

# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von  
H. C. Diener  
R. Gugler  
F. Lammert  
U. Laufs  
E. Mutschler  
A. Schmidtke  
C. Unger

**Medikamentöse Therapie bei sekundärer Osteoporose**



**Empagliflozin**

**Naloxegol**

**Interaktion Rifampicin und Clindamycin**

**Hepatitis C: Sofosbuvir plus Velpatasvir bei allen Genotypen**

**Ergebnisse der SPRINT-Studie**

**Notizen**

# 3

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
34. Jahrgang · Heft 3  
März 2016

## Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen  
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe  
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg  
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.  
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.  
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)  
Dr. Stefan Fischer  
Dr. Maja M. Christ  
Solvejg Langer  
Rika Rausch  
Dr. Tanja Sauße  
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. Michael Böhm, Homburg  
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln  
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln  
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen  
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt  
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz  
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München  
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar  
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena  
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München  
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald  
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz  
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin  
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg  
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim  
Prof. Dr. med. Michael Platten, Heidelberg  
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen  
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen  
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz  
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts  
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
**EMPA-REG-OUTCOME und SPRINT** 57  
Studien, die die Leitlinien verändern werden

## Übersicht

Peter Oelzner, Gabriele Lehmann und Gunter Wolf, Jena  
**Medikamentöse Therapie ausgewählter Formen der sekundären Osteoporose** 59

**Zertifizierte Fortbildung** 73



## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Jörg Bojunga, Frankfurt am Main, und Jürgen Schölmerich, Hofheim am Taunus  
**SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-2-Diabetes** **PraxisCheck** 75  
EMPA-REG-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin publiziert

Martin Storr, Starnberg  
**Naloxegol** **PraxisCheck** 79  
Peripher wirkender My-Opioid-Rezeptorantagonist zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation

## Pharmakovigilanz

Dorothea Strobach, Michael Nagl und Alexandra Weber, München  
**Welche Evidenz gibt es für eine potenzielle Wechselwirkung zwischen Rifampicin und Clindamycin?** 84

## Klinische Studie

Matthias Desch, Wien  
**Hepatitis C: Anhaltendes virologisches Ansprechen unter Sofosbuvir plus Velpatasvir bei allen Genotypen** 87

**Referiert & kommentiert**

**Therapiehinweise** 89

Therapieresistente Hypertonie: Neue, überzeugende Daten zur Therapie mit Spironolacton – Ergebnisse der SPRINT-Studie: 120 mm Hg als neuer Zielwert für die Blutdrucktherapie? – Einnahmetreue bei Statin-Therapie: Einfluss durch Berichterstattung in den Medien – Fortgeschrittenes malignes Melanom: Ipilimumab auch bei Vorliegen einer Autoimmunerkrankung?

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 94

Erster oraler Proteasomhemmer beim multiplen Myelom: Ixazomib verlängert progressionsfreies Überleben – Idiopathische thrombozytopenische Purpura: Romiplostim wirkt bei Kindern – Multikinase-Inhibitor bei FLT3-mutierter AML: Midostaurin in Kombination mit Chemotherapie verlängert Überleben – Rezidierte oder refraktäre CLL: Ultra-Hochrisikopatienten profitieren von Venetoclax – Chronische lymphatische Leukämie: Ibrutinib bei allen Älteren schon in der Erstlinientherapie einsetzen – Invasive Pilzinfektionen: Isavuconazol zur Behandlung invasiver Aspergillosen und Mucormykosen – Multiple Sklerose: Nachhaltige Hemmung von aktivierten Lymphozyten – Multiple Sklerose: Innovative Wirkstoffe: Dimethylfumarat und pegyliertes Interferon beta-1a

**Pressekonferenz** 105

Patientenzentrierte Therapie der Schizophrenie: Depot-Antipsychotika verbessern die Lebensqualität – HIV-Infektion: Weniger Proteinurie und höhere Knochendichte mit neu zugelassenem Kombinationspräparat

**Notizen** 109

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

**Impressum** 83

# EMPA-REG-OUTCOME und SPRINT

## Studien, die die Leitlinien verändern werden

Was ist eine sehr gute Studie? Die Antwort ist relativ einfach: Das ist eine Studie, die die Leitlinie verändern wird, also einen hohen Empfehlungsgrad hat. Legt man dieses Beurteilungskriterium zugrunde, so gibt es in der Tat sehr wenige sehr gute Studien. Am überzeugendsten sind Studienergebnisse immer dann, wenn harte Endpunkte definiert sind; denn kein Surrogatparameter kann letztendlich die klinische Wirksamkeit eines Therapieprinzips bzw. einer Strategie zuverlässig voraussagen. Entscheidend ist allemal, was am Ende dabei herauskommt. Ohne solche Effekte wäre die Therapie nur eine Kosmetik von Messparametern wie Blutdruck oder Blutzucker. In den letzten Monaten wurden zwei Studien publiziert, nämlich die EMPA-REG-OUTCOME- und die SPRINT-Studie, die die Kriterien einer sehr guten Studie erfüllen und deshalb sicherlich bei der Aktualisierung der Leitlinien Berücksichtigung finden dürften.



[Foto: privat]

### EMPA-REG-OUTCOME-Studie

Gerade in der Diabetologie gab es bisher kaum Endpunktstudien, ein Manko, das bei der Bewertung des Zusatznutzens neuer Substanzen immer wieder thematisiert wird. Auch wenn neue Substanzen aus kardialer Sicht sicher sind, so bedeutet dies noch lange nicht, dass sie kardiovaskuläre Ereignisse verhindern können. Dies konnte bisher nur für Metformin, allerdings bei einer kleinen Patientengruppe, gezeigt werden.

Nun konnte erstmals für ein Antidiabetikum, nämlich den SGLT2-Inhibitor Empagliflozin, im Rahmen der randomisierten, Placebo-kontrollierten EMPA-REG-OUTCOME (Empagliflozin remove excess glucose)-Studie eine kardioprotektive Wirkung nachgewiesen werden. Mit Empagliflozin wurde bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,1 Jahren der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall um rel. 14%, die kardiovaskuläre Mortalität um rel. 38%, die Gesamtmortalität um rel. 32% und die Notwendigkeit für einen Krankenhausaufenthalt um rel. 35% reduziert. Somit konnte in der betrachteten Hochrisikogruppe einer von drei kardiovaskulären Todesfällen verhindert werden.

### Vielfältige Mechanismen

Dieser günstige Effekt lässt sich sicherlich nicht nur durch die bessere Stoffwechseleinstellung allein erklären. Auch war die Behandlungszeit zu kurz, als dass eine antiatherosklerotische Wirkung zum Tragen gekommen wäre. Ganz schlüssige Erklärungen gibt es bisher noch nicht. Letztendlich dürfte aber ein Mix unterschiedlicher Effekte zu dem günstigen Ergebnis beigetragen haben. Dazu gehören eine Abnahme des Sympathikotonus, des Körpergewichts, des Harnsäurespiegels, der Albuminurie, des Blutdrucks und der Triglyceride ebenso wie ein Anstieg des HDL-Cholesterins. Für manche ist Empagliflozin weniger ein Antidiabetikum als ein Kardiakum. Auch wird bereits darüber diskutiert, ob Empagliflozin Metformin als Basis-Antidiabetikum ablösen könnte. Wie immer bei solchen Studien stellt sich auch bei der EMPA-REG-OUTCOME-Studie die Frage, die niemand zuverlässig beantworten kann: Substanz- oder Gruppen-Effekt? Pragmatisch formuliert kann man sagen: Mit Empagliflozin ist man auf der sicheren Seite; wer einen anderen SGLT2-Inhibitor einsetzt, kann damit richtig liegen, aber letzte Sicherheit hat er nicht.

### SPRINT-Studie

Auch die Ergebnisse der SPRINT-Studie bei über 10 000 Hypertonikern sind dazu angetan, die offiziellen Empfehlungen, diesmal bezüglich Blutdruckzielwerten, zu verändern. Die Diskussion über den optimalen Blutdruckzielwert ist so alt wie die Blutdruckbehandlung selbst. Bei fehlender Evidenz für noch strengere Werte wurde vor einigen Jahren eine Zielblutdruck von < 140/90 mmHg vorgegeben, obwohl epidemiologische Daten dafür sprechen, dass ein Blutdruck von 120/80 mmHg optimal ist. Für diesen Wert hat die SPRINT-Studie jetzt die lang ersehnte Evidenz gebracht, indem sie die beiden Zielwerte miteinander verglichen hat. Durch die intensivere Therapie nahm die Gesamtsterblichkeit um rel. 27% ab und der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz wurde um 25% gesenkt. Doch wo Licht ist, ist auch Schatten. Unter der intensiven Blutdrucksenkung traten häufiger Nebenwirkungen auf, nämlich Hypotonie, Synkopen, Elektrolytstörungen und akutes Nierenversagen.

Die Frage jedoch ist, ob diese neuen strengen Zielwerte für alle Hypertoniker gelten sollen; denn in der SPRINT-Studie handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv. Eingeschlossen wurden über 50-jährige Patienten mit zusätzlichen Risiken (Alter > 75 Jahre oder eingeschränkte Nierenfunktion oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder nach dem Framingham Risk Score ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko). Diabetiker und Patienten nach einem Insult waren ausgeschlossen. Somit sind die Ergebnisse auch nicht übertragbar auf Patienten < 50 Jahre, Patienten mit Z.n. Schlaganfall und Diabetiker, zumal in der ACCORD-Studie bei Diabetikern der Vorteil einer intensiveren Blutdruckeinstellung nicht belegt werden konnte. Doch bei Hochrisikopatienten sollte der Zielwert bei 120/80 mmHg liegen.

In diesem Zusammenhang wird natürlich auch die Frage zu diskutieren sein, ob bei den bekannten Defiziten bei der Hochdruckbehandlung diese noch strengeren Zielwerte überhaupt ein realistisches Ziel im praktischen Alltag sein können. Wenn man allerdings bedenkt, dass in der Standard-Gruppe 1,8 und bei der intensiven Therapie 2,8 Substanzen gegeben werden mussten, so scheint der Mehraufwand durchaus vertretbar und machbar.

Dr. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg



# Medikamentöse Therapie ausgewählter Formen der sekundären Osteoporose

Peter Oelzner, Gabriele Lehmann und Gunter Wolf, Jena

Den sekundären Osteoporosen liegen eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen, jedoch auch Nebenwirkungen oder Folgen einer medikamentösen oder operativen Therapie zugrunde. Eine Besonderheit der sekundären gegenüber der postmenopausalen Osteoporose liegt darin, dass sich deren Entwicklung und Ausmaß häufig über die Behandlung der Grunderkrankung oder Modifizierung einer Osteoporose-begünstigenden Pharmakotherapie günstig beeinflussen lassen. Die spezifische medikamentöse Therapie sekundärer Osteoporosen orientiert sich – wie auch die der postmenopausalen Osteoporose – an den Leitlinien des Dachverbandes osteologischer Gesellschaften (DVO) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Viele Ursachen einer sekundären Osteoporose spielen eine entscheidende Rolle als Therapieschwellen-modifizierende Faktoren bei der Indikationsstellung für eine spezifische Pharmakotherapie, die sich an Frakturrisiko, Zulassungsstatus und Kontraindikationen orientiert. Auf Aspekte der medikamentösen Prophylaxe und Therapie ausgewählter wichtiger Formen der sekundären Osteoporose soll in der folgenden Übersicht eingegangen werden, insbesondere auf die Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die Glucocorticoid-begünstigte Osteoporose, die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose und die Osteoporose im Zusammenhang mit adjuvanter endokriner Therapie des Mammakarzinoms mit Aromataseinhibitoren. Pathogenetische und diagnostische Aspekte werden soweit berücksichtigt, wie es für das Verständnis der Problematik notwendig ist.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:59–71.*

Während es sich bei der postmenopausalen Osteoporose um eine potenzielle Begleiterscheinung eines physiologischen Prozesses handelt, liegt bei den sekundären Osteoporosen eine in der Regel behandelbare Grunderkrankung vor. Männer leiden häufiger an einer sekundären Osteoporose als Frauen.

Eine Besonderheit der sekundären Osteoporose besteht somit darin, dass sich mit der Behandlung der Osteoporose-begünstigenden Grunderkrankung und durch Modifizierung oder Beendigung einer den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussenden Therapie der Krankheitsprozess der Osteoporose oder deren Ausprägung beeinflussen lassen können. Beispiele für solche Osteoporose-begünstigenden oder -auslösenden Grunderkrankungen, die einer Behandlung zugänglich sind, sind rheumatoide Arthritis (RA), ankylosierende Spondylitis (AS), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), primärer Hyperparathyreoidismus und weitere endokrinologische Erkrankungen wie Cushing-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen und Wachstumshormonmangel.

Eine gewisse Sonderstellung hat der Diabetes mellitus: Hier kommt es offenbar sowohl zu einer Stoffwechsel-abhängigen als auch -unabhängigen Beeinträchtigung der Knochenqualität mit erhöhtem Frakturrisiko.

Die Medikamentengruppen, die zur Therapie sekundärer Osteoporosen in Betracht kommen, sind in erster Linie bei

postmenopausalen Frauen besonders intensiv hinsichtlich ihrer Effizienz evaluiert. Ferner ist zu bedenken, dass es sich bei der Osteoporose in vielen Fällen um einen multifaktoriellen Prozess handelt, bei dem sowohl physiologische Faktoren (z.B. die Menopause), den Knochenmetabolismus beeinflussende Faktoren der Grunderkrankung als auch ungünstige oder protektive Effekte der Therapie auf den Knochen von Bedeutung sind. Ein Beispiel für eine multifaktoriell bedingte Osteoporose ist die Osteoporose einer postmenopausalen Patientin mit rheumatoider Arthritis unter Glucocorticoid-Therapie.

## Bedeutung der DVO-Leitlinie für die diagnostische und therapeutische Strategie

### Diagnostik

Die Indikationsstellung für die Basisdiagnostik der Osteoporose sowie für eine spezifische medikamentöse Therapie orientiert sich nicht nur bei der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes, sondern auch bei der Gruppe der sekundären Osteoporosen an der „DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie

*Prof. Dr. med. Peter Oelzner, Priv.-Doz. Dr. Gabriele Lehmann, Funktionsbereich Rheumatologie und Osteologie, Prof. Dr. med. Gunter Wolf, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, E-Mail: peter.oelzner@med.uni-jena.de*

Indikationsstellung zur Basisdiagnostik inklusive Osteodensitometrie (DXA) bei 10-Jahres-Risiko für radiographische vertebrale Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen > 20% (Empfehlungen zur Basisdiagnostik gelten für postmenopausale Frauen und für Männer ab dem 60. Lebensjahr)

- Niedrigtraumatische Frakturen (detaillierte Beschreibung DVO-Leitlinien)
- **Verschiedene Erkrankungen und Pharmaka, die potenziell zu sekundärer Osteoporose führen, z. B.**
  - entzündlich-rheumatische Erkrankungen: Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis
  - endokrinologische Erkrankungen: Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus Typ 1, primärer Hyperparathyreoidismus, Wachstumshormonmangel
  - Billroth II/Gastrektomie, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
  - bestehende/geplante Therapie mit GK ≥ 2,5 mg/d für > 3 Monate/Jahr
  - Epilepsie/Antiepileptika
  - Erweiterung der Indikationsliste bei Frauen ab 60. und Männern ab 70. Lebensjahr u.a. um COPD, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, persistierende (subklinische) Hyperthyreose, Hypogonadismus bzw. Hormonablation beim Mann, Therapie mit Aromatasehemmern, Protonenpumpenhemmern (chronisch)

Ermittlung des T-Scores an LWS, Schenkelhals, Gesamtfemur

Indikationsstellung zur spezifischen Osteoporosetherapie basierend auf niedrigstem T-Score, Alter, Geschlecht und die Therapieschwelle modifizierende Faktoren (z.B. Erkrankungen, Medikamente)

Wahl des Präparates basierend auf Nebenwirkungsprofil und Zulassung

Abb. 1. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus bei Osteoporose (basierend auf DVO-Leitlinie 2014); COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GK: Glucocorticoide; LWS: Lendenwirbelsäulenbereich

der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“ ([www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014)). Eine Indikation zur Basisdiagnostik besteht dann, wenn das kalkulierte 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen bei > 20% liegt. Wesentliche Krankheitsbilder und Medikamente, die potenziell eine sekundäre Osteoporose bedingen, finden sich im Rahmen der Leitlinie in einer Indikationsliste für die Basisdiagnostik wieder (Abb. 1).

Zur Basisdiagnostik gehören neben der Osteodensitometrie mittels dualer x-ray-Absorptiometrie (DXA) an Lendenwirbelsäule, Gesamtfemur und Schenkelhals die ausführliche Anamnese bezüglich Frakturen und Osteoporose-Risikofaktoren beziehungsweise Hinweisen auf sekundäre Osteoporose-Formen sowie die Beurteilung von Muskelkraft und Koordination beziehungsweise die Einschätzung des Sturzrisikos. Besondere Bedeutung haben auch Laboruntersuchungen, die zur Differenzialdiagnose und zur Diagnose sekundärer Osteoporosen beitragen können. Zu diesen Laboruntersuchungen zählen: Calcium und Phosphat im Serum, Creatinin-Clearance, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Proteinelektrophorese sowie Thyreotropin(TSH)-Spiegel. Sie dienen unter anderem der differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer Osteoporose von renaler Osteopathie, Osteomalazie beispielsweise

Tab. 1. Knochenmineraldichte (T-Score), Alter und Geschlecht als Indikatoren für spezifische medikamentöse Therapie (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

Alter [Jahre]		T-Score (Duale X-ray-Absorptiometrie)				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50 - 60	60 - 70	-	-	-	-	+
60 - 65	70 - 75	-	-	-	+	+
65 - 70	75 - 80	-	-	+	+	+
70 - 75	80 - 85	-	+	+	+	+
> 75	> 85	+	+	+	+	+

- : noch keine Indikation zur spezifischen Therapie
- + : Indikation zur spezifischen Therapie gegeben
- Modifikation der Therapieschwelle durch weitere Faktoren (häufig Risikofaktoren bzw. Ursachen für sekundäre Osteoporose)
- Anhebung jeweils pro einzelnen Risikofaktor (additiv)
- In der Regel nicht mehr als zwei Risikofaktoren additiv benutzen
- Anhebung der Therapiegrenze nur bis zu einem maximalen T-Score von -2,0

bei Malabsorptionssyndrom, Phosphatdiabetes oder Plasmozytom beziehungsweise zur Erkennung von entzündlichen Erkrankungen und einer Hyperthyreose als Ursache einer Osteoporose.

**Therapie und Prophylaxe**

Bei Therapie und Prophylaxe der sekundären Osteoporose sind allgemeine Maßnahmen von der spezifischen medikamentösen Therapie zu unterscheiden. Zu den generellen Empfehlungen zählen Maßnahmen zur Förderung von Muskelkraft und Koordination sowie zur Beseitigung vermeidbarer Ursachen für Stürze. Dazu gehören das Einstellen einer Sturz-begünstigenden Medikation und gegebenenfalls Veränderungen im häuslichen Umfeld wie Beseitigen von „Stolperfallen“, Anbringen von Haltegriffen etc., die Vermeidung eines Körpermassenindex (BMI) < 20 kg/m<sup>2</sup>, das Beenden von Nicotinkonsum sowie eine ausreichende Calciumzufuhr über die Nahrung (ca. 1000 mg/Tag). Bezüglich der allgemeinen medikamentösen Therapie ist vor allem die Vitamin-D-Substitution in einer täglichen Dosis von 800 bis 1000 E Vitamin D<sub>3</sub> zu nennen. Der Vitamin-D-Bedarf differiert und ist vom Ausmaß eines bestehenden Vitamin-D-Defizits abhängig. Der angestrebte Vitamin-D-Spiegel im Blut sollte zwischen 50 und 125 nmol/l, besser bei mindestens 75 nmol/l liegen [7]. Alternativ zur täglichen Vitamin-D-Gabe kommt auch eine intermittierende Applikation, beispielsweise 20 000 E Vitamin D<sub>3</sub> alle 14 Tage in Betracht.

Die Indikationsstellung für eine spezifische Osteoporose-Therapie, die über die genannten Maßnahmen hinausgeht, basiert neben dem mittels DXA gemessenen Knochenmineralgehalt auf Alter und Geschlecht des Patienten sowie auf dem Vorliegen osteoporotischer Frakturen. Der wesentliche im Rahmen der DXA-Messung für die Indikationsstellung herangezogene Messwert ist der T-Score. Dieser gibt die Abweichung der aktuell gemessenen Knochenmineraldichte vom Normalen (d. h. die Abweichung von der maximal im Leben erreichten Knochenmineraldichte, der „peak bone mass“) als Vielfaches einer Standardabweichung an. Eine Indikation für eine spezifische Therapie besteht

- bei niedrigtraumatischen Wirbelkörper- oder proximalen Femurfrakturen (detaillierte Beschreibung siehe

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Therapieindikation bei um 1,0 höherem T-Score (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

- GK  $\geq 2,5$  mg bis  $< 7,5$  mg Prednisolonäquivalent (außer bei RA, hier +0,5)
- Diabetes mellitus Typ 1
- $\geq 3$  niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (nicht Finger, Zehen, Schädel, Knöchel)

GK: Glucocorticoide; RA: rheumatoide Arthritis

DVO-Leitlinie) und Vorliegen eines T-Scores von  $< -2,0$  (individuell auch bei einem T-Score von  $> -2,0$ )

■ einer bestehenden oder geplanten Glucocorticoid-Therapie mit Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent über mindestens drei Monate (siehe Abschnitt Steroidosteoporose) bei einem T-Score  $\leq -1,5$  beziehungsweise wenn das kalkulierte 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen bei  $> 30\%$  liegt.

Generell ist das Frakturrisiko bei Frauen etwas höher als bei Männern und nimmt mit steigendem Alter der Patienten kontinuierlich zu – insbesondere auch bedingt durch das höhere Risiko für Stürze. Die Therapieschwelle für eine spezifische Therapie liegt daher bei älteren Patienten deutlich niedriger beziehungsweise bei höheren T-Scores als bei jüngeren Patienten (Tab. 1). Wichtige Krankheitsbilder und Medikamente, die potenziell eine sekundäre Osteoporose bedingen, modifizieren die Therapieschwelle in dem Sinne, dass bereits bei höheren T-Scores eine spezifische Osteoporose-Therapie empfohlen wird. Das heißt, die Therapieschwelle wird gesenkt. Eine Übersicht über die Therapieschwelle modifizierende Faktoren geben Tabelle 2 und Tabelle 3.

Bei der Auswahl des Präparats für eine spezifische Osteoporose-Therapie spielt neben dem möglichen Vorliegen von Kontraindikationen der Zulassungsstatus eine wesentliche Rolle. Für die postmenopausale Osteoporose sind vier Bisphosphonate (Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure), zwei selektive Estrogenrezeptor-modulatoren (Bazedoxifen, Raloxifen), der RANKL(Rezeptor-Aktivator-von-NFkappaB-Ligand)-Antikörper Denosumab, Strontiumranelat, Teriparatid und Estrogene zugelassen. Dagegen beschränkt der Zulassungsstatus das Spektrum zumindest der primär einzusetzenden Medikamente bei der Osteoporose des Mannes und den sekundären Osteoporosen, beispielsweise der Steroidosteoporose. Für die Osteoporose des Mannes sind zugelassen: Bisphosphonate (Alendronsäure 10 mg/Tag, Risedronsäure 35 mg/1-mal/Woche, Zoledronsäure), Denosumab, Strontiumranelat und Teriparatid. Auf den Zulassungsstatus bei Steroidosteoporose wird im entsprechenden Abschnitt eingegangen.

## Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (RA und AS)

### Risikofaktoren und Pathogenese der Entzündungs-assoziierten Osteoporose am Beispiel der rheumatoiden Arthritis

Knochenveränderungen als Folge der chronischen Entzündung treten bei der rheumatoiden Arthritis sowohl periartikulär in Form einer bereits sehr früh zu beobachtenden periartikulären Demineralisation und im weiteren Verlauf

Tab. 3. Therapieindikation bei um 0,5 höherem T-Score (basierend auf DVO-Leitlinie 2014)

- **Bestimmte klinische Situationen/Frakturen/anamnestic Angaben**  
Singularäre vertebrale Frakturen 1. Grades; nichtvertebrale Frakturen nach 50. Lebensjahr, proximale Femurfraktur Eltern; Untergewicht<sup>1</sup>; Rauchen und/oder COPD<sup>1</sup>, multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung<sup>1</sup>; Immobilität<sup>1</sup>
- **Verschiedene Erkrankungen**  
Rheumatoide Arthritis; ankylosierende Spondylitis  
Herzinsuffizienz<sup>1</sup>  
Subklinischer Hyperkortisolismus<sup>1</sup>  
Wachstumshormonmangel<sup>1</sup>  
Zöliakie  
Primärer Hyperparathyreoidismus<sup>1</sup>  
Hyperthyreose (auch subklinisch) sofern persistent<sup>1</sup>
- **Verschiedene Pharmaka<sup>1</sup>**  
Epilepsie/Antiepileptika; Depression/Antidepressiva  
Aromatasehemmer  
Hormonablation oder Hypogonadismus beim Mann  
Glitazone; Protonenpumpenhemmer – chronisch  
Hochdosierte inhalative Glucocorticoide
- **Weiteres**  
hsCRP-Erhöhung  
Knochenumbaumarker im 4. Quartil (Einzelfall)

<sup>1</sup> Risiko aktuell oder vor weniger als 12 bis 24 Monaten beendet; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein

als periartikuläre Knochendestruktion als auch gelenkfern in Form einer systemischen generalisierten Osteoporose auf. In einer Studie an 551 Patienten mit rheumatoider Arthritis fand sich bei mehr als 50% der postmenopausalen Frauen und der Männer eine Osteoporose, etwa 14% der postmenopausalen Frauen mit RA hatten vertebrale Frakturen [74]. Wichtige Risikofaktoren für eine Osteoporose bei RA sind hohes Alter, niedriger BMI [45, 46, 65, 66, 71, 74, 101] und eine Therapie mit Glucocorticoiden [45, 66, 74, 101], insbesondere auch hohe kumulative Glucocorticoid-Dosen [74]. Aber auch hohe entzündliche Aktivität [37, 45, 71] und ausgeprägtes Funktionsdefizit [45, 71, 100, 101], welches potenziell Sarkopenie, Immobilisation und vermehrte Sturzneigung impliziert, wurden als Risikofaktoren für eine systemische Osteoporose herausgearbeitet. Als Risikofaktoren für Frakturen bei RA gelten hohes Lebensalter [4, 78, 79], die Gabe von Steroiden [4, 79, 80] und eine niedrige Knochenmineraldichte [78, 79].

