt sein [30]. Demgegenüber sind Histon-Modifikationen bei MDS noch wenig erforscht. Obgleich die Gene, deren epigenetische Stummschaltung zur Pathogenese der MDS beiträgt, noch nicht identifiziert sind, wird in der Klinik bereits versucht, pathologische Chromatinkondensierung rückgängig zu machen. Zu diesem Zweck können Inhibitoren der Histondeacetylase (HDAC) und/oder Inhibitoren der DNS-Methyltransferasen (DMT) eingesetzt werden. Diese sogenannte Re-Expressions-Strategie wird derzeit bei der Behandlung myelodysplastischer Syndrome intensiv verfolgt, in der Hoffnung, durch verbesserte Genexpression eine verbesserte Ausreifung der kranken Knochenmarkzellen und somit eine effektivere Hämatopoese zu bewirken.

### DNS-Methyltransferase-Inhibitoren

Zur Inhibierung der DNS-Methylierung dienen die Cytidin-Analoga *Azacitidin* (Vidaza®) und *Decitabin* (Dacogen™, in Deutschland nicht zugelassen), die bei der DNS-Replikation als „falsche Nukleotide“ eingebaut werden und eine irreversible Bindung der DNS-Methyltransferase verursachen. Dies führt über mehrere Zellzyklen zur erwünschten DNS-Hypomethylierung.

#### Azacitidin

Eine von Silverman geleitete und 2002 veröffentlichte klinische Studie mit dem DNS-Methyltransferase-Inhibitor Azacitidin erbrachte erstmalig den Nachweis, dass diese epigenetische Behandlung die leukämische Transformation bei MDS-Patienten signifikant verzögert [31]. Das Resultat wurde kürzlich durch die prospektive multizentrische Studie AZA-001 bestätigt, bei der subkutan verabreichtes Azacitidin randomisiert mit konventioneller Therapie verglichen wurde [26]. Die konventionelle Therapie erlaubte folgende drei Alternativen: rein supportive Behandlung (best supportive care, BSC), die Gabe von niedrig dosiertem Cytarabin oder eine intensive Induktionschemotherapie. Die Patienten der beiden Chemotherapie-Gruppen erhielten als Basistherapie ebenfalls die bestmögliche supportive Behandlung. In die Studie wurden MDS-Patienten aufgenommen, die ein ungünstiges Risikoprofil aufwiesen („intermediär-2“ oder „hoch“, Tab. 2). Es zeigte sich, dass Azacitidin im Vergleich mit den konventionellen Behandlungen die mediane Überlebenszeit von 15 Monaten auf etwa zwei Jahre verlängerte und die 2-Jahres-Überlebensrate von 26% auf 51% steigerte. Neben einer verzögerten leukämischen Transformation bewirkte Azacitidin auch eine häufigere Transfusionsfreiheit sowie eine Reduktion der Häufigkeit von Infektionen, die intravenöse Antibiotika erforderten. Die Behandlung mit Azacitidin wurde von den meist älteren Patienten im Allgemeinen gut vertragen. Der genannte Überlebensvorteil war das Ergebnis einer Therapie, die sich in der klinischen Studie über eine mediane Anzahl von neun Zyklen erstreckte. Nach sechs Behandlungszyklen hatten 81% der Responder (HI [hämatologische Besserung], PR oder CR nach IWG-Kriterien [33]) ihr erstes Ansprechen erreicht, nach neun Zyklen waren es 90%. Der initiale Therapieerfolg verbesserte sich später noch bei etwa 40% der Patienten (bestes Ergebnis nach einem Median von weiteren vier Zyklen) [32]. Diese Art der epigenetischen

Behandlung erfordert also viel Geduld und sollte bei allen Patienten langfristig fortgeführt werden, solange keine eindeutige Krankheitsprogression zu erkennen ist. Interessanterweise hing der Überlebensvorteil nicht davon ab, dass die Patienten eine komplette Remission erreichten. Auch das Erreichen einer hämatologischen Besserung (gemäß IWG-Kriterien [33]) war mit einem klaren Überlebensvorteil verbunden [34].

Die Standarddosierung für Azacitidin, die sowohl in der Studie von Silverman et al. [31] als auch in der großen Bestätigungsstudie AZA-001 [26] verwendet wurde, beträgt 75 mg/m<sup>2</sup>/Tag, subkutan oder intravenös, an sieben aufeinanderfolgenden Tagen, alle vier Wochen (AZA-7; Tab. 3). Da dieses Therapieschema wegen des „Wochenendproblems“ nicht sehr beliebt ist, sind auch andere Protokolle zum Einsatz gekommen, beispielsweise mit Wochenendpause (AZA-5-2) oder Verkürzung auf fünf Tage (AZA-5). Eine kürzlich publizierte randomisierte Phase-II-Studie erzielte mit den genannten alternativen Dosierungen ähnlich gute hämatologische Besserungen wie die AZA-001-Studie [35]. Allerdings sind die alternativen Dosierungen nicht im direkten Vergleich mit dem 7-Tages-Standardschema getestet worden. Außerdem hatten 63% der Patienten in dieser Studie ein Niedrigrisiko-MDS, während die AZA-001-Studie nur Patienten mit Hochrisiko-MDS inkludierte. Die Patientenzahl in der Studie von Lyons et al. [35] war nicht groß genug, um statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Transformation in eine akute myeloische Leukämie feststellen zu können. Es lässt sich daher nicht sagen, ob die um etwa 30% reduzierte Gesamtdosis des AZA-5-Schemas bei Patienten mit Hochrisiko-MDS mit verminderter Wirkung verbunden ist. In einer italienischen Studie mit Azacitidin bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie war die AZA-7-Standarddosierung wirksamer als eine feste Dosierung mit 100 mg (1 Ampulle) pro Tag [36]. Insgesamt kann also zumindest bei MDS-Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eine Behandlung mit reduzierter Dosis noch nicht empfohlen werden. Zur Vermeidung von Übelkeit sollte vor der Gabe von Azacitidin prophylaktisch ein Antiemetikum verabreicht werden. Als wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind jedoch sinkende Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zu beachten. Eine vorbestehende Leukozytopenie oder Thrombozytopenie sollte zu Beginn der Behandlung nicht zur Dosisreduktion von Azacitidin führen. Später können prolongierte Phasen der Knochenmarksuppression aber eine Dosisminderung oder Unterbrechung der Therapie erzwingen. In dieser Situation sollte möglichst durch Knochenmarkpunktion geklärt werden, ob die Zytopenie Ausdruck einer therapiebedingten Hypoplasie der Hämatopoese oder Folge einer Krankheitsprogression mit Blastenvermehrung ist.

Eine weitere Nebenwirkung der subkutanen Verabreichung von Azacitidin sind Entzündungen an der Injektionsstelle. Die subkutane Gabe wird im Allgemeinen empfohlen, da Azacitidin seine Wirksamkeit in den meisten klinischen Studien mit dieser Form der Verabreichung unter Beweis gestellt hat. Das Medikament kann aber auch intravenös gegeben werden. In einer der ersten klinischen Studien war Azacitidin bei kontinuierlicher i. v. Infusion (75 mg/m<sup>2</sup>/Tag

über 7 Tage alle 4 Wochen) bei Patienten mit RAEB (refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss, Tab. 1) und RAEB-T (RAEB in Transformation; Vorstufe der akuten myeloischen Leukämie) erfolgreich [37]. In den USA ist Azacitidin auch für die intravenöse Gabe zugelassen. Dabei wird eine Infusionszeit von 10 bis 40 Minuten empfohlen. Die Azacitidin-Behandlung könnte sich mit einer oralen Darreichungsform wesentlich bequemer gestalten. Orales Azacitidin wird derzeit klinisch geprüft und scheint trotz geringerer Bioverfügbarkeit und geringerer DNS-Hypomethylierung ähnliche klinische Ansprechraten wie bei subkutaner Gabe zu erzielen [38].

#### Decitabin

Ein weiterer DNS-Methyltransferase-Inhibitor ist Decitabin (5-Aza-2'-Deoxycytidin) (Tab. 3), das Azacitidin strukturell sehr ähnlich ist. Vorläufige Studienergebnisse zu Decitabin wurden bereits zwei Jahre vor der oben genannten Studie von Silverman et al. veröffentlicht [39]. Die Gesamtansprechraten betrug etwa 50%. Patienten mit ungünstigem Risikoprofil profitierten besonders gut von der Behandlung, vor allem solche, die prognostisch ungünstige chromosomale Aberrationen wie Monosomie 7 oder del(7q) aufwiesen. Ähnlich wie Azacitidin war auch Decitabin in der Lage, zytogenetische Remissionen zu induzieren. Durchschnittlich 3,2 Behandlungszyklen vergingen bis zum Erreichen des besten Therapieerfolgs. Kantarjian et al. verglichen in einer Phase-III-Studie Decitabin mit bester Supportivtherapie und stellten fest, dass Decitabin die Entwicklung einer leukämischen Transformation signifikant verzögerte, vor allem bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil [40]. Mit Decitabin behandelte Patienten wurden retrospektiv auch mit historischen Kontrollen verglichen, die eine intensive Chemotherapie erhalten hatten. Die beiden Kollektive, die hinsichtlich Alter, Karyotyp und Risikoabschätzung gemäß IPSS (International Prognostic Scoring System, Tab. 2) vergleichbar waren, zeigten einen statistisch hochsignifikanten Überlebensvorteil zugunsten der epigenetisch behandelten Patienten [41]. Auch eine Studie zur ambulanten Decitabin-Behandlung erbrachte ermutigende Resultate [42]. Deshalb ist es überraschend, dass eine im Jahr 2002 von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) initiierte randomisierte klinische Studie, deren präliminäre Ergebnisse 2008 vorgestellt wurden, keinen Überlebensvorteil für Decitabin dokumentieren konnte. Es handelte sich um eine multizentrische Phase-III-Studie, die beste Supportivbehandlung allein und in Kombination mit Decitabin verglich [43]. Es wurden 233 Patienten inkludiert, die über 60 Jahre alt waren, meist den Risikokategorien „intermediär-2“ oder „hoch“ angehörten und einen medullären Blastenanteil zwischen 11 % und 30 % aufwiesen. Obwohl die Ansprechraten (13 % CR, 6 % PR, 15 % HI) ähnlich ausfielen wie in anderen klinischen Studien mit Decitabin und das progressionsfreie Überleben signifikant besser war als mit bester Supportivbehandlung allein (6,6 vs. 3 Monate), ergab sich kein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (Median 10,2 vs. 8,5 Monate). Mögliche Gründe hierfür sind eine kürzere Anwendung von Decitabin (6 Monate im Vergleich zu 9 Monaten Azacitidin in der AZA-001-Studie), Unterschiede in der Weiterbehand-

lung nach Krankheitsprogression sowie ein kürzeres Intervall zwischen Diagnosestellung und Behandlungsbeginn, was zur Inklusion von Hochrisikopatienten geführt haben könnte, die wegen rascher Progression nicht in die AZA-001-Studie aufgenommen worden wären. Während Decitabin in den USA schon im Jahr 2006 zugelassen wurde, erscheint die Zulassung in Europa weiterhin unsicher.

#### Vergleich Azacitidin/Decitabin

Auch wenn die metaanalytische Bewertung bislang vorliegender Überlebensdaten zugunsten von Azacitidin ausfällt [44, 45], können sich wahrscheinlich viele Hämatologen der Meinung anschließen, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilbar ist, ob eine der beiden demethylierenden Substanzen eindeutig überlegen ist. Zurzeit werden Pläne geschmiedet, Decitabin und Azacitidin in jeweils optimaler Dosierung im Rahmen einer EORTC-Studie direkt miteinander zu vergleichen. Decitabin und Azacitidin unterscheiden sich zwar kaum in ihrer Struktur, sind jedoch hinsichtlich ihrer Wirkung nicht identisch. Beispielsweise wird Decitabin selektiv in DNS inkorporiert, während der größte Teil des verabreichten Azacitidins in RNS eingebaut wird (nur etwa 15 % stehen nach Umwandlung in Decitabin für den Einbau in DNS zur Verfügung). Die DNS-Methyltransferase-Inhibitoren Azacitidin, Decitabin und Zebularin (4-Desaminocytidin) zeigten unterschiedliche Auswirkungen auf die Genexpression von Leukämiezellen bei akuter myeloischer Leukämie [46]. Solche Unterschiede in der Pharmakologie der Substanzen könnten dazu beigetragen haben, dass die Ergebnisse klinischer Studien teilweise divergieren. Borthakur et al. berichteten über 14 Patienten mit MDS, die entweder nicht auf Azacitidin angesprochen oder die Substanz nicht vertragen hatten und anschließend mit Decitabin behandelt wurden [47]. Durch die Therapieumstellung erreichten drei Patienten eine komplette Remission und ein Patient eine hämatologische Besserung (Gesamtansprechraten 28 %). Möller et al. berichteten über einen älteren Patienten mit Hochrisiko-MDS, dessen Therapie wegen Krankheitsprogression mehrfach umgestellt wurde und der jeweils auf eine Behandlung mit Tipifarnib, Azacitidin und Decitabin ansprach [48]. Anscheinend darf man nicht von einer Kreuzresistenz zwischen Azacitidin und Decitabin ausgehen. Bei der vorläufigen Beurteilung der DNS-Methyltransferase-Inhibitoren muss außerdem berücksichtigt werden, dass ihre Wirkung sich nicht auf Effekte einer verbesserten Genexpression beschränkt, sondern dass, teilweise unabhängig von der DNS-Hypomethylierung, verschiedene Apoptoseauslösende Mechanismen beteiligt sind [49].