In der Pathogenese von Osteoporose und Frakturen bei RA spielen eine Steigerung der Knochenresorption sowie eine Hemmung der Knochenformation beziehungsweise reparativer Prozesse eine entscheidende Rolle. Bei diesen pathologischen Veränderungen des Knochenbaus kommen der Induktion des für die Osteoklastogenese entscheidenden Zytokins RANKL und einer Suppression der Knochenformation eine wesentliche Bedeutung zu [18, 39, 97], unter anderem infolge vermehrter Expression von Wnt-Antagonisten durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ . Ferner konnte gezeigt werden, dass die für RA spezifischen Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Antikörper) Osteoklasten aktivieren können [44]. Die bei RA

Abkürzungsverzeichnis

25OHD <sub>3</sub>	25-Hydroxycholecalciferol
AI	Aromataseinhibitor
AGE	„Advanced glycation end product“, Reaktionsprodukt der Glykation
AS	Ankylosierende Spondylitis
BMD	„Bone mineral density“, Knochendichte/Knochenmineralgehalt
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	Zyklisches citrulliniertes Peptid
CRP	C-reaktives Protein
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	Duale X-ray-Absorptiometrie
GK	Glucocorticoide
GnRH	Gonadotropin releasing hormone, Gonadoliberin
IL	Interleukin
LWS	Lendenwirbelsäule
MSC	Mesenchymale Stammzellen
OPG	Osteoprotegerin
PPAR $\gamma$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma
PTH	Parathormon, auch Parathyrin
PTHrP	„Parathyroid hormone-related protein“, ein dem Parathormon verwandtes Peptid
RANKL	Rezeptor-Aktivator des NFkappaB-Liganden
RA	Rheumatoide Arthritis
sFRP	„Secreted frizzled-related protein 1“
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreotropin
T-Score	Abweichung der Knochendichte vom alters- und geschlechtsspezifischen Normalen in Vielfachen einer Standardabweichung

unter anderem im Knochen gesteigerte Akkumulation von „advanced glycation end products“ (AGEs) hemmt osteogene Funktionen von Osteoblasten, induziert in diesen Zellen osteoklastogene und proinflammatorische Mediatoren wie RANKL und TNF- $\alpha$  [31, 32] und führt durch veränderte biomechanische Eigenschaften mit reduzierter Bruchfestigkeit unabhängig vom Knochenmineralgehalt zu einem erhöhtem Frakturrisiko [55, 73]. Sehr häufig (32–52%) wird bei RA ein Vitamin D-Mangel beobachtet [6, 75, 91]. Zudem geht die hohe entzündliche Aktivität bei RA einher mit einer hoch signifikanten Verminderung der Serumspiegel von aktivem Vitamin-D-Hormon [75]. Verschiedene potenziell antagonistische Effekte von AGEs und Vitamin-D-Hormon auf den Knochenstoffwechsel weisen darauf hin, dass sich ungünstige Effekte von AGEs und Vitamin-D-Mangel auf den Knochen bei Erkrankungen mit AGE-Akkumulation und Vitamin-D-Mangel potenzieren können [77]. Das komplexe Ursachengefüge der Osteoporose bei RA wird durch Erkrankungs- und Therapie-unabhängige Faktoren wie Menopause und hohes Alter sowie die Effekte einer Glucocorticoid-Therapie komplettiert.

**Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis**

Die Prävalenz der Osteoporose ist bei ankylosierender Spondylitis geringer als bei RA. Zu erklären ist dies durch das im Mittel jüngere Alter und den höheren Anteil von Männern unter AS-Patienten im Vergleich zu RA-Patienten. Dennoch sind nicht wenige AS-Patienten von einer Osteoporose be-

troffen. Im Vergleich zu Alters- und Geschlechts-gematchten gesunden Kontrollen fand sich bei 504 AS-Patienten häufiger eine Osteoporose (9,7 vs. 0%) oder eine Osteopenie (57,5 vs. 34,9%) [110]. Bei AS besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen hoher entzündlicher Aktivität und Knochenmasseverlust. Patienten mit Erhöhung von BSG oder CRP hatten signifikant häufiger eine Osteoporose sowie einen signifikant geringeren Knochenmineralgehalt. Beginn der Erkrankung im Jugendalter, lange Morgensteifigkeit von Wirbelsäule und Gelenken sowie erhöhte BSG konnten als Risikofaktoren für Knochenmasseverlust im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) identifiziert werden; männliches Geschlecht, höheres Alter sowie Beteiligung des Hüftgelenkes im Erkrankungsprozess als Risikofaktoren für Knochenmasseverlust am Femur [110]. Die Gabe von Low-Dose-Steroiden war dagegen nicht mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko assoziiert. Im Vergleich zu gesunden Probanden hatten Patienten mit AS ein 5-fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ein um 35% erhöhtes Risiko für nicht-vertebrale Frakturen [85].

**Diagnostische und therapeutische Aspekte der Osteoporose bei RA und AS**

Eine Basisdiagnostik wird bei RA bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr empfohlen, bei AS bei Frauen ab dem 60. und bei Männern ab dem 70. Lebensjahr. Bei jüngeren Patienten mit AS ist es eine Einzelfallentscheidung. Nach der DVO-Leitlinie gelten die beiden häufigsten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen RA und AS als Faktoren, welche die von Knochenmineraldichte, Alter und Geschlecht des Patienten abhängige Schwelle für eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie senken. Patienten mit RA oder AS sollen nach DVO-Leitlinie bereits bei einem um 0,5 höheren T-Score behandelt werden als Patienten gleichen Alters und gleichen Geschlechts ohne diese Erkrankungen. Da es keine spezifische Therapie der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen an sich gibt, wird sich die Medikamenten-Auswahl nach der individuellen Situation des Patienten richten. Folgendes Vorgehen kann empfohlen werden:

- Auf Basis der oben genannten Indikationstabelle (Tab. 1) wird unter Berücksichtigung Therapieschwellen-modifizierender Faktoren (Tab. 2, 3) ermittelt, ob beim individuellen Patienten eine spezifische Osteoporose-Therapie indiziert ist.
- Ist dies der Fall, erfolgt die Auswahl der Substanzgruppe und des spezifischen Präparats.

Ausgehend von Studienlage und Pathophysiologie kommen sowohl antiresorptive als auch osteoanabole Therapieprinzipien in Betracht. Die Auswahl von Substanzgruppe und Präparat wird bestimmt vom Zulassungsstatus, der wesentlich durch Menopausestatus, Geschlecht und eine geplante oder bereits etablierte Therapie mit Glucocorticoiden determiniert wird, sowie durch eventuell vorliegende Kontraindikationen. Handelt es sich beispielsweise um eine postmenopausale Frau mit RA und bereits länger bestehender Glucocorticoid-Therapie, kann in der Regel nicht entschieden werden, ob eine postmenopausale Osteoporose oder eine Glucocorticoid-induzierte Osteoporose vorliegt beziehungsweise inwieweit der Knochenmasseverlust we-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Arzneimittel bei sekundärer Osteoporose: Wirkungsmechanismen**

**Bisphosphonate** sind stabile synthetische Pyrophosphatanaloga mit hoher Affinität zum Knochenmineral. Sie hemmen Osteoklastenformation und -aktivierung, inhibieren die Aktivität von ausdifferenzierten Osteoklasten und induzieren deren Apoptose [76].

- **Nicht-Aminobisphosphonate (Etidronsäure, Tiludronsäure, Clodronsäure)** metabolisieren nach Aufnahme in die Zelle zu einem zytotoxischen Adenosintriphosphat-Biphosphat-Analogon, welches ATP-abhängige Enzyme hemmt und die Apoptose von Osteoklasten induziert.
- **Aminobisphosphonate (Alendronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Pamidronsäure, Zoledronsäure, Incadronsäure, Minodronsäure)** interferieren dagegen mit dem Mevalonat-Stoffwechselweg über die Inhibierung von Farnesyl-Pyrophosphat.

**Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMS)** entfalten gewebs- und zellspezifische agonistische und antagonistische Estrogenwirkungen. Sie wirken am Knochengewebe agonistisch und hemmen die osteoklastäre Knochenresorption, während sie am Brustdrüsengewebe und am Endometrium antagonistisch wirken. In vitro hemmen SERMS die Osteoklastogenese und stimulieren die Differenzierung von Osteoblasten. Ferner werden modulierende Effekte auf die Expression von RANKL und OPG und eine Hemmung der TNF-Expression in Lymphozyten beschrieben.

**Denosumab** ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL bindet. Somit werden die stimulierende Wirkung von RANKL auf die Differenzierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen in reife Osteoklasten und die Osteoklasten-Aktivierung sowie die Hemmung der Osteoklastenapoptose durch RANKL aufgehoben. Es resultiert eine Hemmung der osteoklastären Knochenresorption.

**Strontium-Ranelat** hemmt nicht nur die osteoklastäre Knochenresorption, sondern stimuliert auch die Knochenformation. Ein Teil der Effekte wird über die Bindung an den Calcium-Sensing-Rezeptor auf Osteoblasten und Osteoklasten vermittelt. Strontium-Ranelat hemmt die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten und induziert die Osteoklasten-Apoptose. Daneben entfaltet Strontium-Ranelat durch Aktivierung des wnt-Signalwegs stimulierende Effekte auf die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Osteoblasten und fördert die Formation der Knochenmatrix. Folge der Osteoblasten-Differenzierung ist eine Abnahme des RANKL/OPG-Verhältnisses. Dies hemmt indirekt die Osteoklastenentwicklung.

**Teriparatid** ist ein rekombinantes humanes Parathormonfragment. Durch Bindung an den PTH/PTHrP-Typ-1-Rezeptor auf Osteoblasten werden verschiedene Signalwege in Osteoblasten, u. a. der wnt-Signalweg stimuliert, was einen starken osteoanabolen Effekt nach sich zieht.

**Estrogene** hemmen die osteoklastäre Knochenresorption durch Hemmung der Synthese von RANKL und proinflammatorischen, die Knochenresorption stimulierenden Zytokinen wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  sowie durch die Induktion von OPG. Darüber hinaus wurde eine Hemmung der Osteoblasten- und Osteozyten-Apoptose durch Estrogene beobachtet.

sentlich durch die chronische Entzündung selbst verursacht ist. Prinzipiell steht zur spezifischen Osteoporose-Therapie in diesem Fall das gesamte Repertoire der für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassenen Medikamente zur Verfügung (s. o.). Zu beachten ist allerdings, dass Teriparatid als das wesentliche, aktuell zur Verfügung stehende osteoanabole Arzneimittel in der Regel nur bei Patienten mit manifester Osteoporose (d. h. mit osteoporotischer Fraktur) zum Einsatz kommen sollte. Ferner wird eine Osteoporose-Therapie in der Regel mit einer anti-resorptiv wirksamen Substanz eingeleitet. Daher wird im vorliegenden Fall häufig ein Bisphosphonat zum Einsatz kommen. Eine Rationale für den Einsatz von Bisphosphonaten bei Osteoporose im Zusammenhang mit RA oder AS besteht auch darin, dass potenziell auf Basis der Knochenresorptions- und -formations-hemmenden Effekte der Bisphosphonate auch eine Suppression der periartikulären Knochendestruktion bei RA sowie eine Hemmung der überschießenden Knochenformation bei AS zu erwarten ist. Bis auf die nachgewiesene destruktionshemmende Wirkung von Zoledronsäure bei RA gibt es allerdings für diese Annahme außer im Tiermodell keine ausreichende Evidenz [76]. Für den RANKL-Antikörper Denosumab gibt es dagegen überzeugende Daten, welche eine knochendestruktionshemmende Wirkung am Gelenk bei RA belegen [11]. Aufgrund der Daten der ADAMO-Studie [61] wurde Denosumab auch für die Behandlung von Männern mit verminderter Knochenmineraldichte und erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Damit steht bei RA- und AS-Patienten mit Osteoporose eine sehr interessante pathophysiologisch basierte neuartige, aber teure Therapieoption zur Verfügung, die sowohl die Entwicklung der systemischen

Osteoporose als auch die periartikuläre Knochendestruktion hemmen kann. Für die RA selbst ist Denosumab allerdings nicht zugelassen.

Anders stellt sich die Situation dar, wenn bei Patienten mit RA eine längerfristige Glucocorticoid-Therapie eingeleitet werden soll. In diesem Fall kommen unter prophylaktischer Hinsicht in erster Linie die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure in Betracht, da hier eine Zulassung für die Steroidosteoporose besteht (s. Abschnitt Steroidosteoporose).

In Anbetracht des deutlichen Überwiegens der Männer und dem zurückhaltenden Einsatz von Glucocorticoiden bei AS-Patienten, kommen bei AS in erster Linie Pharmaka zum Einsatz, bei denen eine Zulassung für die Osteoporose des Mannes besteht (s. o.).

Ein hoher Stellenwert in der Prophylaxe von Osteoporose und Frakturen bei RA kommt der effektiven Suppression der entzündlichen Aktivität der Grunderkrankung zu. Bei früher RA konnte gezeigt werden, dass die entzündliche Aktivität der entscheidende Prädiktor des Knochenmassverlusts im Bereich der LWS ist [37]. Insbesondere für TNF-Blocker konnte bei RA und AS auch ein systemischer knochenprotektiver Effekt nachgewiesen werden, der teilweise mit Anstieg der Knochenmineraldichte verbunden war [10, 62, 68, 99, 105, 108, 109]. Tierexperimentelle und In-vitro-Befunde beziehungsweise Untersuchungen zu löslichen Markern von Knochenresorption und -formation weisen auch auf osteoprotektive Effekte einer Blockade des kostimulatorischen Signals zwischen Antigen-präsentierender Zelle und T-Zelle [5] sowie des Interleukin(IL)-6-Rezeptors [33] hin.

## Zwischenfazit

Der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen liegt ein komplexes Ursachengefüge zugrunde. Entzündliche Aktivität, medikamentöse Therapie, vor allem die Therapie mit Glucocorticoiden, sind ebenso bedeutsam für Störungen des Knochenmetabolismus wie von Erkrankung und Therapie unabhängige Faktoren. Einer effektiven Suppression der entzündlichen Aktivität bei gleichzeitigem Erhalt von Struktur und Funktion kommt daher in der Prävention der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eine zentrale Bedeutung zu. Bei der Auswahl der für Prävention und Therapie einer Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzten Medikamente müssen die individuelle Situation des Patienten sowie der Zulassungsstatus in der konkreten Situation berücksichtigt werden.

## Steroidosteoporose

### Pathogenese der Steroidosteoporose

Die Effekte der Glucocorticoide (GK) auf den Knochen sind sehr komplex. Die physiologische Funktion von Glucocorticoiden im Knochenmetabolismus besteht in einer Induktion der Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten, vermittelt über eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs [48]. Parallel wird die Differenzierung in Adipozyten und Chondrozyten gehemmt. Die Aktivierung des Wnt-Signalwegs durch Glucocorticoide trägt außerdem zu einer vermehrten Knorpeldegradation durch Chondrozyten in der Phase der intramembranösen Ossifikation bei und erlaubt so die Formation von geordnet strukturiertem neuen Knochen.

Im Hinblick auf die Pathophysiologie der durch Glucocorticoid-Therapie induzierten oder begünstigten Osteoporose sind extraskelatale Mechanismen bereits seit Längerem bekannt. Zu diesen Mechanismen zählen die Induktion einer negativen Calciumbalance, vermittelt durch Hemmung der intestinalen Calciumabsorption und Steigerung der renalen Calciumsekretion, sowie die Suppression der Sekretion von Sexualhormonen (Estrogene und Testosteron) und Wachstumshormon und eine Veränderung der Pulsatilität der Sekretion von Parathormon. Ferner trägt die Glucocorticoid-induzierte Sarkopenie durch reduzierte mechanische Beanspruchung des Knochens mit resultierender Abnahme der Knochenmasse und vermehrtem Sturzrisiko zum erhöhten Frakturrisiko bei. Neuere Befunde über die komplexen Interaktionen zwischen Knochen, Energiemetabolismus und Fettgewebe legen außerdem nahe, dass eine Hemmung der Osteocalcinsekretion in Osteoblasten und eine Beeinflussung der Leptinsekretion durch Glucocorticoide ungünstige Effekte von Glucocorticoiden auf Knochenformation und Muskulatur amplifizieren [20, 27, 29, 48].

Auf zellulärer Ebene sind in der Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose Effekte von Glucocorticoiden auf alle wesentlich am Knochenumbau beteiligten Zellen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) von Bedeutung. Glucocorticoide induzieren die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten, während eine Suppression

der Osteoklasten-Apoptose zu einem verlängerten Leben der Osteoklasten beiträgt. Weitere Effekte von Glucocorticoiden auf Osteoblasten sind Hemmung von Proliferation und Funktion, eine Hemmung des Zellzyklus sowie eine vermehrte Synthese des Wnt-Inhibitors sFRP und des die Osteoklastogenese stimulierenden RANKL. Die vermehrte sFRP-Sekretion hemmt über einen parakrinen Mechanismus den Wnt-Signalweg in mesenchymalen Stammzellen (MSC). Dies führt zu einer Downregulation des für die Osteoblastendifferenzierung wesentlichen Transkriptionsfaktors Runx2 und zu einer Induktion des für die Adipozyten-Differenzierung wichtigen Faktors PPAR $\gamma$ . Somit wird die MSC-Differenzierung zu Osteoblasten gehemmt und jene zu Adipozyten gesteigert. Die vermehrte Produktion von RANKL hat eine gesteigerte Knochenresorption zur Folge. Sie ist vor allem zu Beginn der Glucocorticoid-Therapie von Bedeutung. Des Weiteren hemmen Glucocorticoide die Proliferation von Osteoklasten-Präkursorzellen und reduzieren die resorptive Kapazität durch Interaktion mit der Zytoskelett-Reorganisation [48].

### Therapie der Steroidosteoporose

Die Effektivität von Bisphosphonaten in Prävention und Behandlung der Glucocorticoid-begünstigten Osteoporose wurde in mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen.

#### Alendronsäure

Alendronsäure in einer Dosierung von 5 oder 10 mg täglich wurde bei insgesamt 477 Patienten (> 50% Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie RA, Polymyalgia rheumatica, systemischem Lupus erythematoses) mit einer Glucocorticoid-Therapie von mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich über einen Zeitraum von 48 Wochen im Hinblick auf die Entwicklung der Knochendichte (bone mineral density, BMD) an LWS und Hüfte, biochemische Marker des Knochenumbaus sowie das Auftreten neuer vertebraler Frakturen untersucht [92].

Unter 5 beziehungsweise 10 mg Alendronsäure täglich kam es zu einem Anstieg der BMD an LWS und Schenkelhals, dagegen nahm die BMD in der Placebo-Gruppe an beiden Messorten ab (Tab. 4). Bei den Alendronsäure-behandelten Patienten kam es in 2,3% zu neuen vertebralen Frakturen, in der Placebo-Gruppe in 3,7% (relatives Risiko 0,6).

In einer 12-monatigen Extensionsstudie traten bei den mit Alendronsäure behandelten Patienten signifikant weniger neue vertebrale Frakturen auf als in der Placebo-Gruppe (0,7% vs. 6,8%;  $p=0,028$ ) [1].

Tab. 4. Bisphosphonate zur Prävention und Behandlung der Glucocorticoid-begünstigten Osteoporose: Veränderung der Knochendichte (BMD) unter Alendronsäure [92]

	Veränderung der Knochendichte [%]		
	5 mg Alendronsäure	10 mg Alendronsäure	Placebo
Lendenwirbelsäule	+2,1 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>	+2,9 $\pm$ 0,3 <sup>1,2</sup>	-0,4 $\pm$ 0,3
Schenkelhals	+1,2 $\pm$ 0,4 <sup>1,3</sup>	+1,0 $\pm$ 0,4 <sup>1,3</sup>	-1,2 $\pm$ 0,4 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>  $p \leq 0,001$  für Vergleich mit Placebo; <sup>2</sup>  $p \leq 0,001$  für Vergleich mit Baseline-Wert; <sup>3</sup>  $p \leq 0,01$  für Vergleich mit Baseline-Wert

Die Effektivität von 10 mg Alendronsäure/Tag auf die BMD von Glucocorticoid-behandelten Patienten wurde ferner an einer Gruppe von 50 Patienten mit RA nachgewiesen [111]. Auch für 70 mg Alendronsäure 1-mal wöchentlich wurde ein Effekt auf die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose belegt. An LWS, Trochanter und Hüfte war in der Alendronsäure-Gruppe ein signifikanter BMD-Anstieg nach 12 Wochen zu verzeichnen [103]. Zwischen 114 Patienten mit Alendronsäure und 59 Patienten mit Placebo, welche Glucocorticoide erhielten, ergab sich nach 12 Monaten Therapie eine hochsignifikante Differenz der BMD-Änderung im Vergleich zur Baseline-Untersuchung an LWS ( $p \leq 0,001$ ), Trochanter ( $p=0,007$ ) und Hüfte ( $p=0,008$ ).

Im Vergleich zu Alfacalcidol (1 µg/Tag) zeigte sich bei 201 Patienten (je etwa 1/3 mit RA, 1/3 Polymyalgia rheumatica, 1/3 anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen) mit mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent nach 18 Monaten unter 10 mg Alendronsäure/Tag ein BMD-Anstieg von 2,1% an der LWS, unter Alfacalcidol eine Abnahme um 1,9% [17]. Die mittlere Differenz der BMD-Änderungen nach 18 Monaten lag zwischen beiden Gruppen bei 4,0% und war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Drei Patienten unter Alendronsäure und acht unter Alfacalcidol erlitten neue vertebrale Frakturen.

#### Risedronsäure

Der präventive Effekt von Risedronsäure (2,5 bzw. 5 mg täglich) auf den Glucocorticoid-induzierten Knochenmassverlust über 12 Monate wurde bei 224 Patienten mit neu initiiertem Glucocorticoid-Therapie untersucht [12]. Bei den Risedronsäure-behandelten Patienten blieb die BMD unverändert, während sie unter Placebo signifikant abnahm ( $p < 0,05$ ). Zwischen Patienten unter 5 mg Risedronsäure und Placebo ergaben sich am Studienende hochsignifikante Differenzen der BMD an LWS, Schenkelhals und Trochanter ( $p < 0,001$ ), und es zeigte sich unter 5 mg Risedronsäure ein Trend zu weniger Frakturen ( $p=0,072$ ). Ein Erhalt der BMD unter 2,5 mg Risedronsäure täglich sowie ein signifikanter Abfall der BMD unter Placebo konnten auch bei 120 postmenopausalen Frauen mit RA mit Glucocorticoid-Langzeittherapie mit  $> 2,5$  mg Prednisolon/Tag während einer Beobachtungsperiode von 97 Wochen nachgewiesen werden [22].

Sowohl der präventive als auch der therapeutische Effekt von Risedronsäure wurde bei 184 Männern mit 7,5 mg Prednisolon über 12 Monate untersucht [86]. Unter 5 mg Risedronsäure war an LWS (4,8%), Schenkelhals (2,1%) und Trochanter (2,6%) im Vergleich zum Ausgangswert ein signifikanter Anstieg der BMD ( $p < 0,01$ ) zu verzeichnen, während sich unter Placebo eine signifikante Abnahme (3,4% an LWS und Trochanter; 3,3% am Schenkelhals;  $p < 0,01$ ) fand. Die BMD-Differenzen zwischen 5 mg Risedronsäure und Placebo waren sowohl in der präventiven ( $p < 0,01$ ) als auch in der therapeutischen Studie ( $p < 0,001$ ) signifikant. Wurden Patienten mit 5 und 2,5 mg Risedronsäure zusammengefasst, zeigte sich bei den Risedronsäure behandelten Männern eine signifikante Reduktion vertebraler Frakturen ( $p=0,008$ ) um 82,4%.

Eine identische Randomisierung (5 oder 2,5 mg Risedronsäure bzw. Placebo) erfolgte bei 290 Frauen und Männer mit Prednisolon-Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent

[87]. Unter 5 mg Risedronsäure kam es nach 12 Monaten zu einem Anstieg der BMD an LWS (2,9%), Schenkelhals (1,8%) und Trochanter (2,4%) mit signifikanten Unterschieden zur Placebo-Gruppe. Bei kombinierter Betrachtung beider Risedronsäure-Dosierungen konnte eine signifikante Reduktion der Rate vertebraler Frakturen um 70% ( $p=0,042$ ) belegt werden.

#### Zoledronsäure

Zoledronsäure in einer Dosierung von einmal 5 mg intravenös wurde im Vergleich zu Risedronsäure 5 mg/Tag oral bei 833 Patienten mit mindestens 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich unter präventiven beziehungsweise therapeutischen Gesichtspunkten untersucht [88]. Nach Gabe von Zoledronsäure fand sich im Vergleich zu Risedronsäure sowohl in der Therapie-Subgruppe (4,06% vs. 2,71%) als auch im präventiven Ansatz (2,6% vs. 0,64%) ein hochsignifikant ausgeprägter Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule ( $p < 0,0001$ ).

Eine ähnliche Studie (einmalig Zoledronsäure 5 mg i.v. vs. Risedronsäure 5 mg/Tag) wurde bei 265 Männern mit 7,5 mg Prednisolon als präventiver ( $n=88$ ) und therapeutischer ( $n=177$ ) Ansatz durchgeführt [96]. In der Therapiestudie fand sich an LWS (4,7% unter Zoledronsäure und 3,3% unter Risedronsäure) sowie an der Hüfte (1,8% bzw. 0,2%) unter beiden Bisphosphonaten ein Anstieg der BMD, im präventiven Arm war ein Erhalt der BMD unter beiden Bisphosphonaten zu verzeichnen. Der Anstieg der BMD war unter Zoledronsäure sowohl in der Präventionsstudie ( $p=0,0024$ ) als auch in der Therapiestudie ( $p=0,0232$ ) signifikant höher als unter Risedronsäure.

#### Teriparatid

Teriparatid als osteoanaboles Prinzip wurde bei Glucocorticoid-behandelten Patienten in mehreren Studien mit oral applizierten Bisphosphonaten verglichen.

Bei 428 Patienten (davon etwa 75% mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen), die über  $\geq 3$  Monate mindestens 5 mg Prednisolonäquivalent täglich vor der Screening-Visite erhielten, war unter Teriparatid (20 µg täglich) nach 18 Monaten mit  $7,2 \pm 0,7\%$  ein signifikant größerer Anstieg der BMD im Bereich der Lendenwirbelsäule als unter 10 mg Alendronsäure täglich ( $3,4 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,001$ ) zu verzeichnen. Die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen lag unter Teriparatid mit 0,6% signifikant niedriger als unter Alendronsäure (6,1%;  $p=0,004$ ) [93].

Die Überlegenheit von Teriparatid gegenüber Alendronsäure im Hinblick auf den Anstieg der BMD sowie bezüglich des Auftretens vertebraler Frakturen zeigte sich auch in der Long-Term-Extension der oben genannten Studie nach 38 Monaten [94]. Unter Teriparatid traten mit 1,7% signifikant weniger vertebrale Frakturen auf als unter Alendronsäure (7,7%,  $p=0,007$ ).

Subgruppenanalysen einer weiteren Studie zum Vergleich analoger Dosierungen von Alendronsäure und Teriparatid über 18 Monate bei 427 Patienten mit vorwiegend entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (u.a. RA, Polymyalgia rheumatica, systemischer Lupus erythematodes) und Therapie mit mindestens 5 mg Prednisolonäquivalent beginnend mindestens drei Monate vor Studienbeginn zeigten einen

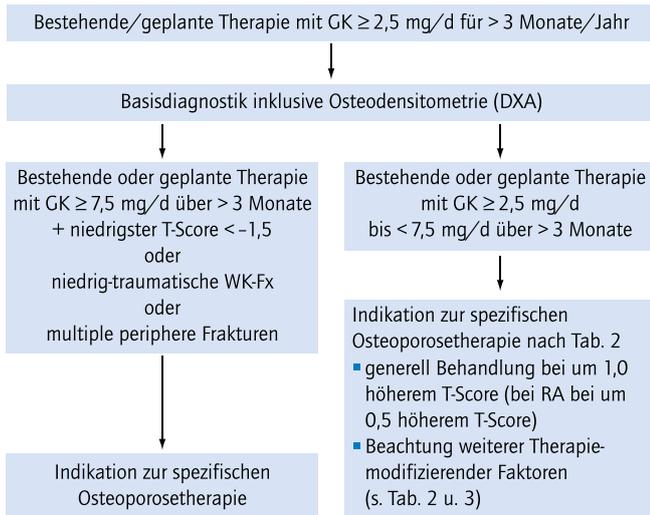


Abb. 2. Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus für Prophylaxe und Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (basierend auf DVO-Leitlinie 2014); GK: Glucocorticoide (Dosisangaben in mg Prednisolonäquivalent); WK-Fx: Wirbelkörper-Frakur

signifikant höheren Anstieg der BMD unter Teriparatid sowohl bei postmenopausalen Frauen (7,8 vs. 3,7%,  $p < 0,001$ ) und prämenopausalen Frauen (7,0 vs. 0,7%,  $p < 0,01$ ) als auch bei Männern (7,3 vs. 3,7%,  $p = 0,03$ ) [60].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, in der über 18 Monate Teriparatid (20 µg/Tag) mit Risedronsäure (35 mg 1-mal/Woche) bei 92 Männern mit Glucocorticoid-Therapie und T-Score  $\leq -1,5$  verglichen wurde [34]. Der BMD-Anstieg nach 18 Monaten war mit 16,3% unter Teriparatid signifikant höher als unter Risedronsäure (3,8%;  $p = 0,004$ ). Unter Risedronsäure traten bei 10,6% neue Frakturen auf, dagegen keine unter Teriparatid. Unter Verwendung von hochauflösender quantitativer Computertomographie (HR-QCT) ergaben sich Hinweise für einen ausgeprägteren Anstieg der vertebralen Festigkeit unter Teriparatid.

Die Nachhaltigkeit einer Teriparatid-Therapie wurde bei 294 postmenopausalen Frauen mit Glucocorticoiden belegt. Eine solche Therapie über 18 Monate, gefolgt von einer anderen Osteoporose-Therapie, hatte während des dritten Jahres nach Therapiebeginn verglichen mit den ersten sechs Monaten der Therapie eine signifikante Senkung der Frakturrate ( $p < 0,05$ ) zur Folge [57].

#### Teriparatid: Unerwünschte Wirkungen

Unter beziehungsweise vor Therapie mit Teriparatid ist eine Kontrolle der Serumcalciumwerte erforderlich, da prinzipiell eine Hyperkalzämie möglich ist, insbesondere in der frühen Phase der Therapie. Eine bei zwei Patienten beschriebene Pankreatitis ist am ehesten in diesem Zusammenhang zu interpretieren. Der Anstieg der Serumcalciumkonzentration beginnt zwei Stunden nach der Injektion und erreicht nach vier bis sechs Stunden ein Maximum. Nach 16 bis 24 Stunden ist die Serumcalciumkonzentration wieder auf das Ausgangsniveau gesunken. In der zur Zulassung führenden Studie von Neer et al. [70] konnte eine Dosisabhängigkeit der Hyperkalzämie-Inzidenz nachgewiesen werden: 16 bis 24 Stunden post injectionem zeigten 28% der Patientinnen nach 40 µg Teriparatid und 11% der Patientinnen nach 20 µg

Teriparatid einen Anstieg des Serumcalciumspiegels auf über 10,6 mg/dl. Eine persistierende Hyperkalzämie wurde auch in anderen Studien nicht beobachtet. Die Inzidenz von Hyperkalzurie und Urolithiasis war unter Teriparatid-Therapie im Vergleich zu Placebo nicht signifikant verschieden. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (beobachtet bei mehr als einem von zehn Patienten) war Gliederschmerzen. Weiterhin wurden Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Herzpalpitationen beschrieben. Insgesamt berichteten in klinischen Studien 82,8% der Patienten unter Teriparatid und 84,5% der Patienten unter Placebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis. In präklinischen Studien zur Toxizität wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet. Dieser kanzerogene Effekt manifestierte sich bei Jungtieren, denen Teriparatid in hohen Dosen und über längere Zeit verabreicht worden war [9, 25]. Eine Relevanz für den klinischen Einsatz von Teriparatid ist daraus nicht abzuleiten. Es gibt bisher keine Hinweise für eine erhöhte Osteosarkom-Inzidenz bei Teriparatid-behandelten Patienten im Vergleich zur übrigen Bevölkerung [9, 25].

## Zwischenfazit

Zusammenfassend belegen die oben genannten Studien eine gute prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei mit Glucocorticoiden behandelten Patienten, die sich insbesondere auch in der Reduktion vertebraler Frakturen niederschlägt. Die BMD-Zunahme bei mit Glucocorticoiden behandelten Patienten ist unter der osteoanabolen Therapie mit Teriparatid ausgeprägter als unter den beiden oral applizierten Bisphosphonaten Alendronsäure und Risedronsäure. Ferner zeigt sich unter Teriparatid eine noch deutlichere Reduktion vertebraler Frakturen. Daraus lässt sich ableiten, dass Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl bei der Prophylaxe der Steroidosteoporose sind und sich Teriparatid insbesondere bei Patienten mit schwerer Osteoporose sowie bei Patienten mit Frakturen trotz Bisphosphonat-Therapie empfiehlt.

#### Dosierungen bei Steroidosteoporose

Entsprechend den Studienergebnissen sind zur Behandlung der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose folgende Substanzen in folgenden Dosierungen zugelassen:

- Zoledronsäure 5 mg 1-mal jährlich für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Teriparatid 20 µg/Tag für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Alendronsäure 10 mg/Tag für postmenopausale Frauen und für Männer
  - Risedronsäure 5 mg/Tag für postmenopausale Frauen
- Entsprechend den DVO-Leitlinien wird eine spezifische Osteoporose-Therapie beziehungsweise -Prophylaxe bei folgenden Konstellationen empfohlen (Abb. 2):

- Therapie mit Glucocorticoid-Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent täglich für  $\geq 3$  Monate, wenn in der Osteodensitometrie (duale X-ray-Absorptiometrie) gleichzeitig ein T-Score von  $< -1,5$  vorliegt oder wenn niedrig-traumatische Wirbelkörperfrakturen beziehungsweise multiple periphere Frakturen aufgetreten sind

■ Bei Anwendung von Glucocorticoid-Dosen zwischen 2,5 mg und <7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥3 Monate werden zur Indikationsstellung für eine spezifische Therapie die auf der DVO-Leitlinie basierenden **Tabelle 2** und **Tabelle 3** benutzt. Eine Therapieindikation ergibt sich bei Prednisolon-Dosen von 2,5 bis <7,5 mg/Tag bereits bei einem um 1,0 höheren T-Score, bei Vorliegen einer RA bei einem um 0,5 höheren T-Score (wobei die Diagnose einer RA eine additive Verschiebung der Therapieschwelle um weitere 0,5 T-Scores bedingt, s. o.).

### Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose

Die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose ist eine seltene Komplikation einer Schwangerschaft. Sie tritt vorwiegend im 3. Trimenon und während der Stillzeit auf [51, 72]. Die Erkrankung ist eine Form der idiopathischen Osteoporose. Ihre Ursache und auch ihre Inzidenz sind nicht bekannt, sie wird auf 0,4 Fälle pro 100 000 Frauen geschätzt [21]. In der Literatur finden sich nur Einzelfallberichte. Diese weisen unter anderem auf ein häufiges Vorkommen bei Primiparae hin und beschreiben spätere erneute Schwangerschaften mit deutlich weniger skelettalen Komplikationen verlaufend beziehungsweise als schmerz- und frakturfrei [58, 102]. Pathogenetisch werden die veränderte hormonelle Situation in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie der erhöhte Calciumbedarf diskutiert [43, 53]. Dieser wird gewährleistet durch eine Steigerung der intestinalen Calciumresorption [59] infolge vermehrter Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol [98].

Eine frühzeitige Diagnostik der Erkrankung ist dadurch erschwert, dass die den Verdacht stützende Bestimmung der Knochenmineraldichte wegen der Strahlenbelastung erst post partum möglich ist. Mehrere Untersuchungen belegen einen Knochenmineraldichteverlust von 3 bis 6% an der LWS und am proximalen Femur vor allem in den ersten sechs Stillmonaten, der jedoch nach Abstillen und Einsetzen der Menstruation reversibel ist [54, 56, 82, 90]. Auszuschließen sind Komorbiditäten, die eine sekundäre Osteoporose verursachen können, und eine Medikation mit knochenstoffwechselrelevanten Substanzen. Im Um-

feld einer Schwangerschaft von Bedeutung sind vor allem unfractionierte Heparine, die zur Thromboseprophylaxe bei Bettruhe wegen vorzeitiger Wehentätigkeit eingesetzt werden und einen Knochenmineraldichteverlust bedingen [28] oder sogar zu Wirbelkörperfrakturen führen können [16], sowie Glucocorticoide.

Die typischen Beschwerden wie Schmerzen im lumbosakralen Bereich sowie in den Hüft- und Sprunggelenken werden häufig fehlgedeutet und der Schwangerschaft an sich zugeschrieben, da auch die in der Schwangerschaft physiologische Hyperlordose Rückenschmerzen generieren kann.

Aufgrund fehlender systematischer Untersuchungen gibt es keine Empfehlungen zur Therapie der Erkrankung.

Da Stillen die sekundäre Amenorrhö unterhält und damit den Knochenmineraldichteverlust mit verursachen kann, wird Betroffenen empfohlen, abzustillen [89]. Für eine zusätzliche Calcium- und Vitamin-D-Supplementierung gibt es bisher keine Evidenz [84]. Nach Fraktur werden jedoch eine tägliche Calciumzufuhr von 2 g und eine Vitamin-D-Supplementierung mit 800 E/Tag empfohlen.

Alle Substanzen, die bei der postmenopausalen Osteoporose zu einer Reduktion des Frakturrisikos führen, sind bei diesen jungen Patientinnen nicht zugelassen. Es gibt Einzelfallberichte zum erfolgreichen und „sicheren“ Off-Label-Einsatz von Bisphosphonaten [47, 52, 81]. Daten zu Langzeiteffekten der Bisphosphonate liegen jedoch nicht vor.

Auch der Einsatz von Teriparatid in Kombination mit Calcium und Vitamin D kann Fallbeschreibungen zufolge effektiv sein und bei guter Verträglichkeit Folgefrakturen verhüten [104].

### Mammakarzinom: Osteoporose nach adjuvanter endokriner Therapie mit Aromataseinhibitoren (AI)

Mit 32% aller Krebserkrankungen ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Von der Erkrankung sind prä- und postmenopausale Frauen betroffen. Die therapeutischen Optionen umfassen die Operation, die Bestrahlung und die medikamentöse Therapie. Zudem besteht bei

Tab. 5. Studien mit Bisphosphonaten zur Beeinflussung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom

Wirkstoff	Studie	n	Dosis	Therapiedauer [Jahre]	Follow-up [Monate]	Mittlere Änderung der BMD zum Ausgangsbefund [%]	
						LWS	Hüfte
Zoledronsäure	ZO FAST; Eidtmann 2010 [23]	1065	4 mg i. v./6 Monate	5	36	+4,39	+1,9
Zoledronsäure	Z-FAST; Brufsky 2009 [8]	602	4 mg i. v./6 Monate	5	61	+6,19	+2,57
Zoledronsäure	E-ZO FAST; Llombart 2012 [64]	527	4 mg i. v./6 Monate	5	36	+5,98	
Zoledronsäure	N03CC; Hines 2009 [50]	395	4 mg i. v./6 Monate	5	24	+4,94	+1,22
Risedronsäure	SABRE; van Poznak 2010 [107]	111	35 mg/Woche p. o.	2	24	+2,2	+1,8
Risedronsäure	Greenspan 2008 [38]	87	35 mg/Woche p. o.	2	24	+0,4	+0,9
Risedronsäure	Confavreux 2007 [14]	11	35 mg/Woche p. o.	1	12	+4,1	+1,8
Risedronsäure	ARBI; Markopoulos 2010 [67]	70	35 mg/Woche p. o.	2	24	+5,7	+1,6
Risedronsäure	IBIS II; Sestak 2014 [100]	77	35 mg/Woche p. o.	3	36	+1,1	-0,7
Clodronsäure	Saarto 2001 [95]	61	1600 mg/Tag p. o.	3	60	-1,0	-0,1
Ibandronsäure	ARIBON; Lester 2008 [63]	50	150 mg/Monat p. o.	2	24	+2,98	+0,6

AI: Aromataseinhibitor; BMD: Knochendichte (bone mineral density); i. v.: intravenös; LWS: Lendenwirbelsäule; p. o.: peroral

einem Großteil der invasiv duktales Karzinome (etwa 80%), die Estrogen- und Progesteronrezeptoren exprimieren, die Indikation zu einer adjuvanten endokrinen Therapie [2]. Hierbei unterscheidet sich das Vorgehen bei prä- und postmenopausalen Frauen.

■ Bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen das Mittel der Wahl. Die Ausschaltung der Ovarialfunktion kann über die Behandlung mit GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse erfolgen [15]. AI sind bei prämenopausalen Frauen nicht indiziert. Es können jedoch die Frauen von einer AI-Therapie profitieren, die unter der 5-jährigen Behandlung mit Tamoxifen postmenopausal werden.

■ Bei postmenopausalen Frauen kommen sowohl Tamoxifen als auch AI zum Einsatz. Letztere vermögen das Risiko eines Tumorrezidivs, das durch Tamoxifen um etwa 50% reduziert wird, um weitere 3% zu senken [19].

Sowohl die nichtsteroidalen (Anastrozol, Letrozol) als auch die steroidalen AI (Exemestan) supprimieren die endogene Estrogenproduktion und senken die Estrogenspiegel im Serum auf <5 pg/ml. Dies führt zusätzlich zur Tumorthherapie [13, 40] zu einem gesteigerten Knochenabbau. Er kann über einen signifikanten Anstieg der Knochenstoffwechselabbaumarke und eine deutliche Abnahme der Knochenmineraldichte sichtbar gemacht werden [13, 30, 35, 49, 69]. Aufgrund der Dynamik dieser Prozesse entwickelt sich bereits innerhalb des ersten Jahres unter AI-Einfluss ein gesteigertes Frakturrisiko [26]. Die Frakturinzidenz unter AI-Therapie übersteigt das Doppelte einer altersgleichen Vergleichsgruppe ohne Mammakarzinom und AI-Therapie [36, 41]. Direkte Vergleichsstudien zum Ausmaß des Knochenmassenverlusts unter verschiedenen AI liegen nicht vor.

Zudem ist bei der Interpretation von Studienergebnissen zu bedenken, dass die Effekte der AI auf den Knochenstoffwechsel mit dem von Tamoxifen verglichen beziehungsweise erst nach einer Tamoxifen-Behandlung untersucht werden [30].

Die obligaten negativen Auswirkungen der AI auf Knochenstoffwechsel und Frakturrisiko erfordern vor allem auch wegen der mehrjährigen Therapiedauer eine zeitnahe osteologische Diagnostik und den Einsatz einer osteoprotektiven Medikation.

Zur Identifizierung der Patientinnen mit gesteigertem Frakturrisiko ist die Suche nach weiteren, unabhängig von der AI-Therapie bestehenden Risikofaktoren erforderlich. In populationsbasierten Studien an gesunden postmenopausalen Frauen konnte eine Steigerung des Frakturrisikos belegt werden für einen T-Score <-1,5, Lebensalter >65 Jahre, BMI <20 kg/m<sup>2</sup>, Schenkelhalsfraktur in der Familie, Fraktur nach dem 50. Lebensjahr, orale Steroidtherapie über mehr als sechs Monate und Rauchen [3, 42]. Ein alleiniger Bezug auf das Ergebnis der Knochenmineraldichtemessung wird der Risikoabschätzung nicht gerecht. Zudem sind Laboruntersuchungen zum Ausschluss weiterer Osteoporose-Ursachen und zur Gewährleistung der Sicherheit einer osteologischen Medikation unerlässlich. Dies gilt insbesondere für die Kenntnis des Vitamin-D-Spiegels (25OHD<sub>3</sub>) und des Ausmaßes einer möglichen Nierenfunktionseinschränkung.

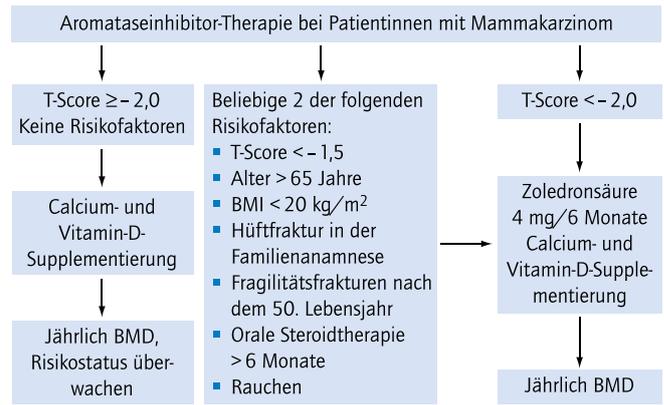


Abb. 3. Empfehlung zur Prävention des AI-induzierten Knochenmassenverlusts [42]; BMD: Knochendichte; BMI: Körpermassenindex

### Bisphosphonate zur Verhinderung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts

In mehreren Studien mit oralen und parenteralen Bisphosphonaten konnte an mehr als 4000 Patientinnen eine Beeinflussung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts anhand der Entwicklung der Knochenmineraldichte belegt werden (Tab. 5). Limitierend ist anzumerken, dass in keiner der Studien eine Fraktur als Endpunkt definiert war und Therapiedauer sowie Follow-up-Zeitraum sehr unterschiedlich waren. Die Daten von vier randomisierten Studien zum Einsatz von Zoledronsäure bei Letrozol-Therapie [8, 23, 50, 64] zeigen, dass ein an den Beginn der AI-Therapie gekoppelter Einsatz von Zoledronsäure besser als ein zeitlich versetzter Therapiebeginn in der Lage ist, den AI-induzierten Knochenmassenverlust aufzuhalten und eine Zunahme der Knochenmineraldichte zu bewirken.

Entsprechend den konsistenten Ergebnissen dieser randomisierten, kontrollierten Studien zur Verhinderung des Knochenmassenverlusts unter einer adjuvanten, endokrinen Therapie mit Aromatasehemmern wurde bereits 2008 ein Algorithmus zur Charakterisierung der Risikopatientinnen und Hilfe bei der Indikationsstellung zur Einleitung einer Bisphosphonat-Therapie erarbeitet (Abb. 3).

### Denosumab zur Verhinderung des AI-induzierten Knochenmassenverlusts

Die pathophysiologische Rationale zum Einsatz von Denosumab basiert auf der Tatsache, dass der AI-induzierte Estrogenentzug die Produktion von RANKL in den Osteoblasten steigert und die Osteoprotegerin(OPG)-Expression vermindert. Der erhöhte RANKL/OPG-Quotient steigert wie bei der postmenopausalen Osteoporose die osteoklastäre Aktivität. In der HALT-BC-Studie (Hormone ablation bone loss trial in breast cancer) [24] wurden 252 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, die unter der Therapie mit einem Aromataseinhibitor einen T-Score zwischen -1,0 und -2,5 aufwiesen, über 24 Monate mit Denosumab (60 mg s. c. alle sechs Monate) oder Placebo behandelt. Unter Denosumab wurden eine rasch einsetzende und anhaltende Abnahme der Knochenabbaumarke und eine Zunahme der Knochenmineraldichte an allen relevanten Skelettabschnitten gezeigt. Damit stellt Denosumab eine gute Alternative oder Ergänzung zur Eingrenzung des Knochenmassenverlusts unter einer AI-Therapie dar. Allerdings

liegt momentan explizit für diese Indikation momentan noch keine Zulassung für Denosumab vor.

Weitere Empfehlungen zur Therapie und Prävention des AI-induzierten Knochenmassenverlusts orientieren sich an der DVO-Leitlinie:

- Supplementierung von Calcium ( $\geq 500$ – $1200$  mg/Tag), Vitamin D<sub>3</sub> (800–2000 E/Tag) und Reduktion vermeidbarer Risikofaktoren wie beispielsweise des Nicotinkonsums.

## Zusammenfassung

Die sekundäre Osteoporose hat eine erhebliche sozialmedizinische Bedeutung. Insbesondere trifft dies für die Steroidosteoporose, für die Osteoporose im Zusammenhang mit der Einnahme von Aromatasehemmern bei Mammakarzinom sowie für die multifaktorielle Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie RA und AS zu. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als 3% der > 50 Jahre alten Menschen und mehr als 5% der 80-jährigen Glucocorticoide einnehmen oder eingenommen haben und etwa 0,5% der erwachsenen Bevölkerung längerfristig mit Glucocorticoiden behandelt werden [48, 106]. Es wird ferner angenommen, dass etwa 30% der Patienten, welche Glucocorticoide über drei Jahre einnehmen, osteoporotische Frakturen erleiden. Die Rate vertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit RA liegt bei etwa 11% [80]. Andererseits geben die „DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr“ sowie Leitlinien anderer Fachgesellschaften detaillierte Empfehlungen für Diagnostik, Prävention und Therapie der genannten sekundären Osteoporosen. Zudem steht eine Reihe antiresorptiver und osteoanaboler pharmakologischer Prinzipien zur Verfügung, für welche die Effektivität hinsichtlich Erhöhung oder Stabilisierung des Knochenmineralgehalts sowie eine Frakturdeklaration in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Entscheidend im Sinne der betroffenen oder gefährdeten Patienten ist der konsequente und flächendeckende Einsatz der zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, der nur durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität erreicht werden kann.