#### Histondeacetylase-(HDAC-)Inhibitoren

Da Histon-Deacetylierung und DNS-Hypermethylierung bei der Stummschaltung von Genen kooperieren, liegt es nahe, im Rahmen der Re-Expressionsstrategie beide Mechanismen zu inhibieren. Mehrere Histondeacetylase-Inhibitoren befinden sich bei MDS in klinischer Prüfung, beispielsweise Vorinostat (Suberoylanilid-Hydroxamsäure, SAHA), Entinostat (MS-275 oder SNDX-275) und Panobinostat (LBH 589). Weiterhin ist hier die Valproinsäure (VPA, z.B. Orfiril®; Tab. 3) zu nennen, die schon seit Jahrzehnten als Antiepileptikum verwendet wird und erst vor wenigen Jahren auch als

Histondeacetylase-Inhibitor identifiziert wurde. Klinische Besserungen gemäß IWG-Kriterien [33] erreichten unter Behandlung mit Valproinsäure bis zu 50% der MDS-Patienten mit normalem medullärem Blastenanteil, es wurden aber auch Erfolge bei Patienten mit erhöhtem Blastenanteil erzielt [50]. Bei Betrachtung aller MDS-Typen beobachteten wir eine durchschnittliche Ansprechrate von etwa 30%, was sich mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen deckt [51]. Valproinsäure sollte bei der MDS-Behandlung ähnlich dosiert werden wie bei der antiepileptischen Therapie, das heißt, es sind Serumspiegel zwischen 50 und 100 ng/ml anzustreben. Histondeacetylase-Inhibitoren unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf verschiedene Klassen von Histon-Deacetylasen, wobei noch nicht klar ist, ob eher ein spezifisches oder eher ein breites Wirkungsspektrum vorteilhaft ist. Neben ihrem epigenetischen Effekt haben Histondeacetylase-Inhibitoren noch andere Auswirkungen auf die Zellphysiologie, beispielsweise Induktion reaktiver Sauerstoffspezies, Hemmung von Chaperonen, Beeinflussung der Apoptose-Signalwege und Veränderungen von NFκB (nukleärer Transkriptionsfaktor kappaB). Da sich mit Histondeacetylase-Inhibitoren als Monotherapie anscheinend nur mäßige Erfolge bei MDS-Patienten erzielen lassen, werden diese Substanzen auch in Kombination mit DNS-Methyltransferase-Inhibitoren geprüft [52]. Wir kombinierten Valproinsäure mit Azacitidin bei 24 MDS-Patienten, die eine sehr ungünstige Risikokonstellation aufwiesen, zum Beispiel erfolglose Vorbehandlung mit intensiver Chemotherapie in sieben Fällen. Die Gesamtansprechrate betrug 33% [53]. Diese und andere klinische Studien zeigen, dass die Kombination eines HDAC-Inhibitors mit einem DNS-Methyltransferase-Inhibitor manchmal einen rascheren klinischen Erfolg erzielt, als dies mit Monotherapie zu erwarten wäre, dass dieser Ansatz aber eine langfristige Behandlung nicht überflüssig macht. Wie bei

der Monotherapie gilt, dass Patienten, die zumindest eine Krankheitsstabilisierung erreichen, so lange wie möglich weiterbehandelt werden sollten [51]. In Deutschland wurden kürzlich zwei klinische Studien zur HDAC-Behandlung bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS gestartet. Eine Studie untersucht Panobinostat ± Erythropoetin (Studienleitung in Dresden), eine andere multizentrische Studie kombiniert Valproinsäure mit Lenalidomid (Studienleitung in Düsseldorf). Zu betonen ist, dass HDAC-Inhibitoren in Europa bislang weder als Monotherapie noch im Rahmen von Kombinationstherapien für die Behandlung von Patienten mit MDS zugelassen sind.

### MDS-Therapiealgorithmus

In unserem Zentrum orientiert sich die Behandlung von Patienten mit MDS an folgendem Therapiealgorithmus (Abb. 1):

- Alle Patienten, die unter Anämiesymptomen leiden, sollten ausreichend transfundiert werden, um eine befriedigende Lebensqualität zu erreichen. Bei transfusionsabhängigen Patienten der Risikogruppen „niedrig“ und „intermediär-1“ ist häufig eine Eisenchelation sinnvoll.
- Eine zytogenetische Untersuchung ist wichtig, um Patienten mit 5q-Deletion zu identifizieren, die – zunächst noch im Rahmen von klinischen Studien – mit Lenalidomid behandelt werden sollten.
- Patienten, deren endogener Erythropoetinspiegel <500 U/l liegt, können von einem Behandlungsversuch mit Erythropoetin ± G-CSF profitieren, solche mit einem Erythropoetinspiegel >500 U/l sollten für eine immunsuppressive Behandlung, einen Therapieversuch mit Valproinsäure oder die Teilnahme an einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden.

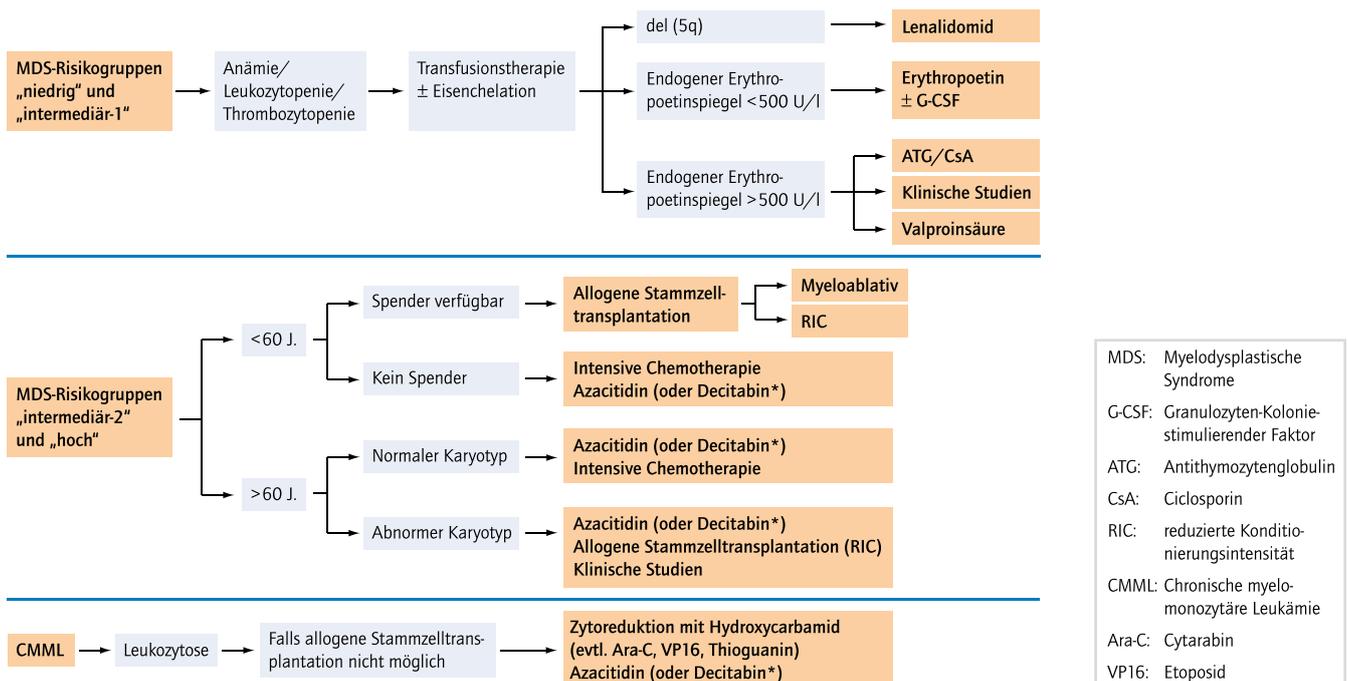


Abb. 1. Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) bzw. chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML)

\* in Deutschland nicht zugelassen

MDS:	Myelodysplastische Syndrome
G-CSF:	Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor
ATG:	Antithyozytenglobulin
CsA:	Ciclosporin
RIC:	reduzierte Konditionierungsintensität
CMML:	Chronische myelomonozytäre Leukämie
Ara-C:	Cytarabin
VP16:	Etoposid

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- Bei Patienten der Risikogruppen „intermediär-2“ und „hoch“ sollte, wenn Alter und Allgemeinzustand es erlauben, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden. Es ist zu beachten, dass die Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (RIC) zwar weniger toxisch, aber mit einem höheren Rezidivrisiko behaftet ist.
- Falls der Patient kein geeigneter Transplantationskandidat ist oder kein Spender zu finden ist, kann eine intensive Chemotherapie erwogen werden. Allerdings dürfte in den meisten Fällen eine epigenetische Behandlung mit Azacitidin vorzuziehen sein.
- Bei komplex verändertem Karyotyp oder Veränderungen des Chromosoms 7 ist wegen schlechter Erfolgsaussichten eine intensive Chemotherapie nicht ratsam. Hier ist eindeutig eine allogene Stammzelltransplantation oder die epigenetische Behandlung mit Azacitidin zu bevorzugen.
- Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist in unserem Therapiealgorithmus weiterhin enthalten, obwohl sie gemäß WHO-Klassifikation (Tab. 1) nicht mehr zu den MDS gezählt, sondern dem neuen Kapitel „myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasmen“ zugeordnet wird. Falls eine behandlungsbedürftige Leukozytose vorliegt und eine allogene Stammzelltransplantation nicht möglich ist, sollte eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbamid oder anderen Zytostatika erfolgen. Eine weitere Option ist auch hier die epigenetische Behandlung, da mit demethylierenden Substanzen bei der CMML Ansprechraten von etwa 50% erreicht wurden.

### Pharmacotherapy of myelodysplastic syndromes

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal bone marrow disorders arising from a pluripotent hematopoietic stem cell. At the stem cell level, the dominant MDS clone has an abnormal growth advantage that leads to displacement of normal hematopoiesis. The progeny of MDS stem cells, though, are characterized by various degrees of disturbed maturation, dysplastic morphology, functional defects, and increased rate of apoptosis, causing ineffective hematopoiesis. Therefore, patients suffer from anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. About 15% of MDS patients develop acute myeloid leukemia. Chromosomal aberrations, point mutations, haploinsufficiency, epigenetic changes, and altered responses to cytokines, the immune system and bone marrow stroma contribute to the MDS disease phenotype, but the initiating mutation or molecular pathway is unknown.

Up to now, myelodysplastic syndromes cannot be cured with drugs. Allogeneic stem cell transplantation is the only therapeutic option that is potentially curative. However, due to advanced age and comorbidities, most MDS patients are not eligible for allogeneic SCT. In the past, treatment of MDS was generally restricted to best supportive care, including erythrocyte and platelet transfusions and antibiotic treatment of infections. Meanwhile, several substances have been shown to be capable of improving hematopoiesis in a proportion of MDS patients. One of these drugs has also been proven to significantly delay leukemic transformation and to double the 2-year-survival rate of patients with higher-risk MDS.

**Key words:** Myelodysplastic syndromes, lenalidomide, epigenetic treatment, 5-azacitidine, iron chelation

### Literatur

1. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006;91:1596–1604.
2. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989;74:395–408.