## Interessenkonflikterklärung

PO gibt an, von MSD Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel und Kongresssponsoring, sowie von Amgen, Bayer, Lilly, MSD und Roche Veranstaltungsunterstützung erhalten zu haben.

GL gibt an, von Lilly, AbbVie, Amgen und Actelion Pharmaceuticals Honorare für Beratung/Expertenbeitragsbeiträge erhalten zu haben.

GW gibt an, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte bestehen.

## Pharmacotherapy of selected forms of secondary osteoporosis

Secondary osteoporosis is caused by a variety of different diseases but also by side effects of pharmaco- and surgical therapy. A feature of secondary osteoporosis in contrast to postmenopausal osteoporosis is that their development and severity can be at least partially influenced by the treatment of the underlying disease or by modification of a osteoporosis favouring pharmacotherapy. The adequate specific pharmacotherapy of the secondary osteoporosis is based on the guidelines of the organization of German scientific osteology-related societies for prevention, diagnostics and therapy of osteoporosis in postmenopausal women and men starting the sixtieth year of life. Many causes of secondary osteoporosis play an important role as factors contributing to modification of threshold for specific pharmacotherapy of osteoporosis that is in general determined by fracture risk, state of

approval and contraindications of a special drug. The following review will focus on prophylaxis and pharmacotherapy of selected important forms of secondary osteoporosis, especially on osteoporosis in inflammatory rheumatic diseases, glucocorticoid-induced osteoporosis, pregnancy-associated osteoporosis and osteoporosis associated with adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors after breast cancer. Pathogenetic and diagnostic aspects are also considered if essential for understanding of the problem.

**Key words:** secondary osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis, pharmacological therapy

## Literatur

1. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–11.
2. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):12–24.
3. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78–85.
4. Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab* 2006;24:118–24.
5. Axmann R, Hermann S, Zaiss M, Franz S, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1603–9.
6. Baker JF, Baker DG, Toedtter G, Shults J, et al. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:658–64.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–9.
8. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77–85.
9. Cipriani C, Irani D, Bilezikian J. Safety of osteoanabolic therapy, a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012;27:2419–28.
10. Chopin F, Garnerio P, le Henanff A, Debiais F, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:353–7.
11. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Peterfy CG, et al.; Denosumab rheumatoid arthritis study group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1299–309.
12. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, et al. Riseditrone therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309–18.
13. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilbom LS. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–27.
14. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346–52.
15. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711–23.
16. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265–70.
17. De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Lems WF, Laan RF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675–84.
18. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–63.
19. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509–18.

20. Ducey P, Amling MN, Takeda S, Priemel M, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
21. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993;39:487–90.
22. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331–7.
23. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study. *Ann Oncol* 2010;21:2188–94.
24. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875–82.
25. Elrajah T, Gionfriddo MR, Murad MH. Acting on black box warnings requires a GRADE evidence table and an implementation guide: the case of teriparatide. *J Clin Epidemiol* 2015;68:698–702.
26. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2239–43.
27. Fain JN. Impact of glucocorticoid hormones on adipokine secretion and human adipose tissue metabolism. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2013;14:25–32.
28. Farquharson RG. Heparin, osteoporosis and pregnancy. *Br J Hosp Med* 1997;58:205–7.
29. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: Osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:137–46.
30. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.
31. Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:154–61.
32. Franke S, Ruster C, Pester J, Hofmann G, et al. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:650–60.
33. Garnerio P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010;62:33–43.
34. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPS trial. *J Bone Miner Res* 2013;38:1355–68.
35. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820–8.
36. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–802.
37. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23–7.
38. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2644–52.
39. Guerrini MM, Takayanagi H. The immune system, bone and RANKL. *Arch Biochem Biophys* 2014;561:118–23.
40. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:1121–31.
41. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:73–82.
42. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407–16.
43. Haram K, Thordarson H, Hervig T. Calcium homeostasis in pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:509–13.
44. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791–802.
45. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1085–9.
46. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, et al. Comparison of ultrasound and X-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of female rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population. *Osteoporos Int* 2003;14:312–9.
47. Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, Schmidt S, et al. The use of i.v. bisphosphonate in pregnancy-associated osteoporosis – case study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:139–42.
48. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, et al. Glucocorticoids and bone. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:197–211.
49. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, et al. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:172–8.
50. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603–9.
51. Jung D, Reinhardt W, Jagla J. Bilateral spontaneous femoral neck fracture in severe pregnancy osteoporosis. *Der Chirurg* 1978;49:523–4.
52. Kabi F, Mkinsi O, Zrigui J. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case. *Rev Med Interne* 2006;27:558–60.
53. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 2002;17:49–53.
54. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol* 1995;86:26–32.
55. Karim L, Vashishth D. Heterogeneous glycation of cancellous bone and its association with bone quality and fragility. *PloS One* 2012;7:e35047.
56. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12:828–34.
57. Karras D, Stoykov I, Lems WF, Langdahl BL, et al. Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS. *J Rheumatol* 2012;39:600–9.
58. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996;6:345–54.
59. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2344–8.
60. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. An analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095–104.
61. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, Chapurlat R, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1335–42.
62. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology* 2005;44:1546–8.
63. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6336–42.
64. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, Sleeboom HP, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40–8.
65. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576–80.
66. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, et al. Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum* 2003;49:209–15.
67. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010;12:R24.
68. Marotte H, Pallo-Prades B, Grange L, Gaudin P, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R61.
69. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moynuer E, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006;7:127–32.
70. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.

71. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Alegre JJ, et al. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis* 2001;60:799–801.
72. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet* 1955;268:431–4.
73. Nyman JS, Makowski AJ. The contribution of the extracellular matrix to the fracture resistance of bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:169–77.
74. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008;28:1143–50.
75. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
76. Oelzner P, Wolf G. Evidenz von Bisphosphonaten bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2012;37:228–37.
77. Oelzner P, Franke S, Wolf G. Advanced glycation end products (AGEs) und Vitamin D – antagonistische Prinzipien im Knochenstoffwechsel? *Akt Rheumatol* 2014;39:384–92.
78. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, et al. Incidence of vertebral deformities in 255 female rheumatoid arthritis patients measured by morphometric X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2005;16:35–42.
79. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 2003;49:355–60.
80. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiosest A, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004;164:420–5.
81. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1008–12.
82. Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, et al. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone* 2004;34:570–8.
83. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18:1570–93.
84. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, et al. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58–67.
85. Prieto-Alhambra D, Munoz-Ortega J, De Vries F, Vosse D, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nation-wide case-control study. *Osteoporos Int* 2015;26:85–91.
86. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242–7.
87. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
88. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253–63.
89. Reid IR. The skeleton in pregnancy and lactation. *Intern Med J* 2002;32:433–4.
90. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;67:693–701.
91. Rossini M, Bonghi SM, La Montagna G, Minisola G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010 doi:10.1186/ar3195.
92. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–9.
93. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
94. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346–55.
95. Saarto T, Vehmamen L, Elomaa I, Välimäki M, et al. The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1047–51.
96. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289–95.
97. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:210.
98. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, et al. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1248–52.
99. Serio B, Paolino S, Sulli A, Cutolo M. Are there any positive effects of TNF-alpha blockers on bone metabolism? *Reumatismo* 2006;58:199–205.
100. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1460–8.
101. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582–9.
102. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Woods CG, et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985;1:1178–80.
103. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705–14.
104. Stumpf UC, Kurth AA, Windolf J, Fassbender WJ. Pregnancy-associated osteoporosis: an underestimated and underdiagnosed severe disease. A review of two cases in short- and long-term follow-up. *Adv Med Sci* 2007;52:94–7.
105. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, et al. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:761–4.
106. Van Brussel MS, Bultink IEM, Lems WF. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:997–1005.
107. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010;28:967–75.
108. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1495–9.
109. Visvanathen S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:175–82.
110. Wang DM, Zeng QY, Chen SB, Gong Y, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study in 504 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:465–70.
111. Yilmaz L, Ozoran K, Gündüz OH, Ucan H, et al. Alendronate in rheumatoid arthritis patients with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65–9.

**Musik und Medizin****Chancen für Therapie, Prävention und Bildung**

Von Günther Bernatzky und Gunter Kreutz (Hrsg.). Springer-Verlag, Wien 2015. 442 Seiten, 56 Abbildungen, 10 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 58,35 Euro. ISBN 978-3-7091-1598-5.

Dass Musik eine therapeutische Wirkung vor allem bei psychischen Erkrankungen wie Depression, aber auch bei Schmerzen entfalten kann, ist seit Langem bekannt. Doch wie man sich eine solche Wirkung erklären kann und wie sie wissenschaftlich bewiesen werden kann, ist bisher nicht in allen Einzelheiten bekannt. Das vorliegende Buch bietet einen umfassenden Überblick über all das, was die Wissenschaft zu dem Thema „Musik und Medizin“ erarbeitet hat. Es enthält entsprechende Beiträge von führenden Experten auf verschiedenen Gebieten, nämlich der musikmedizinischen, -therapeutischen und -psychologischen For-

schung. Das Themenspektrum ist sehr breit angelegt. Es reicht von den soziokulturellen und psycho-biologischen Grundlagen der Musik und dem Stellenwert der Musik in der klinischen und pädagogischen Inklusionspraxis über die klinischen Einsatzgebiete für Musik bis hin zu den Themen Musikhören beziehungsweise musikalische Bildung, kurzum die Auswirkungen der Musik auf Wohlbefinden und Gesundheit im weitesten Sinne. Auch weit verbreitete musikalische Aktivitäten wie Laienmusizieren, Chorsingen, Musikhören und Tanzen finden Berücksichtigung. Das Buch spannt einen weiten Bogen von entsprechenden musiktherapeutischen Ansätzen bei Kindern bis hin zu geriatrischen beziehungsweise gerontopsychiatrischen Aspekten, von der präventiven bis hin zu der therapeutischen Bedeutung der Musik. Das Buch ist sicherlich keine „leichte Kost“. Es wird seinem Anspruch an die Wissenschaftlichkeit, genauer gesagt an den aktuellen Stand der Forschung voll



gerecht. Doch es lohnt sich für jeden Interessierten, einmal hineinzuschauen. Dabei wird er sicherlich das eine oder andere Kapitel finden, das ihn besonders interessiert, sodass er auch bereit ist, sich in die wissenschaftlichen Details einzulesen. Und dies wird den Leser sicherlich bereichern.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

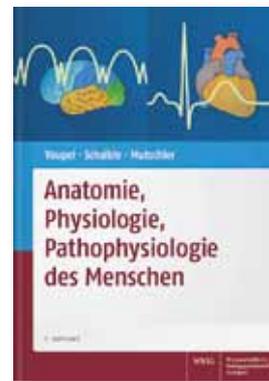
**Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen**

Von Peter Vaupel, Hans-Georg Schaible und Ernst Mutschler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2015. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. XX, 1047 Seiten, 613 farbige Abbildungen, 158 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 69,80 Euro. ISBN 978-3-8047-2979-7.

Vor über 35 Jahren, 1978, erschien die erste Auflage des mittlerweile als Standardwerk geltenden Lehrbuchs „Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen“. In dem Buch werden die drei medizinischen Grundlagenfächer in hervorragender Weise erläutert und zusätzlich so miteinander verknüpft, dass ein tiefes Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Körpers ermöglicht wird.

In die vollständig überarbeitete und erweiterte 7. Auflage sind die wesentlichen neuen Erkenntnisse der drei genannten Fächer aufgenommen. Dies umfasst viele molekulare Zusammenhänge, die langjährige Praktiker

der medizinischen und pharmazeutischen Berufe während Studium und Ausbildung nicht lernen konnten. Zu nennen sind beispielsweise die Regulation der Genexpression durch micro-RNAs und siRNAs, die Rolle der Guanyline bei der intestinalen NaCl-Resorption, die HCN-Kanäle und vieles mehr. Aber auch neue pathophysiologische Erkenntnisse sind in das Buch aufgenommen wie Mechanismen der Schmerzchronifizierung, Umami-Geschmack, Gedächtnis-Langzeitspeicherung oder Primär- und Sekundärschäden bei Schädel-Hirn-Traumen. Veranschaulicht wird der mitunter komplizierte Stoff durch zahlreiche farbige Abbildungen, Tabellen und Flussschemata, die sich nahezu auf jeder Seite des Buchs finden. Freuen wird sich jeder Leser, der sich einen schnellen Überblick verschaffen möchte oder für eine Prüfung lernt, über die am Ende jedes Unterkapitels in Stichpunkten zusammengefassten wichtigsten Erkenntnisse. Auch finden sich eingestreut in den Text für interessierte Leser kleingedruckte Zu-



satzinformationen. Abgerundet wird das Buch durch ein mehr als 100 Seiten umfassendes Sachregister, das ein schnelles und gezieltes Nachschlagen ermöglicht. So kann dieses hervorragende Buch nicht nur zu Studienzwecken, sondern auch als umfassendes Nachschlagewerk genutzt werden.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,  
Nordhorn

# Medikamentöse Therapie ausgewählter Formen der sekundären Osteoporose

## Fragen zum Thema

### 1. Was zeichnet eine sekundäre Osteoporose aus?

- A Häufige Ursache ist die Hormonumstellung im Zuge der Menopause
- B Frauen erkranken 30% häufiger als Männer
- C Oft liegt eine behandelbare Grunderkrankung vor
- D Das Frakturrisiko beschränkt sich auf die Extremitäten

### 2. Wann besteht die Indikation zur Basisdiagnostik einer sekundären Osteoporose?

- A Wenn das 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen bei > 50% liegt
- B Bei einem kalkulierten 10-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen > 20%
- C Grundsätzlich bei Diagnose einer die sekundäre Osteoporose begünstigenden Grunderkrankung
- D Für Frauen ab 65 und Männer ab 75 Jahre

### 3. Was ist nicht Teil der Basisdiagnostik?

- A Osteodensitometrie mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie an Lendenwirbelsäule, Gesamtfemur und Schenkelhals
- B Beurteilung von Muskelkraft und Koordination
- C Bestimmung von Parametern wie Calcium und Phosphat im Serum, Creatinin-Clearance, TSH-Spiegel
- D Bestimmung des Mutationsstatus von RANKL

### 4. Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie: Was ist falsch?

- A Maßnahmen zur Förderung von Muskelkraft und Koordination werden generell empfohlen
- B Ein BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> sollte vermieden werden
- C Eine ausreichende Calciumzufuhr kann nicht über die Nahrung sichergestellt werden
- D Nikotinverzicht reduziert das Osteoporoserisiko

### 5. Welches Arzneimittel ist nicht für die Behandlung einer Osteoporose beim Mann zugelassen?

- A Denosumab
- B Raloxifen
- C Teriparatid
- D Zoledronsäure

### 6. Osteoporose bei rheumatoider Arthritis (RA): Welche Aussage ist falsch?

- A Für Männer ab dem 60. Lebensjahr und postmenopausale Frauen mit RA wird eine Basisdiagnostik empfohlen
- B Menopausenstatus, Geschlecht und eine Therapie mit Glucocorticoiden haben Einfluss auf die Auswahl der Medikamente
- C Auch mit einer effektiven Suppression der entzündlichen Aktivität lässt sich das Frakturrisiko nicht reduzieren
- D Denosumab ist nicht zur Behandlung der RA zugelassen

### 7. Steroidosteoporose: Welche Aussage ist falsch?

- A Teriparatid wird für Patienten mit schwerer Osteoporose empfohlen
- B Teriparatid wird nicht empfohlen für Patienten, die trotz Bisphosphonat-Therapie Frakturen erlitten
- C Bei mit Glucocorticoid behandelten Patienten war in Studien die Zunahme der Knochendichte unter Teriparatid ausgeprägter als unter Alendronsäure oder Risedronsäure
- D Bisphosphonate gelten als Mittel der ersten Wahl bei der Prophylaxe der Steroidosteoporose

### 8. Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose: Welche Aussage ist korrekt?

- A Die Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose ist mit 0,4% aller Schwangeren häufiger als bislang angenommen
- B Die Knochendichtebestimmung sollte erst nach Ende der Schwangerschaft erfolgen
- C Stillen vermag durch Erhalt der sekundären Amenorrhö den Knochenmineraldichteverlust zu unterbinden
- D Es sind inzwischen zwei Arzneimittel zugelassen, die bedenkenlos bei Verdacht auf eine Schwangerschafts-assoziierte Osteoporose zum Einsatz kommen können

### 9. Osteoporose nach adjuvanter Therapie mit Aromataseinhibitoren: Was ist falsch?

- A Ein BMI > 20 kg/m<sup>2</sup> ist ein unabhängiger Risikofaktor
- B Denosumab konnte in Studien die Knochenmineraldichte an relevanten Skelettabschnitten steigern
- C Bei T-Score ≥ 2 ohne Risikofaktoren sind Calcium- und Vitamin-D-Supplementierung sowie BMD-Kontrollen zunächst ausreichend
- D Bei T-Score < -2,0 werden Zoledronsäure 4 mg/6 Monate, Calcium- und Vitamin-D-Supplementierung empfohlen

### 10. Was trifft nicht auf die sekundäre Osteoporose zu?

- A 11% der postmenopausalen Frauen mit RA erleiden vertebrale Frakturen
- B Es stehen antiresorptive und osteoanabole pharmakologische Prinzipien zur Verfügung, die nachweislich den Knochenmineralgehalt stabilisieren oder erhöhen.
- C Etwa 1/3 der Patienten, die über drei Jahre Glucocorticoide einnehmen, erleiden osteoporotische Frakturen
- D Etwa 5% der erwachsenen Bevölkerung wird längerfristig mit Glucocorticoiden behandelt

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.



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Sekundäre Osteoporose

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnenntennummer\*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. März 2016 bis  
15. April 2016)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2016** (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"/>

# SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung des Typ-2-Diabetes

EMPA-REG-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Empagliflozin publiziert

Neue Arzneimittel  
**PraxisCheck**  
in der Diskussion

Jörg Bojunga, Frankfurt am Main, und Jürgen Schölmerich, Hofheim am Taunus

Arzneimitteltherapie 2016;34:75–8.

## In welchem Kontext steht die EMPA-REG-Studie?

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM): mehr als 60% sterben an einer kardiovaskulären Krankheit und ein noch größerer Anteil hat relevante kardiovaskuläre Komplikationen. Diabetes mellitus ist dabei mit einem zwei- bis vierfach erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheiten und Tod assoziiert [12]. Patienten mit Diabetes Typ 2, die bisher keinen Myokardinfarkt (MI) erlitten, haben ein Infarktrisiko ähnlich dem von nichtdiabetischen Patienten, die einen MI in ihrer Vorgeschichte haben [23]. Ein Hauptziel medikamentöser antihyperglykämischer Therapie ist daher die Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Große Studien vor allem mit PPAR-Agonisten wie Rosiglitazon in der RECORD-Studie oder Muraglitazar zeigten jedoch, dass es trotz gebesserter glykämischer Stoffwechsellage zu einem möglicherweise substanzspezifischen Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse kommen kann [15, 17, 18]. Aufgrund dieser damit offenen Fragen zur kardiovaskulären Sicherheit von Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus im Allgemeinen führte die US Food and Drug Administration (FDA) 2008 für die Industrie verbind-

liche Regelungen zur Bewertung der Sicherheit neuer Diabetesmedikamente ein [5].

Ziel dieser von der FDA vorgegebenen Studien ist es, die *Nichtunterlegenheit* neuer im Vergleich zu etablierten Diabetesmedikamenten bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit nachzuweisen [13]. Die Studien sind damit als positiv im Sinne des Studienziels zu werten, wenn die kardiovaskuläre Sicherheit neuer Antidiabetika *nicht schlechter* als die bisher etablierte Therapie ist. Das Ziel der Studien ist damit vom Design her nicht das, was der Kliniker von Studien meist erwartet: nämlich dass eine neue Diabetestherapie besser bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte als die bisherige Therapie ist.

Solche Studien, die zwar die Nichtunterlegenheit, jedoch auch keinen kardiovaskulären Vorteil gezeigt haben, lagen bisher für DPP-IV-Inhibitoren [11, 24, 27], Insulin-Glargin [9] sowie als Kongressbeitrag für Lixisenatid (in Deutschland nicht mehr im Vertrieb) [21] vor. Die EMPA-REG-Studie [28] ist die entsprechende kardiovaskuläre Sicherheitsstudie für Empagliflozin (Abb. 1).

## Welche Ergebnisse erbrachte die EMPA-REG-Studie?

In die EMPA-REG-Studie wurden 7020 Patienten mit T2DM und präexistenten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) eingeschlossen und erhielten zusätzlich zur etablierten antidiabetischen Therapie randomisiert entweder 10 mg Empagliflozin, 25 mg Empagliflozin oder Placebo. Der Ausgangs-HbA<sub>1c</sub> betrug in der Placebo-Gruppe 8,08%, in der Empagliflozin-Gruppe 8,07%. Der *primäre zusammengesetzte Endpunkt* bestand aus insgesamt drei Endpunkten (Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht-tödlicher MI und nichttödlicher Schlaganfall).

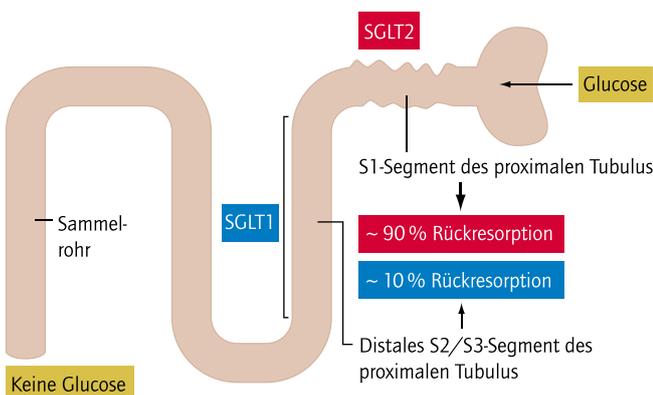


Abb. 1. Glucoserückresorption in der Niere. Empagliflozin inhibiert SGLT2. [aus Arzneimitteltherapie 2015;33:137–45.]

Prof. Dr. Jörg Bojunga, Leiter Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: Joerg.Bojunga@kgu.de  
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Germanenstraße 88, 65719 Hofheim am Taunus

Tab. 1. Auswahl von Endpunkten der EMPA-REG-Studie

Endpunkt	Empagliflozin [%]	Placebo [%]	Hazard-Ratio
Primärer Endpunkt (Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen, nichttödlicher MI und nichttödlicher Schlaganfall)	10,5	12,1	0,86 (95%-KI 0,74–0,99; p=0,04 für Überlegenheit)
Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse	3,7	5,9	0,62 (95%-KI 0,49–0,77; p<0,001)
Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz	2,7	4,1	0,65 (95%-KI 0,50–0,85; p=0,002)
Gesamtmortalität	5,7	8,3	0,68 (95%-KI 0,57–0,82; p<0,001)

KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt

Tab. 2. Auswahl unerwünschter Ereignisse in der EMPA-REG-Studie

	Empagliflozin [%]	Placebo [%]
Urogenitalinfektionen	0,6	0,7
Urosepsis	0,4	0,1
Ketoazidose	0,1	<0,1

Tab. 3. Entwicklung des Hämatokrit in der EMPA-REG-Studie

	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo
Ausgangshämatokrit [%]	41,2±5,6	41,3±5,7	41,1±5,7
Veränderung [Prozentpunkte]	4,8±5,5	5,0±5,3	0,9±4,7

Die Studie zeigte über eine mittlere Beobachtungszeit von 3,1 Jahren eine statistisch signifikante Reduktion des primären Endpunkts durch Empagliflozin (relative Risikoreduktion [RRR] 14%). Ähnlich wird eine RRR der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (RRR 38%; 3,7% vs. 5,9%), Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (RRR 35%; 2,7% vs. 4,1%) sowie der Gesamtmortalität (RRR 32%; 5,7 vs. 8,3%) erreicht (Tab. 1). Die Differenz zwischen der Rate nichttödlicher MI und nichttödlicher Schlaganfälle ist statistisch nicht signifikant. In der untersuchten kardiovaskulären Hochrisikogruppe von Diabetikern erhielten mehr als 75% HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine), mehr als 80% ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und über 60% eine Betablocker-Therapie.

**Sicherheit**

Die EMPA-REG-Studie zeigt zudem ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil des SGLT2-Inhibitors Empagliflozin. Empagliflozin reduzierte Körpergewicht, Taillenumfang, HbA<sub>1c</sub> und Blutdruck ohne Veränderung der Herzfrequenz. Es gab keine erhöhte Inzidenz von Hypoglykämien, Nierenfunktionsstörungen, Harnwegsinfektionen, Knochenbrüchen oder thromboembolischen Ereignissen. Im Gegensatz zu aktuellen Berichten über gehäuft auftretende diabetische Ketoazidosen (DKA) unter SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit T2DM [20] war die Inzidenz von DKA unter Empagliflozin in der EMPA-REG-Studie niedrig (0,1%) und ähnelte der Häufigkeit in der Placebo-Gruppe (<0,1%). Weitere unerwünschte Wirkungen und die Entwicklung des Hämatokrit sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

**Welche Bedeutung für die medikamentöse Behandlung des Typ-2-Diabetes hat die EMPA-REG-Studie?**

EMPA-REG ist die erste Studie, die schlüssig nachweist, dass ein orales antidiabetisches Arzneimittel (OAD) nicht nur den Blutzucker senkt, sondern bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch signifikant das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verringern kann.

Bereits Studien früherer Jahre haben von kardiovaskulären Endpunkten unter Einsatz unterschiedlicher blutzuckersenkender Arzneimittel berichtet. Das University Group Diabetes Program (UGDP) zeigte vor fast einem halben Jahrhundert die negativen Auswirkungen von Tolbutamid auf kardiovaskuläre Ereignisse [22]. Die UKPD-Studie, eine mehrarmige Untersuchung, wies die positive Wirkung von Metformin im Gegensatz zu anderen OAD wie Chlorpropamid bei der Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes bei T2DM nach [26]. Die STOP-NIDDM-Studie zeigte eine Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes, wenn Acarbose bei Personen mit gestörter Glucosetoleranz eingesetzt wurde [1]. Auch die PROACTIVE-Studie zu Pioglitazon ergab eine Reduktion des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität, nichttödlichem MI und Schlaganfall bei Patienten mit T2DM, die ein hohes makrovaskuläres Risiko aufwiesen [3]. Zum Teil waren diese Studien primär jedoch nicht als kardiovaskuläre Endpunktstudien ausgelegt. Ihr primäres Ziel war, die blutzuckersenkende Wirkung der jeweiligen Substanzen zu bewerten.

Obwohl die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie damit bemerkenswert sind und mutmaßlich relevante Auswirkungen auf den Einsatz von Empagliflozin haben werden, bleibt eine Reihe von Fragen offen:

- Inwieweit sind die Ergebnisse übertragbar, beispielsweise auf Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko oder jüngere Patienten?
- Welche Mechanismen sind für die Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität verantwortlich?
- Stellen die positiven Wirkungen von Empagliflozin einen Klasseneffekt dar?

Im Hinblick auf die Verallgemeinerung muss angemerkt werden, dass die Einschlusskriterien für die EMPA-REG-Studie vorsahen, dass bei den untersuchten Diabetikern bereits ein kardiovaskuläres Ereignis vorliegen musste. Zudem waren die Probanden der Studie relativ alt (Durchschnitt: 63,1 Jahre) und hatten eine lange Diabetesdauer (mehr als 10 Jahre bei 57% der Teilnehmer); beide Faktoren sind wichtige unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Es bleibt daher unklar, ob Empagliflozin ähnliche kardiovaskuläre Vorteile in einer jüngeren Gruppe von Patienten mit T2DM und kürzerer Diabetesdauer und ohne klinisch evidente kardiovaskuläre Erkrankungen erbracht hätte. Auch innerhalb einer Gruppe von Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, wie sie in der EMPA-REG untersucht wurde, ist unklar, ob es eine Untergruppe von Diabetikern mit spezifischen oder unterschiedlich ausgeprägten Herz-Kreislauf-Erkrankungen gab, die besonders von den positiven Auswirkungen von Empagliflozin profitierte. Empagliflozin reduzierte nach einer neuen Auswertung allerdings die Rate an Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz als auch kardiovaskulärem Versterben bei Diabetikern sowohl mit als auch ohne präexistente Herzinsuffizienz gleichermaßen [6].

### Keine Studiendaten mit Hinweisen auf einen Klasseneffekt

Es stellt sich die Frage, welche Mechanismen für die Reduzierung der kardiovaskulären Endpunkte in der EMPA-REG-Studie verantwortlich sind. Die Autoren nehmen „multidimensionale Mechanismen“ [28] an. Unwahrscheinlich ist, dass eine verbesserte Blutzuckerkontrolle für die 38%ige relative Reduktion des kardiovaskulären Versterbens verantwortlich ist. Zunächst zeigt sich der Unterschied im kardiovaskulären Versterben zwischen Empagliflozin- und Placebo-behandelter Gruppe bereits nach zwei bis vier Monaten, dann deutlich nach sechs Monaten mit weiterer Zunahme in den Jahren eins bis drei der Studie. Es ist bekannt, dass die Hyperglykämie eher ein schwacher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, wie dies in der UKPDS-Studie gezeigt wurde. Hier waren zehn Jahre Follow-up notwendig, um eine Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse durch verbesserte Blutzuckerkontrolle nachzuweisen [14]. Auch konnten große prospektive Studien wie ACCORD [10], ADVANCE [19] und VADT [4] keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch intensive Blutzuckerkontrolle bei älteren Menschen mit T2DM nachweisen. In diesem Zusammenhang muss auch gesehen werden, dass die Senkung des HbA<sub>1c</sub> in der EMPA-REG-Studie mit -0,45 Prozentpunkten in Woche 94 und -0,30 Prozentpunkten in Woche 206 gegenüber Placebo nur recht bescheiden ausfiel. Das bedeutet, dass zum Ende der Studie in Woche 206 der HbA<sub>1c</sub> in der Empagliflozin-Gruppe 7,81% und in der Placebo-Gruppe 8,16% betrug.

Die frühe Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse in der Empagliflozin-Gruppe spricht eher für einen *hämodynamischen Wirkungsmechanismus* als Ursache des beobachteten Effekts [2, 16]. Weitere Effekte wie Abnahme der Gefäßsteifigkeit, verminderter kardialer Sauerstoffbedarf, kardiorenale Effekte werden diskutiert.

Obwohl der Ausgangsblutdruck mit 135,3/76,6 mmHg bereits weitgehend gut kontrolliert war, zeigte sich in der Empagliflozin-Gruppe eine weitere signifikante *Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks* nach vier Monaten gegenüber Placebo um etwa 5 bzw. 2,5 mmHg. Für einen generell möglichen positiven Effekt einer strengeren Blutdrucksenkung bei kardiovaskulären Risikopatienten sprechen auch die Daten der aktuell publizierten SPRINT-Studie [25], die einen Vorteil einer strengen (< 120 mmHg) vs. einer

### Kommentar

Es handelt sich bei EMPA-REG um eine Meilensteinstudie mit großer Bedeutung für die klinische Wissenschaft und die Patientenversorgung. Quantitativ ist eine Number needed to treat von 39 in drei Jahren zur Reduktion eines Todesfalls in einer ähnlichen Effektivität anzusiedeln wie die Behandlung von Hochrisikopatienten mit Statinen in der 4-S-Studie beziehungsweise mit Ramipril in der HOPE-Studie. Der molekulare Wirkungsmechanismus des beobachteten positiven Effektes auf Sterblichkeit und Herzinsuffizienz ist nicht klar und erfordert weiterführende Analysen. Die sehr geringe Blutzuckersenkung (HbA<sub>1c</sub>-Senkung lediglich von 8,16 auf 7,81%) scheint allenfalls von untergeordneter Bedeutung zu sein. Einen Anteil für die Wirksamkeit kann die Blutdrucksenkung um etwa 4 mmHg besitzen. Wichtig für die Reduktion der Endpunkte sind möglicherweise der diuretische Effekt und die Nephro-Protektion. Weiterhin könnten die günstigen Effekte auf Körpergewicht, viszerale Adipositas, Reduktion der Harnsäure sowie eine günstige Verschiebung des Elektrolytstoffwechsels eine Bedeutung haben. Es wird für die Zukunft spannend und wichtig sein, zu beobachten, inwieweit sich diese Ergebnisse reproduzieren lassen. Dies gilt insbesondere in Herzinsuffizienz-Kollektiven und für andere SGLT2-Inhibitoren, die sich derzeit noch in der Entwicklung befinden. EMPA-REG zeigt erneut, dass die Serum-Glucose zwar einen negativen Prädiktionsfaktor darstellt, aber als Behandlungsziel zur Reduktion von relevanten klinischen Ereignissen nicht ausreicht. Vielleicht trägt EMPA-REG dazu bei, endgültig die überholte aber weitverbreitete Fokussierung der diabetologischen Versorgung und Forschung auf die Glucose weiterzuentwickeln und stattdessen wirksame bekannte (z. B. LDL-Senkung) und potenzielle neue Therapieziele (z. B. SGLT2) in den Vordergrund zu stellen.

Prof. Dr. Ulrich Laufs,  
Homburg

weniger strengen (< 140 mmHg) Blutdruckeinstellung bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zeigt. Obwohl in die SPRINT-Studie keine Diabetiker eingeschlossen wurden, wird im Licht beider Arbeiten – EMPA-REG und SPRINT – die Diskussion um strengere risikoadaptierte Blutdruckziele sowohl für Diabetiker als auch Nicht-Diabetiker neu geführt werden.

Insgesamt scheint es jedoch nicht angebracht, eine ähnliche Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, wie sie in der EMPA-REG-Studie beobachtet wurden, für die noch laufenden Studien mit anderen SGLT2-Inhibitoren anzunehmen. Die untersuchten Patientenpopulation unterscheiden sich teilweise erheblich von der in der EMPA-REG-Studie untersuchten, einen *Klasseneffekt* für SGLT2-Inhibitoren anzunehmen ist zum jetzigen Zeitpunkt *nicht durch Studien belegt*. Zusammengefasst ist es lediglich wahrscheinlich, dass der kardiovaskuläre Nutzen von Empagliflozin wenig mit seiner blutzuckersenkenden Wirkung zu tun hat.

## Fazit

Trotz der zukünftig vermutlich zunehmenden Bedeutung von Empagliflozin als orales Antidiabetikum zur Behandlung des T2DM bleibt für den Kliniker die – nicht neue – Erkenntnis, dass die lediglich glucozentrierte Behandlung des Typ-2-Diabetikers zu eindimensional ist und den komplexen metabolischen Problemen nicht gerecht wird. Vielmehr ist neben einer individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielsetzung eine Optimierung multipler Faktoren notwendig – insbesondere der Dyslipidämie, der arteriellen Hypertonie, der Adipositas, des Bewegungsmangels sowie der Gerinnungsabnormalitäten –, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu vermindern. Eine Erkenntnis, die die Steno-2-Studie bereits vor Jahren auch wissenschaftlich nachgewiesen hatte [7, 8].

**Prof. Dr. Jörg Bojunga** ist Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin der Medizinischen Klinik 1 des Klinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main.



## Interessenkonflikterklärung

JB und JS erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
- DeFronzo RA. The EMPA-REG study: What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016;30:1–2.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
- FDA. (2008). Guidance for Industry Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf> (Letzter Zugriff am 21.01.16).
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016 Jan 26. pii: ehv728. [Epub ahead of print].
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–28.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
- Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KMV, et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149–55.
- Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S101–6.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:977–89.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–35.
- Kalra S. One small step for empagliflozin, one giant leap for diabetology. *Diabetes Ther* 2015;6:405–9.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–71.
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005;294:2581–6.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
- Pfeffer M. The evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome – the results of the ELIXA trial. Symposium at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Boston, 2015. Retrieved from <http://www.ajmc.com/conferences/ada2015/elixa-trial-results-find-no-cardiac-risk-benefit-for-lixisenatide> (Letzter Zugriff am 21.01.16).
- Salsburg DS. The UGDP study. *JAMA* 1971;218:1704–5.
- Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945–54.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.

# Naloxegol

## Peripher wirkender My-Opioid-Rezeptorantagonist zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation

Martin Storr, Starnberg

Die Opioid-induzierte Obstipation (Opioid-induced constipation; OIC) ist eine Form der chronischen Obstipation, die durch eine Medikation mit Opioiden verursacht wird. Betroffen sind Patienten mit einer Opioidtherapie bei malignen und nicht malignen Erkrankungen. Häufig lässt sich die OIC mit einer klassischen Laxanzientherapie nicht ausreichend behandeln. Peripher wirkende My-Opioid-Rezeptorantagonisten (Peripherally acting my-opioid receptor antagonists; PAMORAs) sind eine neue Wirkstoffgruppe, die gezielt zur Behandlung der OIC entwickelt wurden. Mit Naloxegol wurde vor kurzem ein solches Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit einer OIC, die mit einer Laxanzientherapie nicht ausreichend behandelt sind, in Europa zugelassen und auf dem deutschen Markt eingeführt.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:79–83.*

### Indikationsgebiet

Opioide sind wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen. In der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen, maligner und nicht maligner Natur, sind Opioide eine Standardtherapie, und der Einsatz von Opioiden nimmt mangels wirksamer Alternativen zu [20].

Eine Therapie mit Opioiden ist nicht nebenwirkungsfrei, und unter den unerwünschten Wirkungen nehmen gastrointestinale Nebenwirkungen eine bedeutende Stellung ein. Das Spektrum der Opioid-induzierten gastrointestinalen Nebenwirkungen reicht von Übelkeit und Erbrechen bis zur Obstipation [7]. Unter diesen Nebenwirkungen hat die OIC eine Sonderstellung, da die Motilitäts- und Sekretionseffekte der Opioide, die zur Obstipation führen, keinem Gewöhnungseffekt unterliegen und die OIC im Gegensatz zu anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Opioiden daher dauerhaft, ab dem Beginn der Opioid-Therapie, ein bedeutendes klinisches Problem ist und bleibt. Verursacht werden die gastrointestinalen Nebenwirkungen im Wesentlichen durch eine Aktivierung von peripheren Opioid-Rezeptoren [8]. Diese Opioid-Rezeptoren werden im gesamten Gastrointestinaltrakt exprimiert und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation verschiedenster gastrointestinaler Funktionen [11]. Zu diesen Funktionen zählen unter anderem die Kontrolle von gastrointestinaler Motilität und gastrointestinaler Sekretion. Vereinfacht beschrieben reduziert die Aktivierung von peripheren Opioid-Rezeptoren peristaltische Kontraktionen des Gastrointestinaltrakts, erhöht die Aktivität von gastrointestinalen Sphinkteren und reduziert die gastrointestinale Sekretion. Alle diese Wirkungen können zu einer Obstipation führen [10].

Sowohl bei der Behandlung von malignen als auch nicht malignen Schmerzen ist die OIC die häufigste Opioid-induzierte Nebenwirkung. Die Prävalenz reicht von 40% bei

nicht malignen Schmerzen bis zu 60% oder sogar noch höher bei Tumorschmerzen [6]. Wenn indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer OIC, zum Beispiel ein Laxanzien-Gebrauch, gewertet werden, kann bei bis zu 94% der Patienten unter einer Opioid-Therapie von einer OIC ausgegangen werden [18]. Gut belegt ist die Einschränkung der Lebensqualität (QoL) durch eine OIC und durch die mit der OIC verbundenen Symptome wie Blähungen, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, das Gefühl der inkompletten Entleerung, Pressen beim Stuhlgang und seltener sowie harter Stuhl. Ebenso gut belegt ist, dass die OIC die Effektivität der Schmerztherapie beeinflusst und oft zu einer Beendigung der notwendigen Opioid-Therapie führt. Bei diesen epidemiologischen Daten fällt auf, dass eine OIC sowohl bei einer Therapie mit niedrigpotenten als auch bei einer Therapie mit hochpotenten Opioiden auftritt. Hinzu kommt, dass eine OIC bei allen Applikationswegen einer Opioid-Therapie auftritt. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass bei transdermaler Applikation die OIC tendenziell seltener auftritt, die Datenlage hierzu ist aber nicht eindeutig [19].

Die Therapie der OIC orientiert sich an der Therapie der chronischen Obstipation und sieht den Einsatz von Laxanzien vor – einzeln oder in Kombination gegeben. Laxanzien werden aktuell als Erstlinientherapie der OIC angesehen und verwendet, obwohl es zur Verwendung von Laxanzien in der Behandlung der OIC keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gibt [17].

Die Erkenntnis, dass die OIC eine von der chronischen Obstipation abzugrenzende Pathophysiologie hat, führte zur

Prof. Dr. Martin Storr, Zentrum für Endoskopie, Obwaldstraße 1, 82319 Starnberg,  
E-Mail: gjdoc@gmx.com

Entwicklung von Arzneimitteln zur gezielten Behandlung der OIC. Diese zielgerichteten Behandlungsansätze versuchen die peripheren My-Opioidwirkungen zu blockieren, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verhindern. Die Kombinationen von Opioiden mit dem My-Opioid-Rezeptorantagonisten Naloxon, in retardierter oder nichtretardierter Freisetzungskinetik, in fixen oralen Kombinationen (mit Oxycodon oder Tilidin) sind pharmakologisch mit dem Problem behaftet, dass Naloxon die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und prinzipiell auch die gewünschten schmerzlindernden, zentralen Wirkungen und nicht nur die unerwünschten peripher vermittelten Nebenwirkungen verhindert. Die moderneren PAMORAs (Peripherally acting my-opioid receptor antagonists) wie Methylnaltrexon (Relistor®) und Naloxegol (Moventig®) sind in klinischen Studien bei Patienten mit einer OIC sehr gut wirksam [9, 13]. Methylnaltrexon, dessen Einsatz lange Zeit auf die palliative Situation beschränkt war, ist aber durch die Notwendigkeit von subkutanen Injektionen im klinischen Einsatz limitiert und hat vermutlich deshalb noch keine breite Anwendung in der OIC-Therapie gefunden. Oral verfügbare PAMORAs wie Naloxegol, eine pegylierte Form von Naloxon, wurden erst vor Kurzem zugelassen. Klinische Erfahrungen aus Deutschland gibt es noch nicht [16].

## Pharmakologie

### Wirkungsmechanismus

Naloxegol gehört zu der neuen Wirkstoffgruppe der PAMORAs. Im Gegensatz zu klassischen My-Opioid-Rezeptorantagonisten, deren Hauptvertreter Naloxon ist, ist die Wirkung der PAMORAs auf die Peripherie beschränkt [2]. Bei Naloxegol handelt es sich um ein pegyliertes Naloxonderivat. Die Pegylierung bewirkt, dass Naloxegol die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann. Durch die Begrenzung der Wirkung auf die Peripherie werden My-Opioid-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt antagonisiert. Die Antagonisierung der motilitätshemmenden und sekretionshemmenden Nebenwirkungen von My-Opioid-Rezeptor-Agonisten führt zu einer Wiederherstellung der regulären peristaltischen Aktivität des Darms und damit zu einer Normalisierung des Stuhlgangs.

Im Gegensatz zu Methylnaltrexon, das subkutan verabreicht wird und täglich beziehungsweise jeden zweiten Tag verabreicht werden muss, wird Naloxegol einmal täglich oral verabreicht [12, 13]. Methylnaltrexon ist wie Naloxegol zur Behandlung der OIC zugelassen, wenn sich die Symptome der OIC nicht ausreichend auf eine Laxanzientherapie bessern. Weitere Präparate aus der Gruppe der PAMORAs wie Alvimopan sind in Nordamerika, nicht aber in Europa zugelassen. Die aktuelle Zulassung in den USA bezieht sich aber nur auf eine Behandlung des postoperativen Ileus.

Naloxon spielt in der Behandlung der OIC nur eine untergeordnete Rolle, da aufgrund der Passage von Naloxon durch die Blut-Hirn-Schranke die zentrale analgetische Wirkung möglicherweise reduziert wird und darüber hinaus die Möglichkeit besteht, ein Opioid-Entzugssyndrom zu induzieren. Zukünftige PAMORAs wie Naldemedin oder Naloxonderivate wie ein Slow-Release-Naloxon befinden sich aktuell in klinischer Entwicklung.

### Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Naloxegol rasch resorbiert, und die maximale Wirkstoffkonzentration im Serum wird nach 1,5 Stunden erreicht [3, 14]. Die zeitgleiche Gabe von Pharmaka, die mit CYP3A4 (Cytochrom P450-3A4) interagieren (z.B. Ketoconazol), kann zu einer Akkumulation von Naloxegol im Plasma führen [1].

Am My-Opioid-Rezeptor hat Naloxegol eine hohe Rezeptoraffinität, verglichen mit den in der Schmerztherapie verwendeten Agonisten, sodass Naloxegol die Opioidagonisten aus deren Rezeptorbindung verdrängt. Aufgrund der Pegylierung hat Naloxegol aber eine niedrigere Rezeptoraffinität als Naloxon. Die Impermeabilität von Naloxegol durch die Blut-Hirn-Schranke ist gut belegt [14], sodass es zu keiner Einschränkung der zentral vermittelten analgetischen Wirkungen der Opioidagonisten kommt. In Dosisfindungsstudien wurde Naloxegol in Dosen von 8 bis 100 mg untersucht. Die aktuell therapeutisch empfohlenen Dosierungen liegen bei 25 mg pro Tag (Standarddosis) und 12,5 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion [4].

Die Pharmakokinetik von Naloxegol wird von einer milden Nierenfunktionseinschränkung beziehungsweise einer milden bis moderaten Leberfunktionseinschränkung nicht beeinflusst. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen fäkal nach hepatischer Metabolisierung, zu einem geringeren Teil auch renal. Es wird empfohlen, Naloxegol morgens, nüchtern, 30 Minuten vor dem Frühstück oder mindestens zwei Stunden nach dem Frühstück einzunehmen. Kontraindikationen sind die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. das Vorliegen eines Darmverschlusses.

### Klinische Wirksamkeit

Naloxegol wurde in verschiedensten Dosierungen in mehreren klinischen Studien untersucht. Das Programm umfasst Dosisfindungs-, Kurzzeit- und Langzeitstudien. Sowohl jüngere Patienten als auch ältere Patienten wurden eingeschlossen.

### Phase-II-Studie

Webster et al. [22] untersuchten in einer Phase-II-Studie 207 Patienten, die Opiode in einer Dosierung zwischen 30 mg und 1000 mg Morphinäquivalent erhielten. Es gab einen Placebo-Arm und drei Behandlungsarme mit 5, 25 und 50 mg Naloxegol (einmal täglich oral). Dabei war der primäre Endpunkt dieser randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie die Veränderung der Anzahl der spontanen Stuhlentleerungen pro Woche.

In der 25- und 50-mg-Gruppe war die Anzahl der spontanen Stuhlentleerungen ab Woche 1 signifikant und klinisch relevant verbessert, verglichen zur Placebo- und zur 5-mg-Naloxegol-Gruppe; ebenso die Zeit bis zum ersten Stuhlgang nach erstmaliger Arzneimittelgabe, verglichen mit Placebo. Die analgetische Wirkung wurde durch Naloxegol nicht beeinflusst [22].

### Mehr Stuhlentleerungen

Im New England Journal of Medicine wurde über zwei große, identische Phase-III-Studien berichtet, die beide

zwölf Wochen dauerten und randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt wurden. In den beiden klinischen Studien wurden insgesamt 1352 Patienten (Studie 1: 652 Patienten; Studie 2: 700 Patienten) mit einer OIC bei Schmerzen nichtmaligner Genese eingeschlossen. Die Phase-III-Studien untersuchten Naloxegol-Dosierungen von 12,5 und 25 mg täglich und verglichen deren Wirkung mit Placebo.

Der *primäre Endpunkt* war ein kombinierter Endpunkt. Er bewertete das Ansprechen in mindestens neun der zwölf Behandlungswochen, davon mindestens drei in den letzten vier Behandlungswochen. Von einem Ansprechen wurde gesprochen, wenn mindestens drei spontane Stuhlentleerungen pro Woche und eine Verbesserung um mindestens eine spontane Stuhlentleerung pro Woche vorlagen.

Die Intention-to-treat-Analyse erbrachte in beiden Phase-III-Studien in der 25-mg-Gruppe ein signifikantes Ansprechen von 44,4% bzw. 39,7% verglichen zu 29,4% bzw. 29,3% in den jeweiligen Placebo-Gruppen. Ein noch höheres Ansprechen wurde in der Gruppe derjenigen Patienten erzielt, bei denen zuvor ein adäquates Ansprechen auf eine Standardtherapie mit einer leitliniengerechten Laxanzientherapie fehlgeschlagen war. Das Ansprechen in dieser Gruppe lag bei 48,7% und 46,8% verglichen zu 28,8% bzw. 31,4% in der jeweiligen Placebo-Gruppe. Ebenso signifikant war das Ansprechen bei den Patienten, die mit 12,5 mg Naloxegol behandelt wurden, aber nur in einer der beiden klinischen Studien. Dieses Ansprechen auf die 12,5-mg-Dosierung lag bei 40,8% (alle Patienten) bzw. 42,6% (Patienten, die auf Laxanzien zuvor nicht angesprochen hatten). In der zweiten klinischen Studie waren die Effekte tendenziell auch erkennbar, aber nicht signifikant unterschiedlich verglichen zu Placebo.

Die Analyse der sekundären Endpunkte fand eine gesteigerte Zahl von spontanen Entleerungen, eine Reduktion der Beschwerden durch Pressen beim Stuhlgang, eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz und eine Steigerung der Anzahl der Tage mit einer kompletten spontanen Stuhlentleerung. Diese Unterschiede waren in jeweils beiden Behandlungsarmen in beiden klinischen Studien signifikant gegenüber Placebo. Wirkungen auf die schmerzlindernden Effekte der Opioid-Therapie bzw. Veränderungen der täglichen Opioid-Dosierungen wurden nicht beobachtet [5].

### Langfristige Therapie beeinträchtigt nicht die Analgesie

In einer nachfolgenden offenen Phase-III-Studie wurde eine langfristige Therapie mit 25 mg Naloxegol untersucht. Dabei wurden 804 Patienten mit einer OIC, die 30 bis 1000 mg Morphinäquivalent pro Tag einnahmen, eingeschlossen. Die Studiendauer betrug 52 Wochen mit der Zielsetzung, die langfristige Verträglichkeit und Sicherheit zu untersuchen. Stuhlentleerungen wurden in diesen Studien nicht ausgewertet. Diese Studie belegt, dass Naloxegol langfristig die Wirksamkeit der verwendeten My-Opioid-Rezeptoragonisten nicht beeinflusst [21].