3. Oliva EN, Dimitrov BD, Benedetto F, D'Angelo A, et al. Hemoglobin level threshold for cardiac remodelling and quality of life in myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research* 2005;29:1217–9.
4. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008;87:527–36.
5. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, et al. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009;115:706–15.
6. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68–75.
7. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574–82.
8. Tehranchi R, Fadeel B, Schmidt-Mende J, et al. Anti-apoptotic role of growth factors in the myelodysplastic syndromes: concordance between in vitro and in vivo observations. *Clin Cancer Res* 2005;11:6291–9.
9. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037–46.
10. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607–13.
11. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Phase 1/2 study of AMG 531 in thrombocytopenic patients with low-risk myelodysplastic syndrome: Update including extended treatment [abstract]. *Blood* 2007;110:81a.
12. Fenaux P, Kantarjian H, Lyons R, et al. An open-label extension study evaluating the long-term safety and efficacy of romiplostim in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes [abstract]. *Blood* 2009;114:1081a.
13. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28:437–44.
14. Greenberg P, Garcia-Manero G, Moore MR, et al. Efficacy and safety of romiplostim in patients with low or intermediate-risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving decitabine [abstract]. *Blood* 2009;114:703a.
15. Lyons RM, Larson RA, Kosmo MA, et al. Randomized phase II study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving lenalidomide [abstract]. *Blood* 2009;114:703a.
16. Sloan EM, Olnes MJ, Weinstein B, Scheinberg P, et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions [abstract]. *Blood* 2009;114:53a.
17. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, et al. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002;16:1–6.
18. Strupp C, Hildebrandt B, Germing U, Haas R, et al. Cytogenetic response to thalidomide treatment in three patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003;27:397–404.
19. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456–65.
20. Giagounidis AA, Haase S, Heinsch M, Göhring G, et al. Lenalidomide in the context of complex karyotype or interrupted treatment: case reviews of del(5q) MDS patients with unexpected responses. *Ann Hematol* 2007;86:133–7.
21. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86–93.
22. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti G, et al. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87:345–52.
23. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26:5943–49.
24. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors, and rates of leukemic transformation in a multicenter study of 303 untreated patients with MDS and del(5q) [abstract]. *Blood* 2009;114:390a.
25. Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann Hematol* 2009 Oct 24: [Epub ahead of print].

26. Fenaux P, Mufti G, Hellström-Lindberg E, et al. Efficacy of azacytidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncology* 2009;10:223–32.
27. Denzlinger C, Bowen D, Benz D, Gelly K, et al. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;208:95–6.
28. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer* 2007;110:345–52.
29. Gore SD. Six (or more) drugs in search of a mechanism: DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:83–90.
30. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009;113:1315–25.
31. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429–40.
32. Silverman L, Fenaux P, Mufti G, et al. The effects of continued azacitidine (AZA) treatment cycles on response in higher-risk patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2008;112:91a.
33. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. World Health Organization (WHO) international working group. Report on an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671–4.
34. List AF, Fenaux P, Mufti G, et al. Effect of azacitidine (AZA) on overall survival in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) without complete remission [abstract no. 7006]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):373s.
35. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:1850–6.
36. Maurillo L, Spagnoli A, Genuardi M, et al. 5-azacytidine for the treatment of acute myeloid leukemia: a retrospective, multicenter study of 55 patients [abstract]. *Blood* 2008;112:679a.
37. Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993;7(Suppl 1):21–9.
38. Garcia-Manero G, Gore SD, Skikne B, et al. A phase 1, open-label, dose-escalation study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myelogenous leukemia (AML). *Blood* 2009;114:53a.
39. Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000;18:956–62.
40. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794–1803.
41. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007;109:1133–7.
42. Steensma D, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3842–8.
43. Wijermans P, Suci S, Baila L, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups. *Blood* 2008;112:90a.
44. Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, et al. 5-azacytidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009;[Epub ahead of print].
45. Kumar A, List AF, Hozo I, Komrokji R, et al. Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes: adjusted indirect meta-analysis. *Haematologica* 2009;[Epub ahead of print].
46. Flotho C, Claus R, Batz C, et al. The DNA methyltransferase inhibitors azacitidine, decitabine and zebularine exert differential effects on cancer gene expression in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009;23:1019–28.
47. Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine. *Leuk Lymphoma* 2008;49:690–5.
48. Möller I, Blum S, Gattermann N, et al. Repeated responses of an elderly patient with high-risk myelodysplastic syndrome to sequential therapy with tipifarnib, 5-azacitidine, and decitabine. *Ann Hematol* 2009;88:1141–4.
49. Khan R, Schmidt-Mende J, Karimi M, et al. Hypomethylation and apoptosis in 5-azacytidine-treated myeloid cells. *Exp Hematol* 2008;36:149–57.
50. Kuendgen A, Knipp S, Fox F, et al. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005;84:61–6.
51. Kuendgen A, Lübbert M. Current status of epigenetic treatment in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87:601–11.
52. Gore SD, Hermes-DeSantis ER. Future directions in myelodysplastic syndrome: Newer agents and the role of combination approaches. *Cancer Control* 2008;15(Suppl):40–9.
53. Kuendgen A, Bug G, Ottmann OG, et al. Treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a combination of 5-azacytidine and valproic acid [abstract]. *Blood* 2008;112:1245a.
54. Leitch HA, Leger CS, Goodman TA, et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome receiving iron chelation therapy. *Clin Leukemia* 2008;2:205–11.
55. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Positive impact of iron chelation therapy on survival in regularly transfused MDS patients. A prospective analysis by the GFM [abstract]. *Blood* 2007;110:80a.
56. Fox F, Kündgen A, Nachtkamp K, et al. Matched-pair analysis of 186 MDS patients receiving long-term iron chelation therapy or transfusion therapy only [abstract]. *Blood* 2009;114:694a
57. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? *Blood* 2009 Aug 26; [Epub ahead of print].
58. Sanz G, Nomdedeu B, Such E, et al. Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome [abstract]. *Blood* 2008;112:238a.
59. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008;88:24–9.
60. Porter J, Galanello R, Saglio G, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anemias to deferasirox (ICL670): a 1-year prospective study. *Eur J Haematol* 2008;80:168–76.
61. List A, Baer MR, Steensma D, et al. Iron chelation with deferasirox (Exjade) improves iron burden in patients with myelodysplastic syndromes [abstract]. *Blood* 2008;112:236a.
62. Gattermann N, Schmid M, Della Porta M, et al. Efficacy and safety of deferasirox (Exjade) during 1 year of treatment in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: results from EPIC trial [abstract]. *Blood* 2008;112:235a.
63. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: prospective EPIC study of deferasirox in 1,744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2009 Nov 30; [Epub ahead of print].
64. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 4. Auflage, 2008.
65. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, Fenaux P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–88.
66. Pagliuca A, et al. Haemato-Oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2003;123:22–3.
67. Smith TJ, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–205.
68. Heuser M, Ganser A. Colony-stimulating factors in the management of neutropenia and its complications. *Ann Hematol* 2005;84:697–708.

# HIV-Therapie beim älteren Menschen

Andreas Plettenberg, Leonie Meemken, Irene Walther, Hamburg, Norbert Brockmeyer, Bochum, und Albrecht Stoehr, Hamburg

Die immensen Fortschritte in der HIV-Therapie seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) im Jahr 1996 haben dazu geführt, dass sich die Prognose der antiretroviral behandelten Patienten deutlich verbessert hat. Dies hat zur Folge, dass das mittlere Alter aller Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, kontinuierlich steigt. In den USA werden im Jahr 2015 mehr als die Hälfte aller HIV-Infizierten älter als 50 Jahre sein. Da das Alter die Immunfunktionen beeinflusst und mit zunehmendem Alter vermehrt Komorbiditäten auftreten, müssen die antiretrovirale Therapie und das ärztliche Begleitmanagement bei älteren Patienten entsprechend angepasst werden – beispielsweise müssen mögliche Interaktionen zwischen den verschiedenen Arzneimitteln beachtet werden.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:96–100.*

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART, siehe **Kasten**) hat die Lebenserwartung von Menschen mit einer HIV(human immunodeficiency virus)-Infektion deutlich verbessert, so dass die Betroffenen mit der Infektion alt werden können und das mittlere Lebensalter der HIV-positiven Patienten kontinuierlich steigt. In der deutschen Kompetenznetz-Kohorte, in der 12 500 Personen mit HIV-Infektion beobachtet werden, sind derzeit 26% über 50 Jahre alt. Für die USA wird vorausgesagt, dass im Jahr 2015 mehr als die Hälfte aller HIV-Infizierten älter als 50 Jahre sein werden [1]. Dieser in den entwickelten Ländern weltweit zu verzeichnende demographische Wandel bei Menschen mit HIV-Infektion hat zur Folge, dass der Faktor Alter zunehmend in den Fokus klinischer und wissenschaftlicher Fragestellungen rückt.

Doch ab wann gilt der Mensch als alt? In der Literatur finden sich unterschiedliche Definitionen: In vielen Publikationen wird die Grenze zum Alter bei 50 Jahren gezogen, zum Teil aber auch bei 45, 55 oder 60 Jahren. Auch wenn der Begriff „Alter“ bisher nicht allgemeingültig definiert ist, herrscht Einigkeit dahingehend, dass eine antiretrovirale Therapie im Alter anderen Ansprüchen genügen muss als bei jungen Menschen. Die exakte Festlegung, was genau im Alter anders gehandhabt werden soll, wird dadurch erschwert, dass bei Studien zur antiretroviralen Therapie alte Menschen, ebenso wie Kinder, oft ausgeschlossen werden.

## Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Die hochaktive antiretrovirale Therapie ist eine Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Substanzen. Als sehr wirksam, sicher und gut verträglich hat sich die Kombination von zwei nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) und einem nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) oder einem mit Ritonavir (RTV) geboosteten Proteasehemmer (PI/r) erwiesen.

## Epidemiologische Aspekte

Auch in Deutschland ist das mittlere Alter der HIV-infizierten Menschen während der zurückliegenden Jahre gestiegen. Laut einer Auswertung des vom Robert-Koch-Institut (RKI) durchgeführten Projekts „Klinische Surveillance der HIV-Erkrankung (ClinSurv HIV)“ mit mittlerweile etwa 14 000 Patienten ist das mittlere Alter bei Beobachtungsbeginn von 1999 bis 2008 bei Männern um etwa zwei Jahre und bei Frauen um etwa drei Jahre gestiegen. Vergleicht man für die einzelnen Jahre das jeweils mittlere Alter aller beobachteten Patienten, so ist dieses während der 10-jährigen Beobachtungsphase bei den Frauen von 36 auf 41 Jahre und bei den Männern von 41 auf 46 Jahre gestiegen [2]. In den Vereinigten Staaten ist die Entwicklung ähnlich. So stieg hier der Anteil der bei Erstdiagnose der HIV-Infektion über 45-jährigen von 22% im Jahr 2000 auf 25% im Jahr 2003 [3]. Zwar ist der Anteil der älteren Personen an der Gesamtheit aller Menschen mit bekannter HIV-Infektion gestiegen, man geht jedoch davon aus, dass bei den alten Menschen der Anteil nicht bekannter HIV-Infektionen besonders hoch ist. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Zum einen denken Ärzte bei alten Menschen seltener differenzialdiagnostisch an die HIV-Infektion, zum anderen haben Ältere größere Hemmungen, über mögliche HIV-Risiken zu berichten. Studien haben gezeigt, dass bei älteren Menschen die HIV-Infektion häufiger im Rahmen von Krankenhausaufenthalten festgestellt wird als bei jungen Menschen. Es ist davon auszugehen, dass die spätere Diagnosestellung der HIV-Infektion bei Älteren einen negativen Einfluss auf die Prognose hat.

Prof. Dr. med. Andreas Plettenberg, Leonie Meemken, Irene Walther, Dr. med. Albrecht Stoehr, ifi – Institut für interdisziplinäre Medizin, Lohmühlenstraße 5, Haus K, 20099 Hamburg, E-Mail: plettenberg@ifi-medizin.de

Prof. Dr. Norbert Brockmeyer, Sprecher des Kompetenznetzes HIV/AIDS, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

## Einfluss des Alters auf das Immunsystem

Sowohl das Alter als auch die HIV-Infektion beeinflussen die Immunfunktionen hinsichtlich mehrerer Parameter in ähnlicher Weise [4]. Ebenso wie die HIV-Infektion bewirkt auch das Alter eine Dysfunktion sowohl des T-Zell- als auch des B-Zell-Immunsystems. Von den vielen Parametern, für die dies gezeigt wurde, kommt den CD4-Lymphozyten die größte Bedeutung zu. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der CD4-Lymphozyten im peripheren Blut ab. Unter antiretroviraler Therapie (ART) steigt die CD4-Zellzahl bei älteren Patienten zudem langsamer und geringer an: Während bei <50-jährigen Patienten unter HAART während der ersten sechs Monate ein monatlicher Anstieg der CD4-Zellzahl um 42,9 Zellen/mm<sup>3</sup> nachgewiesen werden konnte, waren es bei den >50-jährigen nur 36,9 Zellen/mm<sup>3</sup> [5]. Ein wesentliches Kriterium dafür, wann eine antiretrovirale Therapie begonnen werden sollte, ist die Zahl der CD4-Lymphozyten. Bei älteren Patienten sollte die antiretrovirale Therapie bereits bei höheren CD4-Lymphozytenzahlen begonnen werden als bei jüngeren. Interessant ist, dass es bei älteren Menschen trotz niedrigerer CD4-Lymphozytenzahl seltener zu virologischem Therapieversagen kommt als bei jungen Menschen, was am ehesten mit der im Alter besseren Therapieadhärenz zu erklären ist.