## Sicherheit und Verträglichkeit

Die Autoren der Phase-III-Studien berichten detailliert über Nebenwirkungen im Rahmen der Studien und über schwerwiegende Nebenwirkungen. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in den beiden zwölfwöchigen Behandlungsstudien bei 3,3 bis 6,1% der behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit unterschied sich nicht von der Placebo-Gruppe (5,2%). Keine der berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen trat bei mehr als einem Patient auf. Zwei Todesfälle (Bronchialkarzinom/Komplikation während einer Herzklappenoperation) in den Behandlungsarmen stehen in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation [5, 21, 22]. Studienabbrüche gab es in der 25-mg-Naloxegol-Gruppe in größerer Zahl verglichen zu Placebo oder zu 12,5 mg Naloxegol. Gründe hierfür waren insbesondere das Auftreten von Diarrhö, abdominalen Schmerzen und Übelkeit [5, 21, 22].

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen waren in der 25-mg-Naloxegol-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe und der 12,5-mg-Naloxegol-Gruppe. Bei den berichteten Nebenwirkungen handelte es sich im Wesentlichen um Bauchschmerzen (12,6–19%), Diarrhö (9,1–9,3%), Übelkeit (7,5–8,6%), Flatulenz (5,6–6,0%), Oberbauchschmerzen (2,6–5,1%), Erbrechen (2,8–6,0%) sowie Kopfschmerzen (3,7–5,2%) und Rückenschmerzen (3,3–5,2%).

Das Nebenwirkungsprofil sowohl für das Auftreten von schweren als auch von leichten Nebenwirkungen bestätigte sich auch in der Langzeitstudie. In dieser fanden sich insbesondere Bauchschmerzen (17,8%), Diarrhö (12,9%), Übelkeit (9,4%) und Kopfschmerzen (9%).

Die beschriebenen gastrointestinalen Nebenwirkungen waren in allen drei Studien im Wesentlichen mild, führten lediglich in seltenen Fällen zu Studienabbrüchen und bestanden vor allem in der ersten Woche der Behandlung. Klinisch bedeutende Veränderungen des Blutbilds, der Serumwerte oder der EKG-Kontrollen fanden sich in keiner der Studien [5, 21, 22].

### Zusammenfassung und Beurteilung

Naloxegol ist ein neuartiges Arzneimittel aus der Gruppe der PAMORAs zur Behandlung der OIC. Die Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind in Deutschland entweder nicht zugelassen oder durch die Notwendigkeit subkutaner Injektionen in ihrem Einsatz limitiert.

Schon für Methylnaltrexon, das erste PAMORA, das in Deutschland zugelassen wurde, zeigten die klinischen Studien sehr deutliche positive Effekte bei Patienten mit einer OIC sowohl in Bezug auf Verbesserung des Stuhlgangs als auch auf eine Verbesserung der Lebensqualität. Lange Zeit war Methylnaltrexon im Einsatz auf die palliative Situation beschränkt, dies hat sich erst vor Kurzem geändert. Diejenigen Ärzte, die Methylnaltrexon bei Patienten mit einer OIC einsetzen, sehen den deutlichen klinischen Vorteil bei ihren Patienten. Die Patienten hingegen sind oft nicht zu einer langfristigen Therapie mit einem injizierbaren PAMORA zu bewegen.

Für die Behandlung der OIC existieren zu keinem der üblicherweise verwendeten Laxanzien klinische Studien, die

deren Wirksamkeit belegen. Oft kommt man in die Situation, dass Laxanzien nicht beziehungsweise nicht ausreichend wirksam sind oder Patienten ihre Therapie mit Opioiden abbrechen. Daher ist es erfreulich, dass mit Naloxegol nun erstmals ein oral verabreichtes Arzneimittel aus der Gruppe der PAMORAs bei der Behandlung der OIC zur Verfügung steht. Die Ergebnisse aus den klinischen Studien lassen erwarten, dass Naloxegol ähnlich wie Methylnaltrexon bei vielen Patienten mit einer OIC die Beschwerden lindern kann. In einer kürzlich publizierten Studie [15] wurde erfasst, welche Veränderungen des Stuhlgangs Patienten als einen wesentlichen therapeutischen Effekt ansehen würden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die meisten Patienten einen zusätzlichen Stuhlgang pro Woche als bedeutenden therapeutischen Effekt ansehen. Dies sollte Naloxegol, den klinischen Studien folgend, in einer großen Gruppe von Patienten mit einer OIC erreichen können. Naloxegol ist derzeit bei den Patienten mit einer OIC zugelassen, bei denen anderweitige Laxanzien keine ausreichende Besserung der OIC erzielen konnten. Basierend auf den klinischen Studien erscheint dies vernünftig, denn gerade in dieser Subgruppe erzielt Naloxegol den größten klinischen Benefit. Ob Naloxegol oder andere PAMORAs auch in der Erstlinientherapie eingesetzt werden können, müssen weitere klinische Studien klären. Die aktuell vorliegenden Studien zeigen auch in der Erstlinientherapie mit Naloxegol klinische Effekte. In Anbetracht des Preisunterschieds zu klassischen Laxanzien und der Unklarheit darüber, in welchem Ausmaß Laxanzien bei der OIC einen positiven Effekt erzielen können, erscheint es erforderlich, dass die klassischen Laxanzien bei Patienten mit einer OIC zunächst in klinischen Studien geprüft und dann idealerweise deren Wirksamkeit mit der Wirksamkeit von PAMORAs verglichen werden. Streng genommen gibt es aktuell aber keine Datenlage aus klinischen Studien, die den Gebrauch von klassischen Laxanzien bei Patienten mit einer OIC unterstützen.

Die aktuell erhältlichen Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit sind positiv. Das Nebenwirkungsspektrum mit Diarrhöen, Bauchschmerzen und Übelkeit, insbesondere in der ersten Woche, entspricht dem von klassischen Laxan-

zien und ist im Wesentlichen in der abführenden Wirkung begründet. Die Diarrhö als Nebenwirkung ist bei einem abführenden Arzneimittel nicht unerwartet; das Zunehmen von Bauchschmerzen und Übelkeit in der ersten Woche begründet sich in der Zunahme der Motilität bei initial noch bestehender Koprostase. Dies sind Nebenwirkungen, über die Patienten bei der Initiierung jeglicher abführender Therapien aufgeklärt werden sollten, da es ohne eine entsprechende Aufklärung häufig zu Therapieabbrüchen innerhalb der ersten zwei Wochen kommt.

Ob langfristig unter einer Therapie mit Naloxegol mit seltenen unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist, die in den bisherigen kleinen Fallzahlen der Phase-III-Studien möglicherweise noch nicht erkennbar waren, muss noch geprüft werden.

Zusammenfassend ist es erfreulich, dass die große Gruppe der Patienten mit einer OIC nun mit spezifischen Arzneimitteln behandelt werden kann. Die aktuelle Forschungstätigkeit zu weiteren PAMORAs, wie die Forschung zu Naldemedin und zu oral applizierbarem Methylnaltrexon, lassen zeitnah weitere Zulassungen auf dem Gebiet der OIC erwarten.

#### Interessenkonflikterklärung

MS hat in den letzten zwei Jahren Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Almirall, Astellas, Astra Zeneca, Dr. Schwabe, Dr. Falk Pharma, Hospira, Steigerwald. MS bzw. eine Einrichtung, die er vertritt, hat in den letzten zwei Jahren Forschungsbeihilfe erhalten von: Steigerwald.

#### Naloxegol: Peripherally acting my-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced constipation

Opioid-induced constipation (OIC) is classified as chronic constipation caused by opioid treatment. Patients taking opioids can be affected, regardless whether they suffer from a malignant disorder or not. OIC is frequently not sufficiently treated with standard laxatives. Peripherally acting my-opioid receptor antagonists (PAMORAs) have been developed specifically for the treatment of OIC. The PAMORA naloxegol was recently authorized by the European Commission for the treatment of patients with OIC, who are inadequately treated with standard laxatives, and is available in Germany.

**Key words:** Naloxegol, opioid-induced constipation, PAMORA

#### Literatur

1. Al-Huniti N, Chapel S, Xu H, Bui KH, et al. Population pharmacokinetics of naloxegol in a population of 1,247 healthy subjects and patients. Br J Clin Pharmacol published online August 28, 2015.
2. Anantharamu T, Sharma S, Gupta AK, Dahiya N, et al. Naloxegol: First oral peripherally acting mu-opioid receptor antagonists for opioid-induced constipation. J Pharmacol Pharmacother 2015;6:188–92.
3. Bui K, She F, Hutchison M, Brunstrom A, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled naloxegol in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2015;53:838–46.
4. Bui K, She F, Sostek M. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol. J Clin Pharmacol 2014;54:1375–82.
5. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med 2014;370:2387–96.
6. Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, Sexton CC, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. Clinicoecon Outcomes Res 2014;6:269–81.
7. De Luca A, Coupard IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. Pharmacol Ther 1996;69:103–15.
8. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol Rev 1996;48:567–92.

**Prof. Dr. Martin Storr** promovierte nach seiner Approbation als Arzt an der Technischen Universität München auf dem Gebiet der Neurogastroenterologie. Dem Studium folgten die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt im Bereich der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und 2005 habilitierte er mit einer Arbeit über neue therapeutische Möglichkeiten zur Beeinflussung gastrointestinaler Motilität. Bis heute hat er mehr als 150 wissenschaftliche Originalarbeiten und Übersichtsartikel publiziert. 2008 wurde er an der Universität Calgary, Kanada, zum Associate Professor und 2013 an der LMU München zum apl. Professor ernannt. Für die *Arzneimitteltherapie* (AMT) referiert er zu ausgewählten Themen aus dem Bereich Gastroenterologie.



9. Diego L, Atayee R, Helmons P, Hsiao G, et al. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:1047–56.
10. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *Am J Gastroenterol* 2014;2:31–7.
11. Galligan JJ, Akbarali HI. Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am J Gastroenterol* 2014;2:17–21.
12. Hellwig TR, Pottebaum AA. The role of methylnaltrexone in opioid-induced constipation. *S D Med* 2013;66:425, 427.
13. Jones R, Prommer E, Backstedt D. Naloxegol: A novel therapy in the management of opioid-induced constipation. *Am J Hosp Palliat Care* published online July 6, 2015.
14. Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, Nilsson M, et al. Clinical potential of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:345–58.
15. Epstein RS, Cimen A, Benenson H, Aubert RE, et al. Patient preferences for change in symptoms associated with opioid-induced constipation. *Adv Ther.* 2014; 31: 1263–1271. Published online 2014 Nov 21. doi: 10.1007/s12325-014-0169-x.
16. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation – a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:515–32.
17. Sykes NP. Current approaches to the management of constipation. *Cancer Surv* 1994;21:137–46.
18. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998;12:375–82.
19. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008;11:492–501.
20. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008;11:S5–62.
21. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771–9.
22. Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, et al. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain* 2013;154:1542–50.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe  
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg  
 Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg  
 Prof. Dr. Drs. h. c. Ernst-Verlagsschler, Frankfurt/M.  
 Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.  
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
 Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Solvejg Langer,  
 Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße; Assistenz: Gabriele  
 Frey, Eva Manzo  
 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, André Caro

### Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich)  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann  
 Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263  
 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek  
 Reiderstraße 34, 42566 Solingen  
 Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83  
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10.2015

### Abonnenten-Service

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

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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

### Urheber- und Verlagsrecht

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

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

### Gebrauchsnamen

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

### Hinweis

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



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.  
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Pharmakovigilanz

## Welche Evidenz gibt es für eine potenzielle Wechselwirkung zwischen Rifampicin und Clindamycin?

Dorothea Strobach, Michael Nagl und Alexandra Weber, München

Rifampicin ist ein Antibiotikum mit hohem Interaktionspotenzial. Während für viele Arzneistoffe Informationen zu Wechselwirkungen vorliegen, ist die Datenlage bei anderen Substanzen unklar. Kritisch kann dies zum Beispiel bei Antiinfektiva sein, bei denen eine ausreichende Wirkung klinisch wichtig ist.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:84-6.*

### Indikationen und Interaktionspotenzial von Rifampicin plus Clindamycin

Das Antibiotikum Rifampicin ist für sein hohes metabolisches Interaktionspotenzial bekannt. Es ist ein starker Induktor verschiedener Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme, des p-Glycoproteins und von UDP-Glucuronyl-Transferasen (UGT) und beeinflusst weitere Metabolisierungswege wie Acetylierung und anionische Transportsysteme [18]. Dies führt zu einer Vielzahl klinisch relevanter Interaktionen durch verstärkten Abbau anderer Arzneistoffe. Rifampicin wird neben der bekannten Indikation Tuberkulose zunehmend bei komplizierten Infektionen mit grampositiven Erregern eingesetzt. Aufgrund schneller Resistenzentwicklung bei Monotherapie muss Rifampicin immer in Kombination mit anderen Antibiotika verwendet werden.

Clindamycin ist antibiotisch wirksam gegen Infektionen mit den meisten Anaerobiern und grampositiven Kokken. Vor allem bei Knochen- und Gelenkinfektionen wird auch eine Kombinationstherapie mit Rifampicin eingesetzt. Beide Substanzen sind gut wirksam in Knochen, Gelenken und Biofilmen [5, 26]. Die Kombination Clindamycin/Rifampicin wirkte in vitro und im Mausmodell synergistisch gegen *Staphylococcus aureus* [17]. Angaben in Interaktionsdatenbanken zu einer möglichen Wechselwirkung der Substanzen sind nicht einheitlich. Während einige keine Informationen zu dieser Kombination aufführen [1, 7, 19,

20], wird in anderen eine theoretisch mögliche Verminderung der Wirksamkeit von Clindamycin beschrieben [25]. In der Fachinformation von Clindamycin wird unter „Wechselwirkungen“ kein Hinweis auf eine mögliche Interaktion mit Rifampicin gegeben, allerdings im Abschnitt „Pharmakokinetik“ pauschal auf einen hepatischen Abbau und eine Verkürzung der mittleren Verweildauer von Clindamycin im Körper bei Gabe mit Enzyminduktoren hingewiesen [9, 11]. In der Fachinformation von Rifampicin wird Clindamycin nicht als möglicher Interaktionspartner aufgeführt [10].

Laut Datenbank „Facts & Comparisons“ wird Clindamycin in geringem Ausmaß über CYP3A4 metabolisiert [8]. Nach In-vitro-Daten wird es dagegen hauptsächlich oxidativ über dieses Enzym verstoffwechselt und ist selbst ein moderater Induktor [22, 24]. Aufgrund theoretisch-pharmakokinetischer Daten errechnet die Datenbank Youscript eine Abnahme der Clindamycin-AUC (area under the curve) um 51 bis 80% durch die gleichzeitige Gabe des CYP3A4-Induktors Rifampicin [25]. Untersuchungen am Menschen und an der Ratte zur oralen Bioverfügbarkeit von Clindamycin legen nahe, dass auch in der Darmwand eine Metabolisierung, wahrscheinlich durch CYP3A4, stattfindet [4, 13, 16, 23].

### Weitere pharmakokinetische Angaben zu Clindamycin

Clindamycin zeigt eine zeitabhängige Abtötungskinetik [6, 26]. Als Zielwert wird ein Spiegel oberhalb der doppel-

ten minimalen Hemmkonzentration (MHK) am Ort der Infektion angestrebt [6]. Für die Knochenpenetration wird ein Wert von 30 bis 50% angegeben, das heißt, die anzustrebenden Plasmaspiegel müssen bei Knochen- bzw. Gelenkinfektionen dementsprechend höher liegen [6, Originalreferenzen siehe dort].

Clindamycin kann oral und intravenös verabreicht werden. Die Standarddosierung für Erwachsene wird in Abhängigkeit von der Schwere der Infektion aufgeführt mit pro Tag 0,6 bis 1,8 g oral (aufgeteilt auf 4 Gaben) bzw. 1,2 bis 2,7 g i.v. (aufgeteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen) [11]. Die orale Resorptionsquote von Clindamycin wird mit 90% angegeben [7]. Maximale Plasmakonzentration und AUC sind nach Gabe einer Einzeldosis von 600 mg oral ungefähr halb so hoch wie nach Gabe von einmalig 600 mg i.v. [11]. Dies spricht für einen First-Pass-Effekt, an dem wie oben beschrieben CYP3A4 in Leber und Darmwand beteiligt sein kann. Die wichtigsten Metaboliten sind Clindamycinsulfoxid (geringe antibakterielle Wirkung) und N-Desmethylclindamycin (antibakteriell wirksam) [4, 22]. In Fachinformation und Datenbanken finden sich keine Angaben, in welchem Ausmaß die Metaboliten möglicherweise zur antibakteriellen Gesamtwirkung beitragen [7-9]. Ältere

Dr. Dorothea Strobach, Michael Nagl, Dr. Alexandra Weber, Klinikum der Universität München (LMU), Campus Großhadern, Apotheke, Marchioninstr 15, 81377 München, E-Mail: dorothea.strobach@med.uni-muenchen.de

Serumbestimmungen differenzieren nicht zwischen Clindamycin und den Hauptmetaboliten [12].

### Klinische Daten zur Interaktion Rifampicin – Clindamycin

Bernard et al. behandelten 34 Patienten mit schweren Knochen-/Gelenkinfektionen durch Staphylokokken oral mit Clindamycin/Rifampicin oder Clindamycin/Levofloxacin über 30 Tage im Anschluss an eine intravenöse Therapie. Tal- und Spitzenserumspiegel ( $C_{\min}$  und  $C_{\max}$ ) von Clindamycin waren in der Rifampicin-Gruppe deutlich niedriger (um Faktor 5,9 bzw. 2,9) als in der Levofloxacin-Gruppe. Die Werte lagen durchgängig unterhalb der empfohlenen Serumkonzentration von 5 bis 8  $\mu\text{g/ml}$  (Spitze) bzw. 2 bis 4  $\mu\text{g/ml}$  (Tal) und sanken über den Studienzeitraum weiter, was für eine kumulative Zunahme des Rifampicin-Effekts auf die CYP-Induktion spricht. Die Erfolgsquote war nach 12 bis 47 Monaten allerdings in beiden Behandlungsgruppen gleich. Vor dem Hintergrund möglicher Resistenzentwicklungen wird die orale Kombination Clindamycin plus Rifampicin von den Autoren nicht empfohlen [2].

In einer Beobachtungsstudie von Curis et al. wurden 61 Patienten mit Knochen-/Gelenkinfektionen unter Clindamycin-Therapie ausgewertet, sechs davon erhielten zusätzlich Rifampicin. Bei diesen Patienten war die  $C_{\min}$  von Clindamycin im Vergleich zu Patienten, die kein Rifampicin erhielten deutlich erniedrigt (im Mittel 0,37 mg/l vs. 1,38 mg/l). Im Serum lag der Clindamycin-Spiegel nicht zuverlässig oberhalb des Zielwerts der doppelten MHK (0,25 mg/l; Zielspiegel > 0,5 mg/l). Geht man von einer Knochenpenetration von 30% aus, so wird im Serum der erforderliche Zielspiegel (Ziel > 1,7 mg/l) nie erreicht. Alle sechs Patienten wurden aber erfolgreich von der Knochen-/Gelenkinfektionen geheilt. Bezogen auf das Körpergewicht (mg/kg) erhöhte eine niedrigere Dosis Clindamycin leicht das Risiko eines Wiederauftretens der Infektion [6]. Die Ausheilung von Knochen-/Gelenkinfektionen unter der oralen Kombination Clindamycin/Rifampicin beschreibt auch eine retrospektive Studie mit 20 Patienten [5]. Serumspiegelbestimmungen wurden nicht berichtet.

Zeller et al. untersuchten retrospektiv Patienten mit Knochen-/Gelenkinfektionen, die Clindamycin als intravenöse Dauerinfusion erhielten, um die zeitabhängige Abtötungskinetik der Substanz optimal auszunutzen. Von 70 Patienten wurden 24 zusätzlich mit Rifampicin und 32 mit Gentamicin gefolgt von Rifampicin behandelt. Clindamycin-Serumspiegel waren signifikant niedriger bei gleichzeitiger Rifampicin-Gabe. Während sie nach intravenöser Clindamycin-Gabe trotzdem noch zehnmal höher als die MHK lagen, konnte dies nach oraler Applikation nicht erreicht werden. Von 53 Patienten (ausschließlich parenterale Clindamycin-Therapie), die über durchschnittlich 30 Monate beobachtet wurden, wurden 49 (92%) als geheilt eingestuft [25].

In einer Studie zur Pharmakokinetik von Clindamycin bei 50 Osteomyelitispatienten erhielten vier Rifampicin als Komedikation. Die Clindamycin-Clearance dieser Patienten war um 43% erhöht. Die Autoren empfehlen eine weitere Untersuchung des Effektes [3]. Unklar ist, ob die hier erwähnten Patienten auch in der Studie von Curis et al. [6] berücksichtigt wurden. Weiterhin fanden die Autoren ein gewichtsabhängiges Erreichen des Serum-Zielspiegels: Die Standarddosis (oral oder i.v.) von 600 mg alle acht Stunden ist danach ausreichend für Patienten bis 75 kg Körpergewicht, während bei schwereren Patienten eine Dosis von 900 mg alle acht Stunden erforderlich ist.

Join-Lambert et al. bestimmten den Clindamycin-Spiegel bei zehn Patienten unter der Kombination von Clindamycin und Rifampicin mit Hidradenitis suppurativa, einer schweren entzündlichen Hauterkrankung mit möglicher Staphylokokkenbeteiligung:  $C_{\max}$  und  $C_{\min}$  waren um 82 bis 93% erniedrigt gegenüber einer Monotherapie mit Clindamycin. Von einem Patienten wird ungenügendes Ansprechen auf die Therapie berichtet, zu den weiteren neun Patienten werden keine Angaben zum klinischen Outcome gemacht. Als klinisch relevant sehen die Autoren die Interaktion vor allem für Patienten mit größeren, infizierten Läsionen und längerer Therapiedauer an. Da der enzyminduzierende Effekt von Rifampicin sich über mehrere

Tage aufbaut, können zu Beginn der Therapie ausreichende Clindamycin-Spiegel in kleineren Läsionen erreicht werden [15]. Verschiedene retrospektive Untersuchungen beschreiben die Wirksamkeit der oralen Clindamycin/Rifampicin-Therapie bei Hidradenitis suppurativa. Serumspiegelbestimmungen von Clindamycin wurden in diesen Studien nicht durchgeführt [14, 21, u. a.]. Allerdings wird diskutiert, ob die Wirksamkeit der Antibiotikakombination in dieser Indikation nicht auf der antibiotischen Wirkung beruht, sondern auf immunmodulatorischen Effekten [15].

### Zusammenfassung

Insgesamt liegen nur wenige klinische Untersuchungen zur möglichen Interaktion Clindamycin plus Rifampicin vor. Diese sind überwiegend retrospektive Untersuchungen mit geringen Patientenzahlen. Sofern Serumspiegel von Clindamycin bestimmt wurden, waren bei Rifampicin-Komedikation die Clearance deutlich erhöht und die Serumspiegel um 80 bis 90% erniedrigt. Problematisch scheint vor allem die orale Clindamycin-Applikation zu sein, bei der im Unterschied zur intravenösen Gabe mehrfach keine Serumkonzentrationen oberhalb der MHK erreicht wurden. In diesem Zusammenhang erscheint fraglich, inwiefern Clindamycin zum Therapieerfolg bei diesen Patienten beigetragen haben kann. Im klinischen Outcome wurde in den meisten Studien ein Ansprechen auf die Therapie Clindamycin plus Rifampicin berichtet, allerdings sind die Daten retrospektiv erhoben worden. Unklar ist der Beitrag der Clindamycin-Hauptmetaboliten zur antibakteriellen Wirkung. Unabhängig von der potenziellen Interaktion Clindamycin/Rifampicin ist ein First-Pass-Effekt bei oraler Gabe und eine körperlsgewichtsadaptierte Dosierung zu bedenken.

### Fazit

**Unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden Ergebnisse sollte aus unserer Sicht die Interaktion Clindamycin/Rifampicin als potenziell klinisch relevant betrachtet werden. Insbesondere bei schweren Infektionen, Patienten mit höherem Körpergewicht und oraler Clindamycin-Gabe ist die Therapie**

**hinsichtlich einer ausreichenden Wirksamkeit zu überwachen. Es bestehen Bedenken hinsichtlich Resistenzentwicklung, wenn Rifampicin ohne ausreichend wirksamen Kombinationspartner eingesetzt wird.**

**Interessenkonflikterklärung**

DS, MN und AW erklären, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte vorliegen.

**What is the evidence for a drug-drug interaction between rifampicin and clindamycin?**

Rifampicin is an antibiotic drug with a high potential for drug-drug interactions. For bone and joint infections it is often combined with clindamycin. While some drug interaction databases do not give any information on this combination, others warn that a significant decrease of clindamycin serum levels can occur. Studies on pharmacokinetic changes and clinical outcomes are sparse with only small patient numbers and retrospective design. An elevated clearance and significantly decreased clindamycin serum levels are reported, but clinical outcome was often comparable to drug regimens without rifampicin. Since monotherapy with rifampicin can lead to rapid bacterial resistance there is concern of an insufficient clindamycin effect. In summary, this drug-drug interaction should be considered as possibly clinically relevant, especially in patients with severe infections, high body weight and oral therapy.