## Einfluss des Alters auf die Compliance

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ältere HIV-positive Menschen eine höhere Therapieadhärenz gegenüber der HAART haben als jüngere. Laut Balkrishnan stehen ältere Menschen Medikamenten grundsätzlich positiver gegenüber als junge Menschen und realisieren in stärkerem Maße sowohl die Bedeutung der Medikamente für sich selbst als auch Faktoren wie die Kosten der Therapie [6]. Außerdem leiden ältere Menschen weniger unter Stress, haben größere Angst vor Krankheiten und mehr Verständnis für medizinische Maßnahmen. All die genannten Faktoren wirken sich positiv auf die Therapieadhärenz aus [7].

## Einfluss des Alters auf Krankheitsmanifestationen und Komplikationen

Auch wenn die Studienergebnisse uneinheitlich sind, sprechen die meisten Studien dafür, dass höheres Alter mit einer schnelleren Progression der HIV-Infektion einhergeht. So berichten Grabar et al. von einer Studie, in der es bei 10,2% der Patienten über 50 Jahre innerhalb eines Jahres nach Beginn der HAART zu neuen AIDS-definierenden Erkrankungen oder Tod kam, im Vergleich zu 5% bei den unter 50-jährigen [5].

Für mehrere klassische AIDS-definierende Krankheitsbilder wie Zytomegalie-Virus-(CMV)-Infektion, Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, progressive multifokale Leukenzephalopathie, HIV-Enzephalopathie oder Kaposi-Sarkom wird ein häufigeres Auftreten im höheren Alter angegeben. Dies gilt auch für die HIV-Demenz: Bei den über 50-jährigen Patienten der „Hawaii aging with HIV-1 cohort“ war die HIV-Demenz dreimal häufiger als bei den jüngeren Patienten (20 bis 39 Jahre) [8].

Es gibt mehrere Berichte dahingehend, dass die Nebenwirkungsrate der HAART im Alter höher ist. Zu erklären ist dies vor allem durch die im Alter reduzierte Leber- und Nierenfunktion, die zu erhöhten Arzneistoffspiegeln führt, die ihrerseits mit gesteigerten Toxizitäten einhergehen.

Auch wenn noch viele Fragen ungeklärt sind, werden für einige antiretrovirale Substanzen Nebenwirkungen diskutiert, denen im Alter eine besondere Bedeutung zukommt. Dies gilt beispielsweise für eine mögliche Schädigung der Nierenfunktion durch Tenofovir (Viread®) oder aber für den derzeit diskutierten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Abacavir (Ziagen®) und dem Auftreten von Herzinfarkten. Bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen, die bei alten Menschen häufiger zu finden sind, sollte möglichst auf alternative Arzneistoffe ausgewichen werden, was im Regelfall möglich ist.

Andere Nebenwirkungen der HAART wie Hepatotoxizität oder Fettstoffwechselstörungen sind weniger substanzspezifisch, so dass auch durch eine gezielte Auswahl der antiretroviralen Substanzen eine Risikoreduktion nur bedingt zu erreichen ist.

## Altersbedingte Organveränderungen und deren Einfluss auf die Pharmakologie

### Leber

Der überwiegende Teil der antiretroviralen Arzneistoffe wird über das Cytochrom-P450-System der Leber metabolisiert. Mit zunehmendem Alter lässt dieser Metabolismus nach, so dass die Arzneistoffe langsamer abgebaut werden und folglich in höheren Plasma- und Gewebekonzentrationen vorliegen, was mit einer vermehrten Toxizität einhergeht [9]. Schon ab dem 25. Lebensjahr nimmt das Blutvolumen der Leber um etwa 0,5 bis 1,5% pro Jahr ab, so dass mit zunehmendem Alter der hepatische Blutfluss und die Clearance geringer werden. Infolge des reduzierten hepatischen First-Pass-Effekts kann die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen, die überwiegend über die Leber abgebaut werden, erhöht beziehungsweise deren Halbwertszeit verlängert werden. Dabei wird die Aktivität der Phase-I-Enzyme (besonders CYP2C9, CYP2D6) mehr beeinträchtigt als die der Phase-II-Enzyme (Glucuronosyltransferasen, UGT). In der Aktivität des Isoenzym CYP3A4 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen jungen und alten Menschen gefunden [1].

### Niere

Bei Patienten mit HIV-Infektion steigt das Risiko von Nierenerkrankungen mit zunehmendem Alter. Da die Konzentrationen nierengängiger Arzneimittel wie der nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) sich proportional zur geschätzten Creatinin-Clearance oder glomerulären Filtrationsrate (eGFR) verändern, kann ein Monitoring und gegebenenfalls eine Dosisanpassung der NRTI erforderlich sein. Ältere Frauen sind davon stärker betroffen als ältere Männer [10].

Aktuell wird diskutiert, ob Tenofovir ein Prädiktor für eine tubuläre Dysfunktion ist und welchen Einfluss erhöhte intrazelluläre Tenofovir-Konzentrationen in den renalen pro-

ximalen Tubuluszellen bei eingeschränkter Nierenfunktion besitzen.

### Gastrointestinaltrakt

Mit zunehmendem Alter steigt der pH-Wert im Magen, so dass Arzneistoffe wie Atazanavir (Reyataz®) oder Raltegravir (Isentress®), deren Löslichkeit vom pH-Wert abhängt, vermindert oder vermehrt vom Körper resorbiert werden können. Weiterhin kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme der Dünndarmoberfläche, so dass die Aufnahme von Medikamenten reduziert sein kann.

### Körperfett

Mit zunehmendem Alter nimmt der Körperfettanteil zu. Für lipophile Arzneimittel wird dadurch das Verteilungsvolumen größer, was eine Verlängerung der Halbwertszeit (HWZ) bewirken kann. Für wasserlösliche Arzneimittel verkleinert sich das Verteilungsvolumen, so dass die Halbwertszeit kürzer werden kann.

### Wechselwirkungen von Arzneimitteln aufgrund altersbedingter Komorbiditäten

Die für die Behandlung von Begleiterkrankungen eingesetzten Arzneimittel sollten immer auf ihre Kombinierbarkeit mit der antiretroviralen Therapie hin geprüft werden. Insbesondere gilt dies für Antihypertensiva, Antidiabetika, Hypnotika, Lipidsenker, Säureblocker, Lifestyle-Arzneimittel, Hormone und Zytostatika.

### Antihypertensiva

Bei den Antihypertensiva sind es vor allem die Calciumkanalblocker, bei denen Spiegelschwankungen unter den Proteasehemmern (PI) und den nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NNRTI) zu erwarten sind. Calciumkanalblocker werden über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut. Der Metabolismus wird von geboosteten Proteasehemmern gehemmt, wodurch es zu erhöhten Calciumkanalblocker-Spiegeln im Blut und einer verstärkten Hypotension mit entsprechenden Nebenwirkungen kommen kann. Eine Dosisreduktion der Calciumkanalblocker sollte erwogen werden. Umgekehrt können die NNRTI die Enzymproduktion induzieren, so dass es nach etwa 10 bis 14 Tagen zu einem verminderten Ansprechen kommen kann und gegebenenfalls eine Dosiserhöhung der Calciumkanalblocker notwendig ist [16, 17].

Betablocker werden überwiegend über das Isoenzym CYP2D6 abgebaut. Da Ritonavir neben CYP3A4 auch dieses Isoenzym hemmt, kann es theoretisch auch zu erhöhten Betablo-

cker-Spiegeln kommen. Diese Interaktion wird als moderat eingeschätzt [18, 19].

Klinisch relevant wird diese Interaktion bei Patienten mit einer reduzierten Expression des Isoenzym CYP2D6, da der Arzneistoffabbau durch die reduzierte Enzymaktivität zusätzlich verlangsamt wird. Das Isoenzym CYP2D6 unterliegt einem großen genetischen Polymorphismus, weshalb verschiedene Menschen unterschiedliche Konzentrationen dieses Isoenzym besitzen.

Das Interaktionspotenzial der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT1-Blocker, Sartane) ist eher gering einzuschätzen [18].

### Antikoagulanzen

Da die Phenprocoumon-Spiegel unter Proteasehemmern und NNRTI schwanken können, müssen Patienten, die Marcumar® einnehmen, bei jedem Wechsel der antiretroviralen Therapie intensiv überwacht und die Phenprocoumon-Dosis gegebenenfalls angepasst werden [12].

Clopidogrel wird unter anderem durch das Enzym CYP3A4 aktiviert. Es ist bisher noch unklar, ob die Hemmung von CYP3A4 durch Ritonavir die Aktivierung hemmt und damit die Wirkung von Clopidogrel schwächt [20].

### Antidiabetika

In der Gruppe der Antidiabetika muss vor allem auf die Thiazolidindione geachtet werden: Pioglitazon hat einen leichten induktiven Effekt auf die NNRTI und Proteasehemmer. Bei gleichzeitiger Einnahme können nach 10 bis 14 Tagen die Spiegel der NNRTI und Proteasehemmer sinken, so dass eine Spiegelbestimmung sinnvoll sein kann. Andererseits kann es unter Proteasehemmern und NNRTI auch zu Pioglitazon-Spiegelschwankungen kommen [21, 22].

Unter Rosiglitazon wurde ein Absinken des Atazanavir-Spiegels um 17% und ein Anstieg des Rosiglitazon-Spiegels um 35% gemessen [23]. Unter Rosiglitazon wurden vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet [24].

### Hypnotika

Bei den verschreibungspflichtigen Schlafmitteln ist beispielsweise das Benzodiazepin Triazolam zu vermeiden, da es unter einem Proteasehemmer-haltigen Regime zu Nebenwirkungen wie Benommenheit und Desorientiertheit kommen kann. Die Halbwertszeit von Triazolam verlängert sich von 4 auf 50 Stunden. Oxazepam und Temazepam sind zu bevorzugen. Für Zolpidem wird eine reduzierte Dosis unter einem Proteasehemmer-haltigen Regime empfohlen [11, 12, 25].

### Lipidsenker

Klare Empfehlungen gibt es für die CSE-Hemmer (Statine): Eine Kombination von Lovastatin und Simvastatin mit Proteasehemmern ist kontraindiziert, da unter einem Proteasehemmer-haltigen Regime die Simvastatin- und Lovastatin-Spiegel stark ansteigen können und das Risiko für eine Rhabdomyolyse erhöht ist. Atorvastatin wird teilweise über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert, so dass unter einem Proteasehemmer-haltigen Regime eine niedrigere Dosis empfohlen wird. In Kombination mit NNRTI können CSE-Hemmer vermindert wirksam sein, da der Abbau nach 10

#### Informationen zu Arzneimittelinteraktionen

Das Interaktionspotenzial der antiretroviralen Therapie ist sehr vielfältig und die Begleitmedikation (beispielsweise Zytostatika) oftmals sehr komplex, so dass spezielle Interaktionsdatenbanken genutzt werden sollten. Für Fragen zu den Arzneimittelinteraktionen kann die ifi-Interaktions-Hotline genutzt werden, die unter der Telefonnummer 0160/90244100 oder unter [www.ifi-interaktions-hotline.de](http://www.ifi-interaktions-hotline.de) erreichbar ist.

bis 14 Tagen beschleunigt wird. Deshalb werden CSE-Hemmer empfohlen, die nicht über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden. Dazu gehören Pravastatin und Fluvastatin, wobei es für Fluvastatin keine Interaktionsstudien sondern nur In-vitro-Daten gibt [11, 12].

*Ezetimib* besitzt ein geringes Interaktionspotenzial mit der ART, das Kombinationspräparat *Inegy*<sup>®</sup> sollte aber vermieden werden, da hier zusätzlich Simvastatin enthalten ist.

Für die *Fibrinsäurederivate* liegt nur eine Interaktionsstudie von Lopinavir/r (Lopinavir mit niedrig dosiertem Ritonavir als Booster; Kaletra<sup>®</sup>) mit Gemfibrozil vor. Hier sanken die Gemfibrozil-Spiegel um 41 %. Da Ritonavir eine induzierende Wirkung auf die Glucuronosyltransferase besitzt, über die alle Fibrat abgebaut werden, könnte dieser Effekt theoretisch bei allen Fibraten in Kombination mit geboosteten Proteasehemmern eintreten. NNRTI sind hier unproblematisch [26].

### Säureblocker

Säureblocker können mit verschiedenen antiretroviralen Therapeutika interagieren. Der entscheidende Mechanismus hierbei ist nicht die Beeinflussung der Metabolisierung, sondern die pH-Wert-Verschiebung im Magen. Einige Proteasehemmer lösen sich bei einem basischen pH-Wert im Magen nur unvollständig und werden deshalb nur unzureichend resorbiert. Dies betrifft insbesondere Atazanavir und Tipranavir (Aptivus). Daher sollte zwischen der Einnahme dieser Proteasehemmer und der Einnahme von *Antazida* ein Intervall von mindestens zwei Stunden liegen [12].