*Key words:* rifampicin, clindamycin, drug interaction, evidence

**Literatur**

1. AiD Klinik® Release 1.9.19 Revision 26115. Dosing GmbH 2015.
2. Bernard A, Kerमारrec G, Parize P, et al. Dramatic reduction of clindamycin serum

- concentration in staphylococcal osteoarticular infection patients treated with the oral clindamycin-rifampicin combination. *J Infect* 2015;71:200–6.
3. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:971–77.
4. Brodasky TF, Lewis C, Eble TE. Distribution and metabolism of antibiotics in the whole animal. I. Clindamycin in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1977;3:149–56.
5. Czepak J, Dinh A, Moldovan A, et al. Efficacy of combined oral clindamycin/rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. *Scand J Infect Dis* 2011;43:962–7.
6. Curis E, Pestre V, Jullien V, et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentrations in patients with bone and joint infections. *Infection* 2015;43:473–81.
7. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex Corporation. [www.micromedexsolutions.com/](http://www.micromedexsolutions.com/) (Zugriff Oktober 2015).
8. Facts and Comparisons® eAnswers. Wolters & Kluwer. <http://online.factsandcomparisons.com/> (Zugriff Oktober 2015).
9. Fachinformation Clindamycin ratiopharm 150/300 mg Hartkapseln (Stand 04/2014).
10. Fachinformation Eremfat® (Stand 12/2012).
11. Fachinformation Sobelin® 75/150/300 mg (Stand 05/2014).
12. Flaherty JF, Rodondi LC, Guglielmo BJ, et al. Comparative pharmacokinetics and serum inhibitory activity of clindamycin in different dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1825–9.
13. Gatti G, Flaherty J, Bupp J, et al. Comparative study of bioavailabilities and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1137–43.
14. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;219:148–54.
15. Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V, et al. Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampicin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol* 2014;24:94–5.
16. Metzler CM, DeHaan R, Schellenberg D, et al. Clindamycin dose-bioavailability relationships. *J Pharm Sci* 1973;2:591–8.
17. Renneberg J, Karlsson E, Nilsson B, Walder M. Interactions of drugs acting against *Staphylococcus aureus* in vitro and in a mouse model. *J Infect* 1993;26:265–77.
18. Sousa M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:872–878.
19. Stockleys Drug Interactions online. [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) (Zugriff Oktober 2015).
20. Van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143–7.
21. Wynalda MA, Hutzler JM, Koets MD, et al. In vitro metabolism of clindamycin in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2003;31:878–87.
22. Yang SH, Lee MG. Dose-independent pharmacokinetics of clindamycin after intravenous and oral administration to rats: contribution of gastric first-pass effect to low bioavailability. *Int J Pharm* 2007;332:17–23.
23. Yasuda K, Ranade A, Venkataramanan R, Strom S, et al. A comprehensive in vitro and in silico analysis of antibiotics that activate pregnane X receptor and induce CYP3A4 in liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1689–97.
24. Youscript online. Genelex. [www.youscript.com](http://www.youscript.com) (Zugriff Oktober 2015).
25. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, et al. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:88–92.

**Arzneimitteltherapie – Vorschau**

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

Anaphylaxie –  
Erkennung, Notfallbehandlung und Management

Gerinnungshemmung –  
Andexanet alfa als Antidot gegen Faktor-Xa-Hemmer

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Klinische Studie

## Hepatitis C

### Anhaltendes virologisches Ansprechen unter Sofosbuvir plus Velpatasvir bei allen Genotypen

Die Kombination von Sofosbuvir und Velpatasvir mit und ohne Ribavirin zeigte bei Patienten mit Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektionen der Genotypen 2 und 3 (ASTRAL-2/ASTRAL-3) sowie bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (ASTRAL-4) hohe Raten einer anhaltenden virologischen Antwort (sustained virological response, SVR).

Das Hepatitis-C-Virus lässt sich in sechs Genotypen (GT) unterteilen. Seit der Einführung direkt wirkender, antiviraler Substanzen wurde die Therapie der Hepatitis C, insbesondere für GT 1 und 4, revolutioniert. Sehr hohe SVR-Raten bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, auch bei bereits vorthera-pierten Patienten, lösten langwierige und neben-

wirkungsreiche Therapien mit Interferon, Ribavirin und Proteaseinhibitoren der ersten Generation ab.

Schätzungsweise 35% der weltweit 150 Millionen HCV-Patienten sind mit GT 2 oder 3 infiziert, wobei die meisten aus Regionen in Asien, Lateinamerika, Osteuropa und Gebiete südlich der Sahara stammen. GT 3 ist mit einem

schnelleren Fortschreiten der Erkrankung assoziiert, im Vergleich zu GT 2 ist mit einer erniedrigten Ansprechrate auf etablierte Therapien zu rechnen. Hinzu kommt die alternde Population der HCV-Infizierten, die eine steigende Anzahl an Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erwarten lässt. Ihre Behandlung ist nach wie vor eine Herausforderung – jahrelang galt die Lebertransplantation als einzige Behandlungsoption.

Eine medikamentöse Therapieoption zur Behandlung von HCV-Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, die unabhängig vom verursachenden Genotyp gute Therapieergebnisse liefert, fehlte bisher.

Mit der Kombination der beiden pan-genotypischen Wirkstoffe Sofosbuvir (NS5B-Inhibitor) und Velpatasvir (NS5A-Inhibitor) konnte in der Phase-III-Studie ASTRAL-1 eindrucksvoll eine SVR von 99% bei Infektionen mit HCV-

Tab. 1. Hepatitis C: Studiendesign von ASTRAL-2/3/4 [nach Foster et al. 2015, Curry et al. 2015, www.clinicaltrials.gov]

	ASTRAL-2	ASTRAL-3	ASTRAL-4
Erkrankung	HCV-Infektion		
Studienziel	Wirksamkeit/Sicherheit von Sofosbuvir/Velpatasvir-Fixkombination über 12 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-2-Infektion	Wirksamkeit/Sicherheit von Sofosbuvir/Velpatasvir-Fixkombination über 12 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion	Wirksamkeit/Sicherheit von Sofosbuvir/Velpatasvir-Fixkombination +/- Ribavirin bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1-6) und dekompensierter Leberzirrhose
Studienphase	Phase III		
Studiendesign	Randomisiert, offen, multizentrisch		
Eingeschlossene Patienten	266 mit HCV-Genotyp-2-Infektion	552 mit HCV-Genotyp-3-Infektion	267 mit HCV-Infektion (Genotyp 1-6) und dekompensierter Leberzirrhose
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixkombination Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) einmal täglich, 12 Wochen (n=134)</li> <li>• Sofosbuvir (400 mg) einmal täglich/Ribavirin (nach kg KG) zweimal täglich als Kontrolle, 12 Wochen (n=132)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixkombination Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) einmal täglich, 12 Wochen (n=277)</li> <li>• Sofosbuvir (400 mg) einmal täglich/Ribavirin (nach kg KG) zweimal täglich als Kontrolle, 24 Wochen (n=275)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fixkombination Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) einmal täglich, 12 Wochen (n=90)</li> <li>• Fixkombination Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) + Ribavirin (nach kg KG) zweimal täglich, 12 Wochen (n=87)</li> <li>• Fixkombination Sofosbuvir (400 mg)/Velpatasvir (100 mg) einmal täglich, 24 Wochen (n=90)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	SVR 12 Wochen nach Therapieende (SVR12), zum Therapieabbruch führende UE	SVR12, zum Therapieabbruch führende UE	SVR12
Sekundäre Endpunkte	SVR4, SVR24, weitere	SVR4, SVR24, weitere	Änderung des Child-Pugh-Turcotte- und des MELD-Scores 12 Wochen nach Therapieende, SVR4, SVR24, weitere
Sponsor	Gilead Sciences		
Registernummer	NCT02220998 (ClinicalTrials.gov)	NCT02201953 (ClinicalTrials.gov)	NCT02201901 (ClinicalTrials.gov)

HCV: Hepatitis-C-Virus; kg KG: Kilogramm Körpergewicht; MELD: model for end-stage liver disease; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response) 4, 12 oder 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

GT 1, 2, 4, 5 und 6 gezeigt werden [1]. Die Phase-III-Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 legten einen Fokus auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei Infektionen mit HCV-GT 2 beziehungsweise 3. In die Phase-III-Studie ASTRAL-4 wurden ausschließlich HCV-Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose unabhängig vom Genotyp eingeschlossen.

### ASTRAL-2/-3: Studiendesign

Bei ASTRAL-2 und ASTRAL-3 handelt es sich um randomisierte, offene, multizentrische Studien (Tab. 1).

In ASTRAL-2 wurden 266 HCV-Patienten mit (14%) und ohne kompensierte Leberzirrhose mit GT 2 eingeschlossen und 1:1 randomisiert. 134 Patienten erhielten einmal täglich eine Fixkombination aus 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir über 12 Wochen, als Kontrolle dienten 132 Patienten, therapiert mit einmal täglich 400 mg Sofosbuvir und zweimal täglich Ribavirin (Dosis adaptiert an das Körpergewicht [KG]) über 12 Wochen (etablierter Therapiestandard). 15% der Teilnehmer waren bereits vortherapiert.

Die ASTRAL-3-Studie schloss 552 Teilnehmer mit HCV-GT-3-Infektion mit (30%) und ohne kompensierte Zirrhose ein. 277 erhielten die fixe Kombination aus einmal täglich 400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir über 12 Wochen. Der Kontrollarm enthielt 275 Patienten, die mit einmal täglich 400 mg Sofosbuvir und zweimal täglich Ribavirin (Dosis nach KG) über 24 Wochen behandelt wurden. 26% der Teilnehmer wurden schon einmal gegen Hepatitis C therapiert.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die SVR (<15 I.E./ml) 12 Wochen nach Therapieende. Zusätzlich wurde zuerst auf Nichtunterlegenheit gegenüber den Kontrollarmen, nachträglich auf Überlegenheit mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test geprüft.

### ASTRAL-2/-3: Ergebnisse

In ASTRAL-2 wurden unabhängig von einer Vortherapie oder einer kompensierten Leberzirrhose folgende SVR-Raten 12 Wochen nach Therapieende erreicht:

- Sofosbuvir/Velpatasvir, 12 Wochen Behandlung: 99% (95%-Konfidenzintervall [KI] 96–100)
- Sofosbuvir/Ribavirin, 12 Wochen Behandlung: 94% (95%-KI 88–97)

■ Die Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir erwies sich gegenüber dem Kontrollarm als überlegen ( $p=0,02$ ). Ähnliche Ergebnisse konnten in ASTRAL-3 gezeigt werden. Die SVR-Raten 12 Wochen nach Therapieende waren ebenfalls unabhängig von einer Vortherapie oder einer kompensierten Zirrhose:

- Sofosbuvir/Velpatasvir, 12 Wochen Behandlung: 95% (95%-KI 92–98)
- Sofosbuvir/Ribavirin, 24 Wochen Behandlung: 80% (95%-KI 75–85)
- Die Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir erwies sich ebenfalls als Überlegen ( $p<0,001$ ).

Die Fixkombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir wurde gut vertragen. Nur ein Patient brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu neun Patienten aus dem Ribavirin-Arm ab. Am meisten wurde über Müdigkeit, Kopfschmerz, Übelkeit und Schlafstörungen berichtet.

### ASTRAL-4: Studiendesign

ASTRAL-4 war eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, bei der 267 HCV-Patienten (78% GT 1, 4% GT 2, 15% GT 3, 3% GT 4, <1% GT 6) mit dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh-Turcotte class B) 1:1:1 randomisiert wurden (Tab. 1).

55% aller Teilnehmer waren vortherapiert. Primärer Endpunkt war die SVR (<15 I.E./ml) 12 Wochen nach Therapieende.

### ASTRAL-4: Ergebnisse

Folgende SVR-Raten wurden 12 Wochen nach Therapieende erreicht:

- Arm 1: 83% (95%-KI 74–90)
- Arm 2: 94% (95%-KI 87–98)
- Arm 3: 86% (95%-KI 77–92)

Eine Post-hoc-Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich bei GT 3 erwies sich die Behandlung zusätzlich mit Ribavirin als vorteilhaft (SVR12: 85%; ohne Ribavirin: jeweils 50%). Interessant war auch die Auswirkung auf den Child-Pugh: 47% der Patienten zeigten eine Verbesserung, 42% keine Änderung und 11% eine Verschlechterung. 54% erreichten beim MELD-Score (Kasten) eine Besserung, 21% erzielten keine Änderung und 25% verschlechterten sich.

Die Studienmedikation wurde gut vertragen, insgesamt brachen neun Pati-

### MELD-Score

Mit dem MELD-Score (model for end-stage liver disease) lässt sich der Schweregrad einer Lebererkrankung ermitteln. Er wird unter anderem zur Zuteilung von Spenderorganen verwendet. Ermittelt wird er anhand der drei Laborparameter Blutgerinnungszeit, Bilirubin und Creatinin nach folgender Formel:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumcreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

Je höher der Wert ist, umso schlechter ist die Leberfunktion.

INR: International normalized ratio

enten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, davon vier aus dem Ribavirin-Arm. Am meisten wurde über Müdigkeit (29%), Übelkeit (23%) und Kopfschmerz (22%) berichtet. Anämie, Durchfall und Schlafstörungen wurden vor allem im Ribavirin-Arm gemeldet.

### Diskussion

Die Kombination der pangenotypischen Wirkstoffe Sofosbuvir und Velpatasvir zeigt überzeugende Ergebnisse in der Therapie der HCV-Infektion aller GT. Die Therapie der GT 2 und 3 erweist sich als überlegen gegenüber der bisherigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin. Ein Verzicht auf den im Vergleich nebenwirkungsreicheren Einsatz von Ribavirin ist somit möglich. Die Einführung eines hochwirksamen Ein-Tabletten-Therapieschemas bei guter Verträglichkeit und kurzer Therapiedauer für alle HCV-Genotypen scheint damit näher zu rücken. Lediglich bei der Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose scheint der weitere Einsatz von Ribavirin als unverzichtbar.

### Quellen

- Foster GR, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–17.
- Curry MP, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618–28.

### Literatur

1. Feld JJ, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–607.

Dr. Matthias Desch,  
Wien

# Therapiehinweise

## Therapieresistente Hypertonie

### Neue, überzeugende Daten zur Therapie mit Spironolacton

Eine Zusatztherapie mit Spironolacton wirkt bei therapieresistenter Hypertonie deutlich stärker als die additive Gabe von Doxazosin, Bisoprolol oder Placebo. Dies ist das Ergebnis der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie PATHWAY-2. Alle Therapien wurden ähnlich gut vertragen; insbesondere war der Anteil der Patienten, die wegen Nierenfunktionsstörungen oder Hyperkaliämie ausschieden, in allen Gruppen ähnlich.

10 bis 20% aller Bluthochdruckpatienten erreichen auch mit Antihypertensiva aus drei verschiedenen Klassen, darunter einem Diuretikum, in der jeweils höchsten tolerierten Dosis *nicht* ihren Zielblutdruckwert (in der Regel <140/90 mmHg). Sie gelten als therapieresistent. Die auf dem Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC) in London im September 2015 [1] vorgestellte und im November 2015 im „Lancet“ veröffentlichte PATHWAY-2-Studie [2] ist nach Angabe der Autoren die erste randomisierte, kontrollierte Studie, in der Spironolacton in einer gut charakterisierten Gruppe von Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck mit anderen blutdrucksenkenden Arzneistoffen verglichen wurde.

#### Cross-over-Studiendesign ohne Pause

335 Hypertoniker, die trotz intensiver Behandlung mit einem ACE-Hemmstoff oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (A), einem Calciumkanalblocker (C) und einem Diuretikum (D) einen systolischen Blutdruck  $\geq 140$  mmHg (Diabetiker:  $\geq 135$  mmHg) bei Klinikmessung sowie  $\geq 130$  mmHg bei der häuslichen Messung hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.

Nach einer vierwöchigen patienten-seitig verblindeten Startphase mit Zusatzgabe von Placebo wurden sie doppelblind auf eine von vier Zusatztherapien zu A + C + D randomisiert:

- den Mineralocorticoid-Rezeptorblocker Spironolacton (25/50 mg),

- den Alpha-Rezeptorblocker Doxazosin (4/8 mg, modifizierte Freisetzung),
- den Beta-Rezeptorblocker Bisoprolol (5/10 mg) oder
- Placebo.

Sie erhielten alle vier Zusatztherapien in zufälliger Reihenfolge, jeweils sechs Wochen lang in der niedrigeren und weitere sechs Wochen in der höheren Dosis, ohne Auswaschphase zwischen den Arzneimitteln. Am Ende der Startphase und am Ende jedes sechswöchigen Therapiezyklus fanden Visiten zur Auswertung statt. Dann wurden jeweils die Messwerte der Patienten registriert. Es gab also zwei Durchschnittsmesswerte jedes Patienten für jede Therapie: am Ende der sechsten und der zwölften Behandlungswoche. Die Therapie mit jedem Arzneimittel (bzw. Placebo) wurde von jeweils etwa 280 Patienten abgeschlossen. 230 Teilnehmer absolvierten alle vier Doppelzyklen planmäßig bis Woche 52. Ihnen wurde anschließend die Teilnahme an einer zwölfwöchigen offenen Extensionsstudie mit Amilorid (10/20 mg) angeboten; deren Ergebnisse liegen noch nicht vor.

#### Häuslicher Blutdruck unter Spironolacton am deutlichsten reduziert

Um „Weißkittelhypertonie“ auszuschließen, wurde der primäre Endpunkt – die Differenz der systolischen Blutdrucksenkung unter Spironolacton vs. Vergleichssubstanz – anhand der Mittelwerte des häuslichen Blutdrucks

aus mehreren Tagen jeweils kurz vor den Studienvisiten bestimmt. Die vermutete Überlegenheit der Blutdrucksenkung unter Spironolacton wurde nach einem hierarchischen Prinzip untersucht: zuerst Spironolacton vs. Placebo, danach Spironolacton vs. den Durchschnittswert unter Doxazosin und Bisoprolol und schließlich Spironolacton vs. Doxazosin bzw. Bisoprolol einzeln.

In allen Vergleichen war Spironolacton den anderen Substanzen überlegen: Es senkte den mittleren häuslichen systolischen Blutdruckwert der Patienten

- um 8,70 mmHg mehr als Placebo (95%-Konfidenzintervall [KI] –9,72 bis –7,69 mmHg),
- um 4,26 mmHg mehr als Doxazosin und Bisoprolol im gemeinsamen Durchschnitt (95%-KI –5,13 bis –3,38 mmHg),
- um 4,03 mmHg mehr als Doxazosin (95%-KI –5,04 bis –3,02) und
- um 4,48 mmHg mehr als Bisoprolol (95%-KI –5,50 bis –3,46 mmHg).

Der Vorteil für Spironolacton war jeweils signifikant mit  $p < 0,0001$ .

Im Schnitt wurde der systolische Blutdruck unter Spironolacton in zwölf Wochen um 12,7 mmHg vs. Therapiebeginn gesenkt, unter Doxazosin um 8,3 mmHg, unter Bisoprolol um 8,1 mmHg und unter Placebo um 3,5 mmHg. Seine volle Wirkung entfaltete Spironolacton erst unter der höheren Dosis in Woche sieben bis zwölf. 68,9% aller Studienteilnehmer erreichten den Zielblutdruck <135 mmHg. Dies schafften im einzelnen 57,8% der Patienten unter Spironolacton, 41,7% unter Doxazosin, 43,6% unter Bisoprolol und 24,4% unter Placebo.

#### Alles eine Frage der Natriumretention?

Die Studienautoren folgten der Hypothese, dass „therapieresistenter“ Bluthochdruck oft ein Problem verstärkter Natriumretention ist. Um dies genauer zu untersuchen, erfassten sie direkt nach der Placebo-Startphase den Renin-Spiegel der Patienten als Surrogatmarker des Natriumstatus. In der Tat wirkte das (schwach) diuretische

Spironolacton bei Patienten mit niedrigem Renin-Spiegel besonders gut, es zeigte aber auch bei Patienten mit höheren Renin-Ausgangswerten Erfolg.

### Kaliumanstieg hielt sich in Grenzen

Die Verträglichkeit war unter allen Therapien ähnlich. Obwohl unter Spironolacton mit +0,43 mmol/l der größte Anstieg im mittleren Plasmakaliumspiegel auftrat, entwickelten nur sechs von 285 Patienten (2%) zeitweilig einen Spiegel > 6,0 mmol/l. Studienabbrüche wegen Kaliumanstiegs oder wegen Nierenfunktionsverschlechterung waren unter Spironolacton ebenso selten wie unter den anderen Therapieregimen.

Gynäkomastien traten unter Spironolacton nicht vermehrt auf – das war in nur zwölf Wochen aber auch nicht zu erwarten.

### Fazit

Bei der Präsentation der Daten in London betonte Studienleiter Bryan Williams, er gehe davon aus, dass die Ergebnisse der PATHWAY-2-Studie Einfluss auf künftige Leitlinien haben werden. Er forderte dazu auf, Hypertonie-Patienten nunmehr erst nach einer erfolglosen Zusatzbehandlung mit Spironolacton als „therapiere-sistent“ einzustufen.

## Ergebnisse der SPRINT-Studie

### 120 mm Hg als neuer Zielwert für die Blutdrucktherapie?

Die Risikoreduktion von Schlaganfällen und Herzinfarkten durch Blutdrucksenkung steht außer Frage. Gut dokumentiert ist eine Risikoreduktion durch Senkung auf Werte unter 150 mm Hg. Die generelle Empfehlung ist ein Blutdruckzielwert unter 140/90 mm Hg. Ob und wo unterhalb dieser Schwelle ein optimaler Zielwert anzusiedeln ist, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Vor diesem Hintergrund wurde die prospektive randomisierte SPRINT-Studie in den USA mit finanzieller Unterstützung des National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) initiiert.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg

### Studiendesign

In der Studie werden keine Wirkstoffe untersucht, sondern zwei antihypertensive Behandlungsstrategien verglichen. In der einen Behandlungsgruppe wurde ein systolischer Blutdruckzielwert von unter 120 mmHg (intensive Therapie) und in der anderen unter 140 mmHg (Standardtherapie) angestrebt (Tab. 1).

Geplant war eine Laufzeit von fünf Jahren. In die Studie wurden insgesamt 9361 Patienten randomisiert. 2646 (28%) davon mit chronischer Nierenerkrankung (eGFR 20–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 1877 (20%) mit klinischer oder subklinischer kardiovaskulärer Erkrankung, 2636 (28%) Senioren (≥ 75 Jahre). Außerdem war es das Ziel der Studie, möglichst viele Frauen und amerikanische Minderheiten ein-

zuschließen. Wichtig: Patienten mit einem Diabetes mellitus oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In dem intensiv behandelten Arm wurden die Patienten mit drei oder mehr antihypertensiven Medikationen behandelt, einschließlich eines Diuretikums, typischerweise Chlortalidon, dem Calciumkanalblocker Amlodipin und dem ACE-Hemmer Lisinopril.

### Studienergebnisse

Am 20. August 2015 wurde die Studie nach einer Zwischenanalyse vorzeitig bei einer mittleren Dauer der Nachbeobachtung von 3,26 Jahren gestoppt. Das wichtigste Ergebnis ist, dass bei Patienten mit Hypertonie in der intensiven Behandlungsgruppe, wel-

### Literatur

1. Williams B. The principal results of the prevention and treatment of hypertension with algorithm based therapy (PATHWAY) - Optimal treatment of drug resistant hypertension - PATHWAY 2; ESC Congress London, 31.08.2015.
2. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–68.

Simone Reisdorf,  
Erfurt

che nach einem Jahr im Mittel einen systolischen Wert von 121,4 mmHg erreichten, signifikant seltener kardiovaskuläre Komplikationen einschließlich Todesfälle beobachtet wurden als bei Patienten in der Standardgruppe mit einem mittleren Blutdruck von 136,2 mmHg (Abb. 1).

Die Häufigkeit des kombinierten primären Endpunktes (Herzinfarkt, aku-

Tab. 1. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) [Wright JT et al.]