Die Kombination von geboostetem Atazanavir mit *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* ist in Dosen äquivalent bis zweimal täglich 20 mg Famotidin möglich. Generell wird ein größtmöglicher Abstand der beiden Substanzen von beispielsweise zehn Stunden empfohlen. Bei höher dosierter *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten*-Therapie sollte eine Dosis von 400/100 mg Atazanavir/Ritonavir erwogen werden. Wird zusätzlich Tenofovir gegeben, sollten *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* vermieden werden, da Tenofovir die Atazanavir-Spiegel ebenfalls senkt. Wenn eine Kombination dieser Substanzen nicht zu vermeiden ist, sollte eine erhöhte Dosis von 400/100 mg Atazanavir/Ritonavir überlegt werden und gleichzeitig Atazanavir-Spiegelmessungen im Blut durchgeführt werden [13].

*Protonenpumpeninhibitoren* werden auch in Kombination mit geboostetem Atazanavir nicht empfohlen. Wenn eine solche Kombination unumgänglich ist, wird eine erhöhte Dosis von Atazanavir/Ritonavir (400/100 mg) empfohlen, dabei sollte die Dosis des Protonenpumpeninhibitors das Dosisäquivalent von 20 mg Omeprazol nicht überschreiten [13].

Bei Raltegravir besteht der umgekehrte Effekt. Unter einem basischen Magen-pH-Wert steigen Raltegravir-Spiegel stark an und können eventuell vermehrte Nebenwirkungen auslösen. Für konkrete Empfehlungen zur Dosisanpassung reicht die Datenlage derzeit nicht aus [14].

### Lifestyle-Arzneimittel

*Sildenafil*, *Tadalafil* und *Vardenafil* sollten unter einem Proteasehemmer-haltigen Regime nur in niedriger Dosis und in einem Abstand von mindestens 48 Stunden eingenommen werden, da ihr Abbau durch Ritonavir stark verlangsamt

wird und es sonst durch die verstärkte Erweiterung der Gefäße zu vermehrten Nebenwirkungen kommen kann [12].

### Hormonersatztherapie/Arzneimittel zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden

Die Datenlage zur Menopause und zur Einnahme von Hormonpräparaten bei älteren Frauen mit HIV-Infektion ist sehr begrenzt. Frauen mit HIV-Infektion scheinen früher in die Menopause zu kommen als HIV-negative Frauen. So haben Studien gezeigt, dass die Menopause bei HIV-positiven Frauen bereits im Alter von 46 bis 47 Jahren auftritt, in der Allgemeinbevölkerung hingegen erst bei einem mittleren Alter von 50 bis 52 Jahren [3]. Dabei ist einschränkend zu berücksichtigen, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei HIV-positiven Frauen eher Faktoren wie Drogenabhängigkeit, Rauchen und niedrigerer sozioökonomischer Status zu finden sind, die ihrerseits ein früheres Eintreten der Menopause bewirken können. Clark et al. stellten fest, dass nur 11 % der Frauen in der Postmenopause Hormonersatzpräparate einnehmen. Die Arbeitsgruppe berichtet weiter, dass die Nichteinnahme von Hormonersatzpräparaten ein Prädiktor für erhöhte Mortalität sei [15].

Bei Einnahme von NNRTI und geboosteten Proteasehemmern können die Hormonspiegel sinken und die Hormonersatztherapie folglich unzureichend wirken. Estrogene und Gestagene werden über das Isoenzym CYP3A4 und die Glucuronosyltransferase abgebaut. Ritonavir induziert den Abbau über die Glucuronosyltransferase, die NNRTI den Abbau über das Isoenzym CYP3A4. Eine individuelle Dosisanpassung der Gestagene und Estrogene scheint deshalb erforderlich zu sein [12, 27].

Ungeboostetes Atazanavir scheint die Gestagen- und Estrogenspiegel im Körper zu erhöhen, wodurch eventuell die Dosis der Hormonersatztherapeutika reduziert werden kann. Hier ist die Datenlage noch unzureichend.

Bei dem freiverkäuflichen Medikament *Remifemin*<sup>®</sup> sollte das Kombinationspräparat *Remifemin plus*<sup>®</sup> vermieden werden, da es Johanniskraut enthält. Johanniskraut senkt die Plasmaspiegel der NNRTI und Proteasehemmer, wodurch die Entstehung von Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente begünstigt wird. Johanniskraut ist auch in pflanzlichen Kombinationspräparaten zur Schlafförderung enthalten. Auch diese Kombinationen sollten vermieden werden [12, 27].

### HIV-therapy in elderly people

Advances in treatment of HIV disease have resulted in increased survival for HIV-infected patients. Therefore the HIV infection in elderly people is increasing worldwide. Older patients have a slower immunological response to HAART and a more rapid progression of HIV infection than younger patients. Management of HIV infection in older patients has to consider age-associated comorbidities, an increased risk of toxicities, and many drug interactions.

*Key words:* HIV, HAART, elderly, age

### Literatur

1. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67–76.
2. Robert-Koch-Institut, persönliche Mitteilung.
3. Kohli R, Klein RS, Schoenbaum EE, Anastos K, et al. Aging and HIV infection. *J Urb Health* 2006;83:31–42.

4. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, et al. Workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008;47:542–53.
5. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, et al. Immunological and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004;18:2029–38.
6. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1999;20:764–71.
7. Wutoh AK, Elekwachi O, Clarke-Tasker V, Daftary M, et al. Assessment and predictors of antiretroviral adherence in older HIV-infected patients. *JAIDS* 2003;33:106–14.
8. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii aging with HIV-1 cohort. *Neurology* 2004;63:822–7.
9. Casau NC. Perspective on HIV infection and aging: emerging research on the horizon. *Clin Infect Dis* 2005;41:855–63.
10. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1106–22.
11. Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1321–9.
12. Interaktionsdatenbank des General Hospital of Toronto. [www.tthivclinic.com](http://www.tthivclinic.com) (Zugriff am 31.01.2010).
13. Fachinformation Reyataz®, Fa. BMS, Stand November 2009.
14. Fachinformation Isentress®, Fa. MSD, Stand September 2009.
15. Clark RA, Cohn SE, Jarek C, Craven KS, et al. Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:99–100.
16. Baeza MT, Merino E, Boix V, Climent E. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS* 2007;21:119–20.
17. Gold Standard. Clinical Pharmacology Datenbank [www.clinicalpharmacology.com](http://www.clinicalpharmacology.com) (Zugriff 30.01.2010).
18. Clinical Pharmacology Datenbank. [www.clinicalpharmacology.com](http://www.clinicalpharmacology.com) (Zugriff 30.01.2010).
19. Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429–37.
20. Farid NA, Payne CD, Small DS. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;8:735–41.
21. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, et al. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:669–80.
22. Prueksaritanont T, Vega JM, Zhao J et al. Interactions between simvastatin and troglitazone or pioglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2001;41:573–81.
23. Sevinsky H, Eley T, Yones C, et al. Effect of atazanavir with and without ritonavir on the pharmacokinetics of the CYP2C8 probe rosiglitazone in healthy subjects. Abstract O5. *Clin Pharmacol Workshop on HIV-Therapy Amsterdam* 7–9. April 2009.
24. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]
25. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:129–36.
26. Busse KH, Hadigan C, Chairez C, et al. Gemfibrozil concentrations are significantly decreased in the presence of lopinavir-ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;30:235–9.
27. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

## — Bücherforum —

### Medizinisches Wörterbuch

englisch – deutsch · deutsch – englisch.  
Herausgegeben von Dieter Werner Unselde.  
12. Auflage. MedPharm Scientific Publishers,  
Stuttgart 2009. XII, 757 Seiten. Kartoniert.  
19,80 Euro.

Vor über 50 Jahren erschien das medizinische Wörterbuch der deutschen und englischen Sprache von Dieter Werner Unselde zum ersten Mal. Im Jahr 2009 wurde die 12. Auflage herausgegeben.

Das Buch beinhaltet zwei Teile in einem Band. Im ersten Part werden englische Begriffe in deutscher Sprache erklärt, im zweiten Teil ist es umgekehrt.

In jeder Auflage ist das Wörterbuch um neue Begriffe aus den Bereichen Medizin, Pharmazie und deren Grenzgebieten erweitert worden. Inzwischen beinhaltet das Lexikon 60 000 Stichwörter. Ziel des Autors ist es gewesen, das Buch praxisbezogen auszurichten, wobei es zugleich hand-

lich und preisgünstig sein soll. Dies ist gelungen. Das Buch passt in eine kleine Tasche, weil „unnötiger Ballast beiseite gelassen wird“ (Dieter Werner Unselde). Zugleich berücksichtigt das Buch aber auch Wissensgebiete, die mit der Humanmedizin in mehr oder weniger enger Beziehung stehen.

Damit kann das Wörterbuch nicht nur Pharmazeuten und Ärzten, sondern auch Psychologen, Biologen, Chemikern, Physikern, Dolmetschern, nichtärztlichen medizinischen Mitarbeitern und auf dem Medizinalmarkt tätigen Kaufleuten und Technikern eine wertvolle Hilfe sein. Beim Leser werden Grundkenntnisse der Fremdsprache vorausgesetzt, so dass auf terminologische Erläuterungen linguistischer Art bewusst verzichtet wird. Auch phonetische Hinweise gibt es nicht.

Im Anhang finden sich Angaben zur Umrechnung der metrischen Temperatur, Maß- und Gewichtsangaben in angelsächsische Werte.



Die 12. Auflage des Lexikons spricht für dessen Beliebtheit. Bei der willkürlichen Überprüfung einiger eher umgangssprachlicher englischer Begriffe fanden wir sogar diese enthalten.

Von deutschen Verlagen gibt es in der Preisklasse des Unselde-Lexikons keine Alternative.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,  
Zusmarshausen

# Aus Forschung und Entwicklung

## Neuer PAR-1-Antagonist SCH 530348

### Thromboseprävention ohne erhöhtes Blutungsrisiko

SCH 530348, ein oral applizierbarer kompetitiver Antagonist des auf den Thrombozyten lokalisierten Proteinase-aktivierten Rezeptors 1 (PAR-1), hemmt die Thrombin-vermittelte Plättchenaktivierung und erwies sich in einer Phase-II-Studie als sicher: Bei Patienten, bei denen eine elektive perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde, war die Rate klinisch relevanter Blutungen nicht höher als unter Placebo.

Die perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation hat sich als führende Methode zur Behandlung von Koronararterienkrankungen etabliert. Hauptrisiko der PCI sind ischämische Komplikationen aufgrund eines Gefäßverschlusses. Zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse nach PCI setzte man zunächst auf eine reine Antikoagulationstherapie – im Rahmen des Eingriffs zunächst Heparin, danach Warfarin (Coumadin®) oder Phenprocoumon (z. B. Marcumar®). Die Erkenntnis, dass zur Prävention akuter und subakuter PCI-induzierter Thrombosen eine Thrombozytenfunktionshemmung besser geeignet ist als eine Antikoagulation, führte zur „doppelten Antiplättchen-Behandlung“, einer einfach anzuwendenden Routinemaßnahme in der Prävention ischämischer Ereignisse nach PCI und Stentimplantation. Gegeben werden Acetylsalicylsäure (ASS) und ein Thienopyridin – früher Ticlopidin (z. B. Tiklyd®), heute meist Clopidogrel (z. B. Iscover®, Plavix®) – über einen Monat nach dem Eingriff. Bei Einsatz eines Arzneimittel-freisetzenden Stents wird eine Therapiedauer von 12 Monaten empfohlen.

Wichtigste und häufigste Nebenwirkung der Thromboseprävention ist die Hämorrhagie. Betroffen sind vor allem Ältere, Frauen, Niereninsuffiziente, Diabetiker oder Patienten, die nach Implantation eines Arzneimittel-freisetzenden Stents über mehrere Monate zwei Thrombozytenfunktionshemmer einnehmen. Neue Therapieansätze, die die Blutungskomplikationen weiter

verringern und gleichzeitig ein gutes antiischämisches Potenzial aufweisen, könnten die Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach PCI weiter verbessern. Im Blickpunkt der pharmakodynamischen Arzneimittelentwicklung steht dabei Thrombin, ein zentraler Regulator der Aktivierung, Aggregation und Koagulation der Plättchen, der seinen Effekt vor allem über den Proteinase-aktivierten Rezeptor 1 (PAR-1) der Blutplättchen vermittelt. Durch selektive Thrombinblockade wird die thrombinabhängige Plättchenaktivierung und damit ein wichtiger Mechanismus der Thrombosebildung gehemmt. ASS oder Thienopyridine beeinflussen die Thrombin-vermittelte thrombozytäre Aktivierung jedoch nicht. Ein neuer Antagonist am Thrombin-Rezeptor (PAR-1) ist SCH 530348. Dabei handelt es sich um ein synthetisches trizyklisches 3-Phenylpyridin-Analogon von Himbacin, das nach oraler Gabe rasch resorbiert wird und eine terminale Halbwertszeit von 126 bis 269 Stunden hat. Bei gesunden Probanden hemmte der selektive, kompetitive PAR-1-Antagonist in Einzeldosen zwischen 5 und 40 mg die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation um mehr als 90% für länger als 72 Stunden, die Blutungszeit wurde nicht beeinflusst. In einer Phase-II-Studie sollten Sicherheit und Verträglichkeit von SCH 530348 bei Patienten mit elektiver PCI untersucht werden.

#### Studiendesign

Einbezogen in die internationale multizentrische Studie waren Patienten

>45 Jahre mit einer Koronararterien-erkrankung, bei denen eine PCI geplant war oder eine Koronarangiographie – falls erforderlich mit PCI – anstand. Mindestens eine Stunde vor dem Eingriff erhielten die Patienten randomisiert und doppelblind entweder SCH 530348 (n=773) in den Dosierungen 10 mg, 20 mg oder 40 mg oder Placebo (n=257). Die Patienten, die initial SCH 530348 erhalten hatten und bei denen eine PCI durchgeführt wurde, nahmen anschließend über 60 Tage eine einmal tägliche Erhaltungsdosis von 0,5 mg, 1,0 mg oder 2,5 mg SCH 530348 ein, die Patienten der Placebo-Gruppe nahmen für weitere zwei Monate Placebo. Alle Patienten erhielten darüber hinaus die übliche Thromboseprophylaxe entsprechend den jeweiligen Klinikstandards. Primärer Endpunkt war die Inzidenz schwerer und leichterer Blutungen entsprechend den Kriterien der TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction)-Skala nach erfolgter PCI. Die Auswertung erfolgte in einer Intention-to-treat-Analyse.

#### Ergebnisse

Blutungen traten überwiegend im Bereich des arteriellen Zugangs, der Haut sowie der Schleimhäute auf – meist noch während des Krankenhausaufenthalts. Schwere und leichtere Blutungen (Einteilung nach der TIMI-Skala) gab es in der Gruppe mit 10 mg SCH 530348 bei 2 (2%) von 129 Patienten, in der 20-mg-Gruppe bei 3 (3%) von 120 Patienten und in der 40-mg-Gruppe bei 7 (4%) von 173 Patienten im Vergleich zu 5 (3%) von 151 Patienten in der Placebo-Gruppe (p=0,5786).

Unter einer Erhaltungstherapie mit 0,5 mg SCH 530348 traten schwere und leichte Blutungen bei 3 (2%) von 136 Patienten ein, unter 1,0 mg bei 5 (4%) von 139 Patienten und unter 2,5 mg SCH 530348 bei 4 (3%) von 138 Patienten (p=0,7561).

#### Diskussion

Der oral applizierte kompetitive PAR-1-Antagonist SCH 530348 wurde von Patienten, bei denen eine elektive per-

kutane Koronarintervention erfolgte, gut vertragen und verursachte – auch bei gleichzeitiger Einnahme von ASS und Clopidogrel – nicht häufiger als Placebo klinisch relevante schwere und leichtere Blutungen entsprechend den TIMI-Kriterien. Der neue Wirkstoff hemmt die PAR-1-Rezeptor-vermittelte Thrombinwirkung und ist möglicherweise in der akuten und subakuten Thromboseprävention plättchenaggre-

gationshemmenden Substanzen wie ASS oder Thienopyridinen überlegen. Derzeit befinden sich zwei klinische Phase-III-Studien in der Rekrutierungsbeziehungswise Follow-up-Phase. Darin soll untersucht werden, ob zusätzlich zur Standardtherapie (z. B. ASS plus Clopidogrel) appliziertes SCH 530348 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bzw. mit bekannter Arteriosklerose einen Zusatznutzen

bei der Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall bringen kann.

#### Quellen

- Becker RC, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009;373:919–28.
- Colombo A, Merlini P. The ischaemia/bleeding balance in PCI. *Lancet* 2009;373:872–3.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

## Denosumab

### Neue Behandlungsmöglichkeit zur Prävention von Knochenabbau

In zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studien – bei Männern mit Prostatakarzinom unter Antiandrogen-Therapie sowie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose – konnte der humane monoklonale Antikörper Denosumab die Knochendichte deutlich erhöhen und damit das Frakturrisiko signifikant senken. Hinweise auf gravierende Nebenwirkungen der Substanz liegen bislang nicht vor.

Frakturen gehören – insbesondere bei älteren Menschen – zu den Hauptursachen für Immobilität und verursachen immense Kosten für das Gesundheitswesen.

Der Knochenabbau ist ein sehr komplexer Vorgang und beruht auf einem genau abgestimmten Zusammenspiel von Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten. Die Osteoblasten sezernieren den sogenannten *receptor activator of nuclear factor kappa b ligand* (RANKL), ein Protein, das Signale von Osteoblasten zu Osteoklasten überträgt. RANKL bindet an seinen auf der Oberfläche von Präosteoklasten exprimierten Rezeptor RANK, der zur Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie gehört. Infolgedessen differenzieren sich die Präosteoklasten zu aktiven Osteoklasten, der Knochenabbau wird erhöht.

Neben RANKL bilden die Osteoblasten ein weiteres Protein, das *Osteoprotegerin* (OPG). Indem OPG an RANKL bindet, hindert es den Liganden daran, mit RANK in Wechselwirkung zu treten. OPG kontrolliert somit die Dauer und Stärke der von RANKL induzierten Osteoklastenfunktion. Erst die detaillierten Kenntnisse über diesen Signalweg ermöglichten die Entwicklung

neuer therapeutischer Ansätze zur Prävention des Knochenabbaus. Besonders vielversprechend scheint dabei der humane IgG2-anti-RANKL-Antikörper *Denosumab* (Prolia®) zu sein, der im Dezember 2009 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine positive Bewertung erhalten hat.

#### Studienziele und -designs

In zwei großen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studien wurde die Wirkung von Denosumab auf das Frakturrisiko untersucht.

In die eine Studie wurden 1468 Männer mit nicht metastasierendem, Hormonsensitivem Prostatakarzinom aufgenommen, die sich einer Antiandrogen-Therapie unterzogen. Eine solche Behandlung erhöht die Knochenresorption, reduziert die Knochendichte und erhöht das Frakturrisiko. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Denosumab 60 mg subkutan alle sechs Monate (n=734)
- Placebo subkutan alle sechs Monate (n=734)

Primärer Studienendpunkt war die prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule

nach 24 Monaten. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die prozentuale Veränderung der Knochendichte des Schenkelhalses sowie der Gesamtfemurregion („total hip“) nach 24 Monaten und an allen drei Stellen nach 36 Monaten. Außerdem wurden die Häufigkeit neuer Wirbelkörperfrakturen nach 36 Monaten sowie die prozentuale Veränderung der Knochendichte des gesamten Skeletts und des distalen Radiusdrittels untersucht.

An der Freedom-Studie (Fracture reduction evaluation of Denosumab in osteoporosis every 6 months) nahmen 7868 Frauen zwischen 60 und 90 Jahren teil, bei denen die Knochendichtebestimmung der Lendenwirbelsäule oder der Gesamtfemurregion einen T-Wert (siehe **Kasten**) kleiner als –2,5, aber nicht kleiner als –4,0 ergab. Die

#### Osteodensitometrie: T- und Z-Wert

Da die Knochendichtemessung durch verschiedene, nicht untereinander vergleichbare Methoden erfolgen kann, wird das Ergebnis häufig nicht als Absolutwert, sondern als sogenannter T-Wert, das heißt als Abweichung vom Normalwert in Vielfachen einer Standardabweichung, angegeben. Eine Osteoporose liegt bei einem T-Wert <–2,5 vor, also wenn das Messergebnis mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von gesunden 30-jährigen Personen des gleichen Geschlechts (peak bone mass) liegt. Da mit gesunden 30-Jährigen verglichen wird, wird die Diagnose Osteoporose mit zunehmendem Lebensalter immer wahrscheinlicher. Um diesen Faktor bei der Interpretation des Ergebnisses miteinzubeziehen, wird häufig zusätzlich der Z-Wert angegeben, der sich auf gesunde Frauen bzw. Männer desselben Alters bezieht. Ein Z-Wert >–1 spricht für eine alterstypische Knochendichte.

Patientinnen wurden randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Denosumab 60 mg subkutan alle sechs Monate (n=3933)
- Placebo subkutan alle sechs Monate (n=3935)

Die Studienmedikationen wurden jeweils über 36 Monate verabreicht. Als primärer Studienendpunkt waren neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen definiert. Sekundäre Studienendpunkte umfassten nichtvertebrale und Hüftgelenksfrakturen.

### Studienergebnisse

Nach 24 Monaten hatte bei den Patienten mit Prostatakarzinom und Antiandrogen-Therapie die Knochendichte der Lendenwirbelsäule unter Denosumab um 5,6% zugenommen, während in der Placebo-Gruppe in dieser Zeit eine Knochendichteminderung um 1% zu verzeichnen war ( $p < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede in der Knochendichte der Lendenwirbelsäule wurden zwischen den beiden Studienarmen bereits nach einem Monat beobachtet und hielten über 36 Monate an ( $p < 0,001$  zu allen Messzeitpunkten). Eine Therapie mit Denosumab ging außerdem zu allen Messzeitpunkten mit einem signifikanten Anstieg der Knochendichte der Gesamtfemurregion, des Oberschenkelhalses, des unteren Radiusdrittels sowie des gesamten Skeletts im Vergleich zu Placebo einher ( $p \leq 0,001$ ). Bei den Patienten, die Denosumab erhielten, traten signifikant weniger neue Wirbelkörperfrakturen auf als im Placebo-Arm (kumulative Inzidenz nach 36 Monaten: 1,5% vs. 3,9%;

relatives Risiko 0,38; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,19–0,78;  $p = 0,006$ ).

Die Nebenwirkungsrate fiel in beiden Studiengruppen vergleichbar aus, insgesamt wurde die Studienmedikation gut vertragen.

In der Freedom-Studie trat innerhalb von 36 Monaten bei 2,3% der Osteoporose-Patientinnen, die mit Denosumab behandelt wurden, eine Wirbelkörperfraktur auf, in der Placebo-Gruppe bei 7,2% (Hazard-Ratio [HR] 0,32; 95%-KI 0,26–0,41;  $p < 0,001$ ).

Hüftgelenksfrakturen wurden nach 36 Monaten bei 0,7% der Patientinnen der Denosumab-Gruppe und 1,2% der Patientinnen des Placebo-Arms beobachtet (HR 0,60; 95%-KI 0,37–0,97;  $p = 0,04$ ). Bei den nichtvertebralen Frakturen standen 6,5% unter Denosumab 8,0% unter Placebo gegenüber (HR 0,80; 95%-KI 0,67–0,95;  $p = 0,01$ ).

Signifikante Unterschiede in der Nebenwirkungsrate wurden nicht registriert. Unter Denosumab wurde kein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine verzögerte Frakturheilung oder das Auftreten von Hypokalzämie festgestellt. Osteonekrosen des Kiefers traten nicht auf. Lokale Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle kamen unter Denosumab bei 0,8% und unter Placebo bei 0,7% der Patientinnen vor.

### Fazit

Beide Studien belegen die Wirksamkeit des humanen Antikörpers Denosumab bei der Prävention von Knochenbrüchen. Das

Risiko für Wirbelkörperfrakturen konnte in einer ähnlichen Größenordnung gesenkt werden wie in anderen Untersuchungen mit Zoledronsäure (z. B. Zometa®) oder Toremifen (Fareston®). Das Risiko für Wirbelkörperfrakturen scheint unter Denosumab zudem geringer zu sein als unter oralen Osteoporose-Therapeutika. Vergleiche der Wirksamkeit sind allerdings nur begrenzt möglich, da es keine direkten Vergleichsstudien gibt.

Hinweise auf gravierende Nebenwirkungen von Denosumab gibt es bislang nicht; allerdings sollte weiterhin ein Augenmerk auf das Risiko für Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten gelegt werden.

Da die Signalübertragung RANKL/RANK bei allen Krankheiten eine Rolle spielt, die mit einem Knochenabbau einhergehen, dürfte Denosumab auch für weitere Indikationen interessant sein, zum Beispiel für Osteoporose bei Männern, Glucocorticoid-induzierten Knochenabbau oder Knochenmetastasen.

### Quellen

- Smith MR, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55.
- Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,  
Holzgerlingen

## INCB018424

### Oraler JAK-Hemmer bei Myelofibrose hilfreich?

Der oral applizierbare JAK-1/2-Hemmer INCB018424 eignet sich nach bisher vorliegenden Ergebnissen aus Phase-I/II-Studien zur Therapie von Patienten mit Myelofibrose.

Die Myelofibrose ist eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der es durch progrediente Fibrosierung zur Störung der Blutzellbildung kommt. Die Blutzellen werden zunehmend in Leber und Milz gebildet, die sich hierdurch stark vergrößern können. Während die Patienten in der Frühphase der

Erkrankung meist eine Leuko- und Thrombozytose entwickeln, ist die Spätphase durch eine Panzytopenie und ein leukoerythroblastisches Blutbild infolge der extramedullären Blutbildung gekennzeichnet. Die Patienten leiden unter starker Müdigkeit, Juckreiz, Gewichtsverlust und nächtlichem

Schwitzen. Die Lebenszeit wird um 5 bis 7 Jahre verkürzt. Für die Behandlung der Krankheit gibt es bislang keine zugelassene Therapie. Bisher untersuchte Substanzen waren nur wenig wirksam.

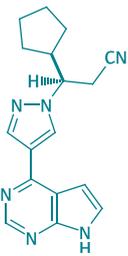
Vielversprechend scheint der oral applizierbare JAK-1/2-Hemmer INCB018424 zu sein. Januskinasen (JAK) sind in der Zelle an der Regulation von Hämatopoese und Immunfunktionen beteiligt. JAK2 beispielsweise reguliert die Bildung von Erythrozyten und Thrombozyten. Im Jahr 2004 wurde entdeckt, dass es bei myeloproliferativen Neoplasien durch Mutation zu anomaler

JAK2-Aktivierung kommt. Diese Mutation liegt bei etwa 50% der Patienten mit primärer Myelofibrose vor. Damit bieten sich diese Enzyme als Target für eine Therapie an.

Der oral applizierbare JAK-1/2-Hemmer INCB018424 (Abb. 1) wurde in einer kombinierten Phase-I/II-Studie bei mehr als 150 Patienten mit Myelo-

fibrose untersucht. Sie erhielten zweimal täglich 10, 15 oder 25 mg INCB018424 über mehr als ein Jahr. Derzeit befinden

Abb. 1. JAK-1/2-Hemmer INCB018424 (Incyte Corp)



sich noch über 75% der Patienten in der Studie.

Die Milz verkleinerte sich rasch und anhaltend, bei über 50% der Patienten ging der tastbare Anteil um mehr als die Hälfte zurück. Symptome wie Juckreiz, Knochenschmerzen, gastrointestinale Störungen, Fatigue und nächtliches Schwitzen besserten sich ebenfalls rasch und anhaltend. Leukozytose und Thrombozytose besserten sich signifikant. Die Patienten nahmen wieder zu und waren vermehrt körperlich belastbar. So konnten sie ihre beim Sechs-Minuten-Gehtest zurückgelegte Strecke nach einem, drei und sechs Monaten Behandlung um 33, 58 und 70 m steigern. Die Myelosuppres-

sion war bislang die einzige klinisch bedeutsame Nebenwirkung.

Der JAK-Hemmer soll nun in den randomisierten Phase-III-Studien COMFORT-I und -II (Controlled myelofibrosis study with oral JAK-inhibitor treatment) bei Patienten mit Myelofibrose sowie bei Patienten mit weiteren hämatologischen Indikationen untersucht werden.

#### Quelle

Verstovsek S, et al. Long-term follow-up and optimized dosing regimen of INCB018424 in patients with myelofibrosis: durable clinical, functional, and symptomatic responses with improved hematological safety. Vortrag 756, 51<sup>st</sup> ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## Therapiehinweise

### Neurologie

### Methotrexat bei CIDP nicht wirksam

Bei chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) war eine Langzeitbehandlung mit oralem Methotrexat in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit 60 Patienten nicht wirksamer als Placebo.

Bei chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) kommt es entweder in Schüben oder langsam progredient zu peripheren neurologischen Defiziten, insbesondere Paresen. Die Pathogenese der Erkrankung ist autoimmunologisch mit Beteiligung von T- und B-Zellen.

Die bisher durchgeführten randomisierten Therapiestudien konnten für Glucocorticoide, intravenös verabreichte Immunglobuline und Plasmapherese einen therapeutischen Effekt zeigen. Glucocorticoide führen in der Langzeiteinnahme aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und Immunglobuline sind sehr teuer. Daher untersuchte eine europäische Studiengruppe, ob eine Behandlung mit Methotrexat eine Alternative sein könnte.

#### Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde

Studie, in der Methotrexat mit Placebo verglichen wurde.

In den ersten vier der insgesamt 40 Wochen dauernden Behandlung erhielten die Patienten 7,5 mg Methotrexat pro Woche, dann für vier Wochen 10 mg Methotrexat pro Woche und nachfolgend als Erhaltungsdosis 15 mg pro Woche für 32 Wochen. Alle Patienten erhielten zudem eine Basisbehandlung mit Glucocorticoiden und/oder intravenös verabreichten Immunglobulinen. Nach 16-wöchiger Behandlung wurde die Dosierung der Glucocorticoide oder Immunglobuline alle vier Wochen um 20% reduziert, vorausgesetzt der Zustand des Patienten verschlechterte sich nicht.

Primärer Studienendpunkt war eine mehr als 20%ige Reduktion der durchschnittlichen wöchentlichen Glucocorticoide- oder Immunglobulin-Dosis in den letzten vier Wochen der Behandlung im Vergleich zu den ersten vier Studienwochen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Bewegungs-

einschränkung und Kraft nach der Hälfte der Studiendauer und am Studienende.

Die Auswertung erfolgte als Intention-to-treat-Analyse.

#### Ergebnisse

Am Ende der Studie hatten 14 (52%) von 27 Patienten, die Methotrexat erhielten, und 14 (44%) von 32 Patienten, die Placebo einnahmen, eine mindestens 20%ige Reduktion ihrer Glucocorticoide- oder Immunglobulin-Dosis erreicht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Odds-Ratio [adjustiert] 1,21; 95%-Konfidenzintervall 0,4–3,7). Auch für alle sekundären Endpunkte ergaben sich keine klinisch und statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es gab ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der Placebo-Gruppe und drei in der Methotrexat-Gruppe, die jedoch wahrscheinlich nicht auf die Behandlung zurückzuführen waren.

#### Kommentar

In dieser Pilotstudie war Methotrexat bei Patienten mit CIDP nicht wirksamer als Placebo. Das Ergebnis muss aber mit großer Vorsicht interpretiert werden: Zum einen war die Studie mit 60 Patienten relativ klein, zum anderen zeigte

sich überraschenderweise ein sehr deutliches Ansprechen in der Plazebo-Gruppe. Dies könnte dafür sprechen, dass ein Teil der Patienten in der Plazebo-Gruppe beim Eintritt in die Studie mit einer zu hohen Dosis an Glucocorticoiden oder Immunglobulinen behandelt

wurde. Eine andere Möglichkeit ist, dass Methotrexat zu niedrig dosiert war. Angesichts der potenziellen Nebenwirkungen ist allerdings eine weitere Studie mit höheren Methotrexat-Dosierungen eher unwahrscheinlich.

#### Quelle

RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158–64.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

## Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom

### Vergleichbares krankheitsfreies Überleben unter Letrozol-Tamoxifen-Sequenztherapien und Letrozol-Monotherapie

In einer neuen Analyse der BIG-1-98-Studie zur adjuvanten Hormontherapie bei postmenopausalem Mammakarzinom ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben unter einer Letrozol-Tamoxifen- bzw. Tamoxifen-Letrozol-Sequenztherapie im Vergleich zu einer Letrozol-Monotherapie. Ein weiteres Daten-Update für die beiden Monotherapie-Arme mit Letrozol oder Tamoxifen zeigte keine signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben.

Tamoxifen war über Jahrzehnte hinweg der Standard in der adjuvanten endokrinen Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom. Durch eine auf fünf Jahre angelegte Tamoxifen-Therapie konnte die Prognose der Patientinnen deutlich verbessert werden – ein großer Fortschritt in der Behandlung des Mammakarzinoms.

Eine Weiterentwicklung in der tumorspezifischen Hormontherapie sind die Aromatasehemmer Letrozol (Femara®), Anastrozol (Arimidex®) und Exemestan (Aromasin®). In den großen Studien BIG 1-98 (Breast international group) und ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) konnte gezeigt werden, dass eine 5-jährige adjuvante Einnahme eines Aromatasehemmers das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zu einer adjuvanten Einnahme von Tamoxifen nochmals verlängern kann. In anderen Studien ergab sich auch für den Switch von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer innerhalb des 5-Jahreszeitraums ein gegenüber einer 5-jährigen Tamoxifen-Monotherapie verbessertes krankheitsfreies und Gesamtüberleben. Diese Daten sowie die Ergebnisse von Metaanalysen unterstützen die aktuellen Emp-

fehlungen, in der adjuvanten endokrinen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom einen Aromatasehemmer mit zu berücksichtigen.

Inzwischen wurden neue Ergebnisse der BIG-1-98-Studie publiziert: zum einen die Auswertung der Überlebensraten unter den beiden Sequenzbehandlungen, zum anderen ein Daten-Update für den Monotherapien-Vergleich.

#### Methodik

In die randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie BIG-1-98 wurden 8028 postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom im Frühstadium eingeschlossen und postoperativ folgenden 4 Behandlungsarmen zugeteilt:

- 5 Jahre Monotherapie mit Tamoxifen
- 5 Jahre Monotherapie mit Letrozol
- Tamoxifen über 2 Jahre gefolgt von Letrozol über 3 Jahre
- Letrozol über 2 Jahre gefolgt von Tamoxifen über 3 Jahre

Für den Vergleich der beiden Sequenzbehandlungen mit der Letrozol-Monotherapie wurden die Daten von 6182 Frauen herangezogen.

Zusätzlich wurde eine präspezifizierte aktualisierte Analyse der Daten von 4922 Frauen unter den beiden Monotherapien durchgeführt. Die Auswertung erfolgte als Intention-to-treat-Analyse.

Primärer Studienendpunkt war das krankheitsfreie Überleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, eines zweiten Primärtumors in der kontralateralen Brust oder einem anderen Bereich des Körpers oder bis zum Tod ohne vorherigen Rückfall.

#### Ergebnisse

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 71 Monaten nach Randomisierung unterschied sich das krankheitsfreie Überleben unter den beiden Sequenztherapien nicht statistisch signifikant von dem unter der Letrozol-Monotherapie (Hazard-Ratio [HR] für Tamoxifen-Letrozol 1,05; 99%-Konfidenzintervall [KI] 0,84–1,32; HR für Letrozol-Tamoxifen 0,96; 99%-KI 0,76–1,21).

In der Subgruppe der nodal-positiven Frauen war bei den Patientinnen, die Tamoxifen gefolgt von Letrozol erhielten, das Risiko für ein frühes Rezidiv größer als in der Letrozol-Monotherapie-Gruppe. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (Abb. 1a). Zwischen den Patientinnen, die Letrozol gefolgt von Tamoxifen erhielten, und der Letrozol-Monotherapie-Gruppe unterschied sich das Rezidivrisiko nicht, und zwar unabhängig vom Lymphknotenstatus (Abb. 1b).

Die Updates der Intention-to-treat-Analysen der beiden Monotherapie-Gruppen nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten ergaben in der Letrozol-Gruppe signifikant weniger Ereignisse des primären Endpunkts als in der Tamoxifen-Gruppe (509 vs. 565; p=0,03). Im Gesamtüberleben unterschieden sich die beiden Gruppen

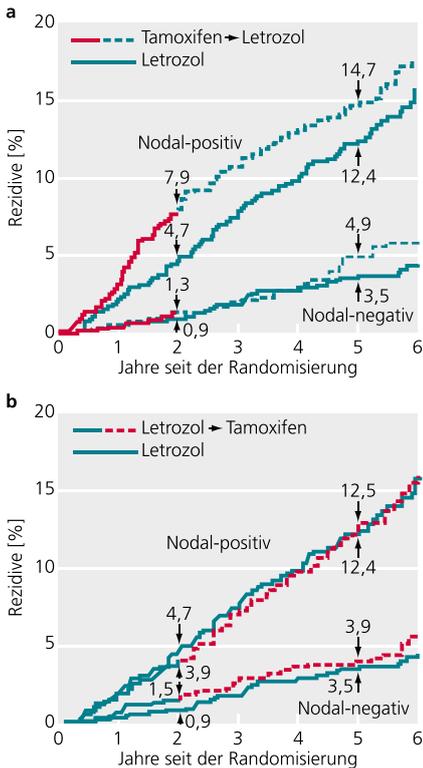


Abb. 1. Vergleich der kumulativen Inzidenz von Rezidiven bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die 5 Jahre lang mit einer Tamoxifen-Letrozol-Sequenztherapie, einer Letrozol-Tamoxifen-Sequenztherapie oder einer Letrozol-Monotherapie behandelt wurden (BIG-1-98-Studie): Die Rezidivraten unter den beiden Sequenztherapien unterschieden sich nicht signifikant von der unter der Monotherapie.

nicht signifikant: Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 91,8% unter Letrozol und 90,9% unter Tamoxifen (HR für Letrozol-Monotherapie 0,87; 95%-KI 0,75–1,02,  $p=0,08$ ). Die Rate an unerwünschten Ereignissen entsprach den Daten früherer Studien. So waren beispielsweise thromboembolische Ereignisse häufiger bei den Patientinnen, die eines der Tamoxifen-Regimes erhalten hatten, als unter Letrozol-Monotherapie (4,1 bis 4,9% vs. 2,4%,  $p<0,001$ ). Eine (überwie-

gend milde) Hypercholesterolämie war unter einer Tamoxifen-Monotherapie seltener als unter den Letrozol-Regimes (29,9% vs. 41,4 bis 53,2%,  $p<0,001$ ). Vaginale Blutungen, Hitzewallungen und Nachtschweiß traten unter Tamoxifen häufiger auf, Arthralgien und Myalgien waren unter Letrozol häufiger. Bei den Patientinnen, die Tamoxifen als Monotherapie oder im Anschluss an Letrozol erhalten hatten, traten seltener Frakturen auf als bei Letrozol-Monotherapie oder Tamoxifen-Letrozol-Sequenztherapie ( $p=0,02$ ).

**Diskussion**

Bei Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ist weder eine Letrozol-Tamoxifen-Sequenztherapie noch eine Tamoxifen-Letrozol-Sequenztherapie einer Letrozol-Monotherapie hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Dies ergab die Analyse der Follow-up-Daten über median 71 Monate nach Randomisierung. In einer im Jahr 2007 veröffentlichten Analyse der Rezidivraten zwei Jahre nach Randomisierung in eine der beiden Monotherapie-Gruppen hatte sich ein signifikant besseres Abschneiden unter Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen ergeben, insbesondere bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus, großen Tumoren und Invasion ins Gefäßsystem. Ein ähnliches Muster ergab sich in der aktuellen Subgruppenanalyse der nodal-positiven Patientinnen: In der Tamoxifen-Letrozol-Sequenztherapie-Gruppe war die Rezidivrate höher als in der Letrozol-Monotherapie-Gruppe – das Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant. In der früheren Auswertung der BIG-1-98-Studie konnte gezeigt werden, dass die Letrozol-Monotherapie im Vergleich zur Tamoxifen-Monotherapie mit einer signifikant geringeren

Rezidivrate einherging – das galt insbesondere für Fernmetastasen. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der aktuellen Auswertung und es konnte darüber hinaus für die Letrozol-Monotherapie ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben festgestellt werden. Die Autoren gehen davon aus, dass der Unterschied im Gesamtüberleben noch deutlicher gewesen wäre, wenn in der Tamoxifen-Gruppe kein Cross-over zu Letrozol stattgefunden hätte, was nach Bekanntwerden der ersten Ergebnisse der Studie erlaubt war. Für diese Vermutung sprechen die Daten aus anderen, unabhängig von BIG 1-98 durchgeführten Studien, in denen ein Aromatasehemmer-Switch nach Tamoxifen mit einem Überlebensvorteil verbunden war. In einer zweiten zensierten Auswertung, in der unter anderem die Patienten ausgeschlossen wurden, die die Behandlung gewechselt hatten, wurde dann auch ein größerer Vorteil für Letrozol beim Gesamtüberleben errechnet als in der Intention-to-treat-Analyse. Da beide Methoden jedoch Verzerrungen unterliegen können, liegt das tatsächliche Ausmaß des Vorteils einer Letrozol-Monotherapie vermutlich zwischen den beiden Ergebnissen. Unter keinem der Therapieregimes traten unverträgliche Toxizitäten auf, auch ergaben sich keine Hinweise auf bisher noch nicht bekannte unerwünschte Reaktionen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse den Wert einer adjuvanten endokrinen Therapie mit Letrozol.

**Quelle**

The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766–76.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:  
<http://www.arzneimitteltherapie.de>  
 Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Postmenopausales Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom

### Langzeitdaten belegen Überlebensvorteil bei Switch von Tamoxifen auf Exemestan

Eine aktuelle Auswertung der Intergroup Exemestan Study (IES) 031 nach einer medianen Beobachtungszeit von fast acht Jahren belegt erneut den signifikanten Vorteil der Umstellung auf den Aromatasehemmer Exemestan nach zwei- bis dreijähriger Einnahme von Tamoxifen: Im Vergleich zur kontinuierlichen Therapie mit Tamoxifen verlängerte der Switch auf Exemestan signifikant das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben. Die Daten wurden auf einer von Pfizer Pharma im Rahmen des ECCO/ESMO veranstalteten Pressekonferenz im September 2009 in Berlin vorgestellt.

#### Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde Intergroup Exemestan Study (IES) 031 ist die Sequenztherapie-Studie mit der bisher längsten Nachbeobachtungszeit. Insgesamt 4724 postmenopausale Frauen mit frühem, Hormonrezeptor-positivem oder -unbekanntem Mammakarzinom, die nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen-Behandlung ohne Rezidiv waren, erhielten für den Rest der fünf Jahre dauernden adjuvanten endokrinen Therapie entweder täglich 25 mg Exemestan (Aromasin®; n=2372) oder nahmen weiterhin täglich 20 mg Tamoxifen (z. B. Nolvadex®; n=2352) ein.

#### Ergebnisse

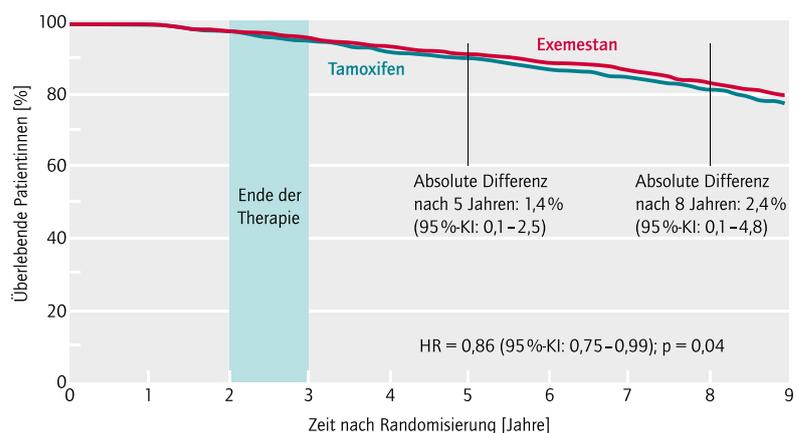
Bereits nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten konnte ein verlängertes krankheitsfreies und Gesamtüberleben festgestellt werden, wenn die endokrine Therapie von Tamoxifen auf Exemestan umgestellt wurde.

Nach 91 Monaten war das krankheitsfreie Überleben, definiert als Lokal- oder Fernrezidiv, kontralaterales Mammakarzinom oder Tod jeglicher Ursache, in der Exemestan-Gruppe im Vergleich zur Tamoxifen-Gruppe signifikant verbessert (Hazard-Ratio [HR] 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–0,92; p=0,009). Das Gesamtüberleben war in der Switch-Gruppe ebenfalls signifikant verbessert (HR 0,86; 95%-KI 0,75–0,99; p=0,04). Für Exemestan zeigte sich ein deutlicher Carry-over-Effekt, das heißt, die positive Wirkung

der Umstellung hielt auch nach Therapieende an: Betrug der absolute Unterschied im Gesamtüberleben nach fünf Jahren Nachbeobachtung 1,4%, waren es nach acht Jahren 2,4% (Abb. 1). Im Verlauf der langen Beobachtungszeit wurden keine bisher nicht bekannten Nebenwirkungen festgestellt. Unter Tamoxifen traten mehr Thromboembolien (3,1% vs. 2,1%; p=0,02) und Endometriumveränderungen (3,9% vs. 1,5%; p<0,001) auf. Unter Exemestan entwickelten sich typischerweise in den ersten Wochen Muskel- und Gelenkschmerzen, die in den meisten

Fällen mit Analgetika wie nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) gelindert werden konnten. Über die Ursache dieser Arthralgien kann bisher nur spekuliert werden – mögliche Erklärungen sind eine erhöhte Nozizeption aufgrund des Estrogenabbaus, ein Effekt inflammatorischer Zytokine oder ein direkter Effekt auf opioidsensible Nervenfasern des zentralen Nervensystems.

Unter Exemestan war die Frakturrate signifikant höher als in der Tamoxifen-Gruppe (10,7% vs. 8,1%; p=0,002). Der Knochendichteverlust der ersten sechs Monate unter Exemestan stabilisierte sich im weiteren Verlauf gegenüber Tamoxifen. Nach der Behandlung nahm die Knochendichte in der Exemestan-Gruppe zu, in der Tamoxifen-Gruppe dagegen weiterhin ab. Zwei Jahre nach Abschluss der Therapie konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr in der Knochendichte der Lendenwirbelsäule festgestellt werden; in der Gesamtfemurregion („total hip“) war die Knochendichte in der Exemestan-Gruppe zu diesem Zeitpunkt etwas höher als in der Tamoxifen-Gruppe (p=0,044; Abb. 2).



Ereignisse/Patientinnen unter Risiko, n/N	
<b>Exemestan</b>	0/2294, 17/2229, 40/2177, 42/2105, 63/2006, 36/1926, 47/1781, 42/1434, 38/821, 22+5*/291
<b>Tamoxifen</b>	0/2305, 23/2249, 52/2181, 53/2094, 63/1996, 42/1912, 61/1767, 38/1411, 44/767, 23+6*/294

Abb. 1. Medianes Gesamtüberleben postmenopausaler Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem/-unbekanntem Mammakarzinom (IES-031-Studie). \*Zum Zeitpunkt der Präsentation noch nicht bestätigt

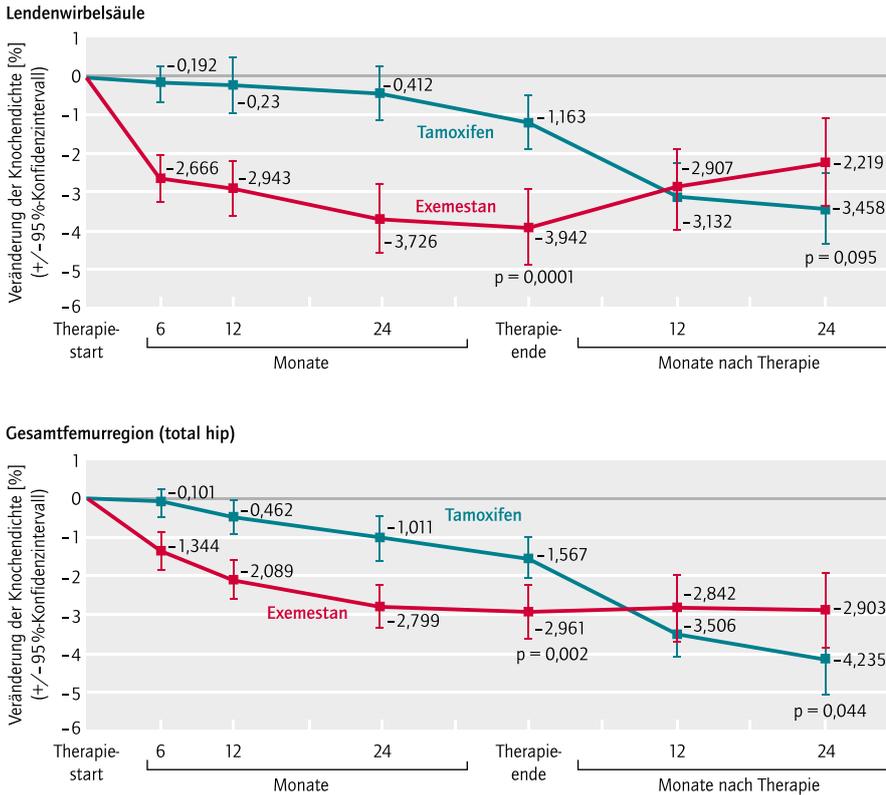


Abb. 2. Veränderung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und der Gesamtfemurregion („total hip“) bis zwei Jahre nach Beendigung der Therapie

**Fazit**

Aufgrund der im Vergleich zur kontinuierlichen Tamoxifen-Therapie besseren Ergebnisse für das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben ist eine sequenzielle Therapie über 5 Jahre mit Tamoxifen gefolgt von Exemestan zu empfehlen. Die Sequenztherapie wird entsprechend in den aktuellen Leitlinien der AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie) berücksichtigt.

**Quellen**

Prof. Charles Coombes, London/UK; Prof. Robert Coleman, Sheffield/UK; Prof. Christos Markopoulos, Athen/Griechenland; Pressekonferenz „Switch strategy placed in current context of new 6 years follow-up data and clinical implications“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen des ECCO/ESMO 2009, Berlin, 22. September 2009.  
 Coombes C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

**Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

**Herausgeber**

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

**Redaktion**

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

**Regelmäßige Textbeilage**

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

**Verlag**

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

**Geschäftsführung**

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

**Anzeigen**

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

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

**Abonnenten-Service**

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

**Bezugsbedingungen**

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

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

**Urheber- und Verlagsrecht**

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

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

**Gebrauchsnamen**

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

**Hinweis**

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand 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.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft 2008

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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