Erkrankung	Hypertonie
Studienziel	Auswirkung des therapeutischen Zielblutdrucks auf CVD
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, parallel, Bewertung des Outcome verblindet
Geplante Patientenzahl	9250
Intervention (Zahl randomisierter Patienten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardtherapie (n = 4683) Ziel-RR: &lt; 140 mm Hg</li> <li>• Intensive Therapie (n = 4678) Ziel-RR: &lt; 120 mm Hg</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Erstes Auftreten von MI, ACS, Schlaganfall, HF oder Tod durch CVD.
Sponsor	Wake Forest Baptist Health
Studienregisternummer	NCT01206062 (ClinicalTrials.gov)

ACS: Akutes Koronarsyndrom; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; HF: Herzinsuffizienz; MI: Myokardinfarkt

**Kommentar**

Die SPRINT-Studie ist ein Meilenstein. Durch sie wird gezeigt, dass bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ein Blutdruckzielwert von 120 mmHg systolisch kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeit reduziert. Diese positiven Studienergebnisse sind nicht ohne weiteres auf Patienten mit Diabetes mellitus oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte übertragbar; sie waren im Protokoll ausgeschlossen. Die SPRINT-Einschlusskriterien machen deutlich, dass die Studie auf Hypertoniker mit hohem kardiovaskulärem Risiko fokussiert war. Daher ist auch eine einfache Übertragung auf die Primärprävention nicht möglich. Dennoch verschiebt SPRINT die Blutdruckzielwerte für eine sehr große Population nach unten. In der klinischen Praxis ist zu beachten, dass außerhalb der intensiven Kontrolle einer klinischen Studie die intensive Blutdrucksenkung vermehrte unerwünschte Effekte haben

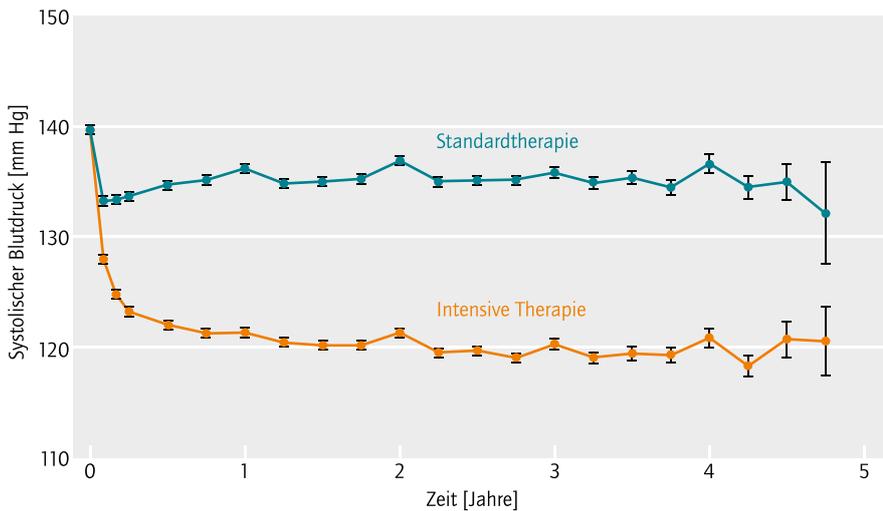
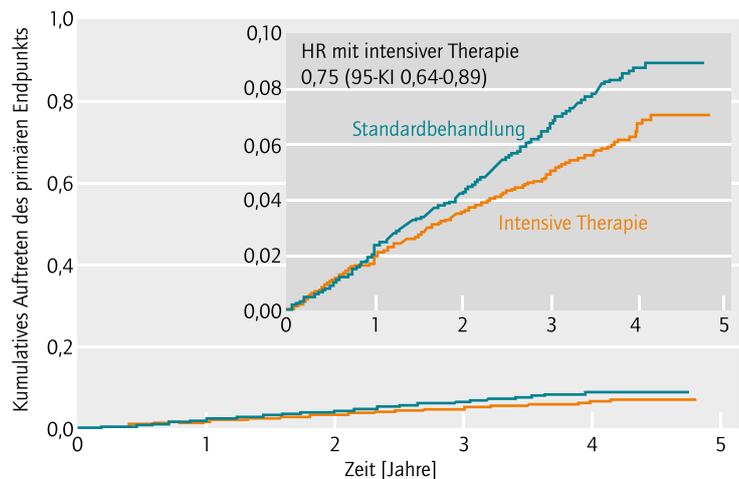


Abb. 1. Blutdruckverlauf in SPRINT: Nach einem Jahr betrug der systolische Wert im Mittel in der intensiven Behandlungsgruppe 121,4 mmHg versus 136,2 mmHg in der Standardgruppe [Wright JT et al]

tes Koronarsyndrom, Schlaganfall, akute dekompensierte Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Tod) war von 319 Ereignissen in der Standardtherapiegruppe auf 243 in der intensiven Gruppe um 25% gesenkt (Rate: 1,65 vs. 2,19% pro Jahr) (Abb. 2). Vor allem zwei jeweils signifikante Unterschiede waren für dieses Ergebnis entscheidend. Zum einen wurde das Risiko für Herzinsuffizienz um 38% verringert (62 vs. 100 Ereignisse), zum anderen die Zahl kardiovaskulärer Todesfälle von 65 auf 37 um 43% reduziert. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 27% (210 vs. 155 Ereignisse). Im Hinblick auf Schlaganfälle und Herzinfarkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies bedeutet eine Number needed to treat (NNT) von 61 Patienten für drei Jahre mit einem Blutdruck von 120 mmHg im Vergleich zu 135 mmHg, um ein klinisches Ereignis des primären Endpunktes zu verhindern. In Bezug auf die Verhinderung eines Todesfalls beträgt die NNT 90.

Nierenfunktion gleich. Bei Patienten ohne Nierenerkrankung war eine Reduktion der Nierenfunktion (Abfall der eGFR um  $\geq 30\%$ ) dagegen unter intensiver Blutdrucksenkung häufiger (127 vs. 37 Ereignisse).



Patienten unter Risiko		0	1	2	3	4	5
Standardbehandlung	4 638	4 437	4 228	2 829	721		
Intensive Therapie	4 678	4 436	4 256	2 900	779		

Abb. 2. Primärer Endpunkt in der SPRINT-Studie: erstes Auftreten von Myokardinfarkt, akutem Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung [Wright JT et al]  
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

**Sicherheit**

Erwartungsgemäß ging die intensivere Therapie mit einer Zunahme von Hypotension, Synkopen, Elektrolytveränderungen, Nierenschädigung oder akutem Nierenversagen einher. Eine Zunahme von zu Verletzung führenden Stürzen war nicht zu verzeichnen. In der Subgruppe der Patienten, die schon zu Beginn eine Nierenerkrankung aufwiesen, war der Anteil der Patienten mit sich verschlechternder

Während zur Standardtherapie im Mittel 1,8 Blutdrucksenker verordnet wurden, waren es bei der intensiven Therapie 2,8 blutdrucksenkende Präparate. Verbindliche Vorgaben für die Wahl bestimmter Wirkstoffklassen gab es nicht. Jedoch enthielt das Studienprotokoll die nicht verpflichtende Empfehlung, Wirkstoffe mit Evidenz für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zu wählen.

kann, die es zu kontrollieren gilt. Interessante offene Fragen betreffen die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Vorgehen bei Patienten mit deutlich höherem Ausgangsblutdruck und den Effekt auf die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt. Bezüglich der Effekte auf die Nierenfunktion und auf die kognitive Funktion wurden von der Studiengruppe weitere Analysen angekündigt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zusammengefasst ist es vor dem Hintergrund der positiven Ergebnisse verständlich, dass verschiedene Kommentare von einer neuen Ära in der Bluthochdrucktherapie sprechen.

**Fazit**

**Für kardiovaskuläre Risikopatienten mit Hypertonus kann eine intensivere Blutdrucktherapie mit einem Ziel von 120 mmHg kardiovaskuläre Ereignisse und die Sterblichkeit relevant reduzieren.**

**Quelle**

SPRINT Research Group, Wright JT Jr, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103–16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939. Epub 2015 Nov 9.

Prof. Dr. Ulrich Laufs,  
Homburg

**Einnahmetreue bei Statin-Therapie**

**Einfluss durch Berichterstattung in den Medien**

Negative Presseberichte über Statine reduzieren die Einnahmetreue von Statinen und steigern das Risiko für Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Sterblichkeit.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg

Presseberichte zu Cholesterin und Lipidsenkung sind heterogen (Beispiel: „Cholesterin-Lüge“). Bislang war unbekannt, ob die Berichterstattung in den Medien einen Einfluss auf die Einnahmetreue und klinische Ereignisse hat. Zu diesem Thema publizierten Nielsen und Nordestgaard [1] im Dezemberheft 2015 des European Heart Journal eine bevölkerungsbezogene Analyse aus Dänemark, in der sie die Daten des Sterberegisters, des dänischen nationalen Medizinproduktregisters sowie der dänischen Info-Media-Datenbank gemeinsam auswerteten. Die Analyse erfasst 647 900 Menschen im Alter über 40 Jahre, die im Zeitraum von 1995 bis 2010 ein Rezept für einen HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine) erhalten haben. Die Patienten wurden bis zum 31. Dezember 2011 beobachtet.

**Studienergebnisse**

Die Zahl der Statin-Behandelten stieg von unter 1% im Jahr 1995 auf 11% im Jahr 2010, gleichzeitig wurde eine Steigerung der Abbruchrate einer Statin-Therapie von 6% in 1995 auf 8% in 2010 beobachtet. Insgesamt beendeten 91 551 Patienten ihre Statin-Einnahme und 583 349 Patienten nahmen ihr Statin mindestens sechs Monate nach der initialen Verschreibung ein.

Die Wissenschaftler identifizierten 1931 Presseberichte mit Bezug zu Statinen im Zeitraum 1995 bis 2011 in den dänischen Medien. Von diesen waren 110 negativ, 1090 neutral und 731 po-

sitiv. Negative Statin-Berichte bezogen sich insbesondere auf die sogenannte „Cholesterin-Lüge“. Positive Medienberichte befassten sich typischerweise mit der Evidenz von publizierten Studien.

Die Analyse zeigt, dass Patienten mit Exposition zu negativen Presseberichten über Statine ein um 9% signifikant erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Beendigung der Statin-Medikation aufwiesen (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,06–1,12, multivariat adjustiert) (Abb. 1). Das Risiko für eine vorzeitige Beendigung der Statin-Medikation innerhalb von sechs Monaten stieg um 4% pro Kalenderjahr, um 4% pro Dosissteigerung, um 5% für männliches Geschlecht, um 13% für den Wohnort in einer Stadt im Vergleich zu einer ländlichen Region und um 67% für

Einflussfaktor	Odds-Ratio für eine vorzeitige Beendigung der Statin-Therapie (95%-KI)		
Negative landesweite Statin-bezogene Berichterstattung	1,09 (1,06–1,12)		■
Neutrale landesweite Statin-bezogene Berichterstattung	0,98 (0,96–1,01)	■	
Positive landesweite Statin-bezogene Berichterstattung	0,92 (0,90–0,94)	■	

Abb. 1. Einfluss der Berichterstattung auf die Einnahmetreue bei Statin-Therapie  
KI: Konfidenzintervall

eine ethnische Herkunft außerhalb von Dänemark. Exposition zu positiven Berichten über Statine reduzierte die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Beendigung der Statine um 8%. In Übereinstimmung mit früheren Analysen bestätigt sich auch in dieser großen Kohortenstudie die Bedeutung der Einnahmetreue zu Statinen für das Herzinfarkt- und Sterblichkeitsrisiko. Die Patienten in der dänischen Analyse, die vorzeitig die Statin-Medikation beendeten, waren durch ein um 26% erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt und ein um 18% erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulären Tod gekennzeichnet.

**Kommentar**

Die Untersuchung führt die Bedeutung der öffentlichen Kommunikation von kardiovaskulären Risikofaktoren und Therapieprinzipien vor Augen. Unkritische negative Berichterstattung über LDL-Senkung und Statine führt bei einer relevanten Anzahl von Menschen zum vorzeitigen Abbruch der Statin-Medikation, dies ist mit einer Steigerung des Risikos für Myokardinfarkt und Tod assoziiert. Die Studie unterstreicht weiterhin die Notwendigkeit, Strategien zu entwickeln, um die Einnahmetreue von Arzneimitteln – insbesondere bei chronischen Erkrankungen und bei Polymedikation – zu verbessern.

**Literatur**

Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: A nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2015. [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Ulrich Laufs,  
Homburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Fortgeschrittenes malignes Melanom****Ipilimumab auch bei Vorliegen einer Autoimmunerkrankung?**

Einer kleinen retrospektiven Studie zufolge ist eine Melanom-Behandlung mit Ipilimumab auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wirksam. Die Therapie führt allerdings häufig zu einer Verschlechterung der Autoimmunerkrankung sowie zu immunvermittelten Nebenwirkungen, was eine sorgfältige Überwachung der Patienten voraussetzt.

Als unerwünschte Begleiterscheinungen einer Therapie mit Ipilimumab können immunvermittelte Nebenwirkungen (immune-related adverse events) auftreten. Ist bei einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung dennoch die Gabe von Ipilimumab vertretbar? Mit dieser Frage befasste sich eine Gruppe von Wissenschaftlern in einer kleinen retrospektiven Studie, die in neun großen Melanom-Zentren in den USA durchgeführt wurde. In der Studie wurden die Daten von 30 Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom ausgewertet, bei denen zusätzlich eine Autoimmunerkrankung wie etwa rheumatoide Arthritis, Psoriasis, entzündliche Darmerkrankungen, systemischer Lupus erythematoses, multiple Sklerose oder eine autoimmune Schilddrüsenentzündung vorlag. 43% der Patienten waren auch zu Beginn der Ipilimumab-Gabe immunsuppressiv behandelt worden, meist mit niedrig dosiertem Prednison oder Hydroxychloroquin. Alle Probanden hatten mindestens eine Ipilimumab-Gabe erhalten.

Im Hinblick auf die vorliegende Autoimmunerkrankung und immunvermittelte Nebenwirkungen wurde Folgendes festgestellt: Unter der Ipilimumab-Behandlung erfuhren 27% der Patienten eine Verschlechterung ihrer Autoimmunerkrankung, die zusätzlich mit Glucocorticoiden behandelt wurde. 33% der Patienten erlitten immunvermittelte Nebenwirkungen, die mit Glucocorticoiden oder Infliximab behandelt werden konnten. Ein Patient mit Psoriasis verstarb an einer immunvermittelten Kolitis – vermutlich,

da er erst eine Woche nach Auftreten gastrointestinaler Symptome den Arzt aufsuchte. Die Hälfte der Patienten erlitt weder eine Verschlechterung ihrer Autoimmunerkrankung noch immunvermittelte Nebenwirkungen.

Was die Anti-Tumorwirkung angeht, so sprachen sechs Patienten (20%) auf die Ipilimumab-Gabe an (objektive Response), bei einem Patienten wurde eine vollständige dauerhafte Response erzielt.

**Fazit**

**Diese Daten weisen darauf hin, dass die Gabe von Ipilimumab bei einer bestehenden Autoimmunerkrankung zu deren Verschlechterung führen kann. Dieser unerwünschte Effekt ist – sofern rechtzeitig erkannt – in den meisten Fällen gut zu behandeln. Oberstes Gebot ist eine sorgfältige Überwachung und Aufklärung des Patienten.**

**Literatur**

Johnson D, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. JAMA Oncol published online December 3, 2015; doi 10.1001/jamaoncol.2015.4368.

Dr. Petra Jungmayr,  
Esslingen

**Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase**

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Erster oraler Proteasomhemmer beim multiplen Myelom

### Ixazomib verlängert progressionsfreies Überleben

Der orale Proteasomhemmer Ixazomib verlängerte in der ersten Phase-III-Studie zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason in der Zweitlinienbehandlung von Patienten mit multiplen Myelom das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant im Vergleich zu Placebo. Dies zeigten die Ergebnisse der beim ASH-Kongress Anfang Dezember 2015 in Orlando vorgestellten TOURMALINE-MM1-Studie.

Ixazomib (Abb. 1) ist wie Bortezomib ein Proteasominhibitor, er kann jedoch als erster Vertreter dieser Substanzklasse oral appliziert werden. Die Dreifachkombination aus Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason hatte in einer Phase-I/II-Studie mit 65 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom eine Ansprechrates von 90% erreicht.

Diese Daten bildeten die Grundlage für die Phase-III-Studie TOURMALINE-MM1 (Tab. 1), in die 722 Patienten mit multiplen Myelom nach einer bis drei Vorbehandlungen eingeschlossen worden waren. In die Studie wurden auch ältere Patienten, Personen mit mäßig schweren Nierenfunktionsstörungen, mit Leichtkettenerkrankung und mit hohem zytogenetischen Risiko aufgenommen. Sie waren nicht refraktär auf eine vorherige Proteasomhemmer- oder Lenalidomid-Therapie.

Alle Patienten wurden oral mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt. Randomisiert erhielten 360 Patienten zusätzlich 4 mg Ixazomib an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus und 362 Patienten Placebo.

#### Primärer Endpunkt frühzeitig erreicht

Bei der ersten Zwischenanalyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten hatte die Studie bereits ihren primären Endpunkt erreicht: Die zusätzliche Gabe von Ixazomib verlängerte das PFS der Patienten signifikant von 14,7 Monaten im Kontrollarm auf 20,6 Monate. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für

Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 35% (Hazard-Ratio 0,742;  $p=0,012$ ). Hochrisikopatienten erreichten ein ähnlich gutes medianes PFS wie die Patienten der Gesamtgruppe und wie die Patienten mit Standardrisiko. In der Ixazomib-Gruppe sprachen 78,3% und in der Placebo-Gruppe 71,5% der Patienten an ( $p=0,035$ ), wobei 11,7% der Patienten unter Ixazomib ein komplettes Ansprechen erreichten (Placebo-Gruppe 6,6%;  $p=0,019$ ). Die Wirkung von Ixazomib trat sehr rasch ein, im Median dauerte es 1,1 Monate bis zum ersten Ansprechen. Das Ansprechen hielt unter Ixazomib im Median 20,5 Monate, unter Placebo 15,0 Monate an.

Tab. 1. TOURMALINE-MM1-Studie [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom
Studienziel	Sicherheit/Wirksamkeit von Ixazomib
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Patienten	722
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ixazomib (n=360)</li> <li>• Placebo (n=362)</li> </ul> jeweils mit Lenalidomid und Dexamethason
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Studienregisternummer	NCT01564537 (ClinicalTrials.gov)

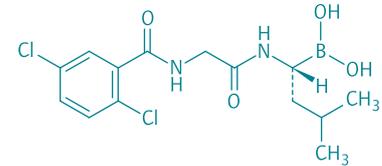


Abb. 1. Ixazomib (Ninlaro®, Takeda) ist der erste oral applizierbare Proteasominhibitor

Häufigste unerwünschte Wirkungen vom Grad  $\geq 3$  waren Neutropenie (Verum: 19% vs. Placebo: 16%), Anämie (9% vs. 13%), Thrombozytopenie (13% vs. 5%), Pneumonie (6% vs. 8%) sowie gastrointestinale Störungen wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.

#### Von der FDA zugelassen

Die Ergebnisse der TOURMALINE-MM1-Studie waren Grundlage der beschleunigten Zulassung von Ixazomib durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im November 2015 für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem multiplen Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die Studie läuft derzeit noch weiter. Die Patienten werden bis zur Progression ihrer Erkrankung behandelt und für den Langzeitnutzen ausgewertet.

#### Quelle

Moreau P, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone, significantly extends progression-free survival for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: The phase 3 Tourmaline-MM1 study (NCT01564537). 57. ASH-Kongress, Orlando, 5. bis 8. Dezember 2015, Abstract 727.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Idiopathische thrombozytopenische Purpura

### Romiplostim wirkt bei Kindern

Der Thrombopoetin-Rezeptorantagonist Romiplostim führte bei Kindern mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura zu einem deutlichen und lang anhaltenden Ansprechen der Thrombozyten. Es ergaben sich keine neuen, bislang nicht bekannten Nebenwirkungen. Dies zeigten die Ergebnisse einer doppelblinden Phase-III-Studie, die beim ASH-Kongress Anfang Dezember 2015 in Orlando vorgestellt wurde.

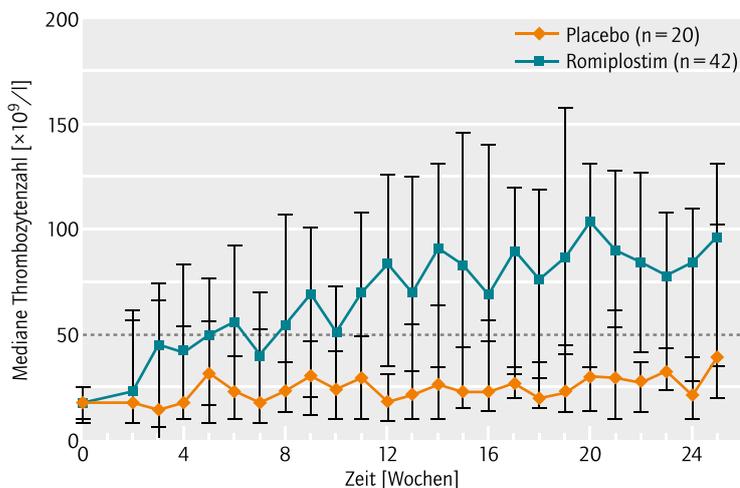
Die Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP) ist eine Autoimmunkrankheit, die durch niedrige Thrombozytenzahlen und ein erhöhtes Blutungsrisiko charakterisiert ist. Etwa 20% der Kinder mit ITP leiden unter einer chronischen Thrombozytopenie, die zum Teil eine immunsuppressive Behandlung zur Hemmung des vermehrten Thrombozytenabbaus erforderlich macht. Seit 2009 steht mit Romiplostim (Nplate®) ein Antagonist am Thrombopoetin(TPO)-Rezeptor zur Verfügung, der bislang in der EU für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer)thrombozytopenischer Purpura zugelassen ist, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z.B. Glucocorticoid, Immunglobuline). Die Anwendung von Romiplostim kann als Second-Line-Therapie für erwachsene, nicht splenektomierte Patienten in Betracht gezogen werden, für die eine Operation kontraindiziert

ist. Für Kinder ist der TPO-Antagonist derzeit noch nicht zugelassen.

#### Phase-III-Studie bei Kindern

Daher wurden nun in einer doppelblinden randomisierten Phase-III-Studie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Romiplostim bei 62 Kindern im Alter von 3 bis 17 Jahren mit einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden ITP im Vergleich zu Placebo untersucht (Tab. 1). Die Romiplostim-Dosis wurde so angepasst, dass eine Thrombozytenzahl von  $50-200 \times 10^9/l$  erreicht wurde. Ein Ansprechen der Thrombozyten war als ein Anstieg der Thrombozytenzahlen auf  $\geq 50 \times 10^9/l$  in jeder Woche zwischen Woche 2 und 25 der Studie definiert.

Primärer Endpunkt war ein anhaltendes Ansprechen der Thrombozyten. Dies war als eine Thrombozyten-Response  $\geq 6$  Wochen in den letzten acht Wochen des Behandlungszeitraums (Woche 2–25) definiert. Die Lebensqualität der Kinder und Eltern wurde mit dem Kid's ITP Tool (KIT) erfasst.



Patienten [n]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Romiplostim	42	33	35	31	35	35	32						
Placebo	20	14	13	13	12	13	11						

Abb. 1. Zeitlicher Verlauf der Wirkung von Romiplostim und Placebo auf die Thrombozytenzahlen (Median [Q1, Q3]) bei Kindern mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura [nach Tarantino]

Tab. 1. Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim in der Behandlung der ITP bei Kindern [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Studienziel	Wirksamkeit der Behandlung mit Romiplostim
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	62
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Romiplostim (n=42)</li> <li>• Placebo (n=20)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Anhaltendes Ansprechen der Thrombozyten
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT01444417 (ClinicalTrials.gov)

#### Thrombozytenzahlen erhöht, Blutungen verringert

Der primäre Endpunkt konnte bei 52% der Patienten unter Romiplostim und bei 10% unter Placebo erreicht werden ( $p < 0,002$ ). Unter Romiplostim, das in einer medianen Dosis von wöchentlich  $3,9 \mu g/kg$  Körpergewicht gegeben wurde, dauerte es im Median 4,5 Wochen bis zum ersten Ansprechen der Thrombozyten (Abb. 1). In den letzten acht Wochen der Studie traten bei 33% der Patienten unter Romiplostim und bei 47% unter Placebo nichtkutane Blutungen auf. Eine Rescue-Medikation war bei 24% der Romiplostim- und bei 30% der Placebo-Patienten erforderlich. Im Gesamtverlauf der Studie kam es bei 5% der Romiplostim- und bei 11% der Placebo-Patienten zu Blutungen vom Schweregrad  $\geq 3$ .

Kein Patient brach die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei 23,8% der Romiplostim- und bei 5,3% der Placebo-Patienten beobachtet. Die meisten schweren unerwünschten Wirkungen unter Romiplostim waren jedoch durch Begleiterkrankungen der Patienten bedingt. Nur Kopfschmerzen und Thrombozytose wurden als Romiplostim-assoziiert eingeordnet.

#### Lebensqualität von Kindern und Eltern verbessert

Die symptomatische ITP kann die Lebensqualität der betroffenen Kinder erheblich verringern und die Belastung



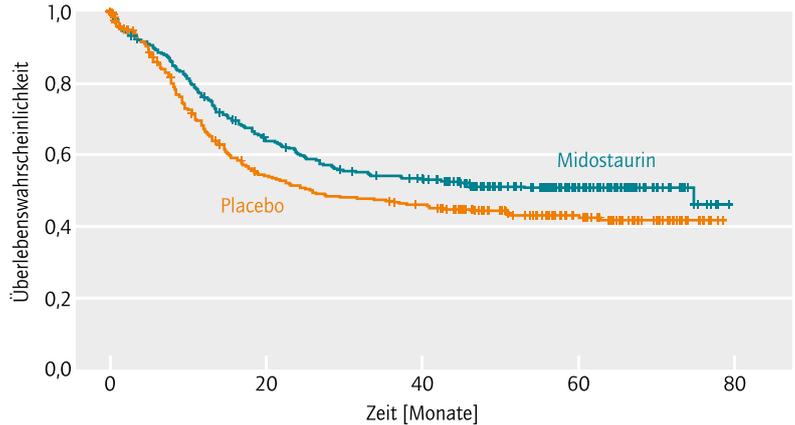
Ohne neues Ereignis lebten die Midostaurin-Patienten 8 Monate, die Placebo-Patienten 3,0 Monate ( $p < 0,05$ ).

Hautausschlag und Hautabschuppung waren *schwere unerwünschte Wirkungen* vom Grad 3/4, die unter Midostaurin mit 13% signifikant häufiger als unter Placebo mit 8% auftraten ( $p = 0,02$ ).

**Quellen**

Stone RM et al. The multikinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction, high-dose C consolidation, and as maintenance therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients age 18–60 with FLT3 mutations (muts): an international prospective randomized placebo-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). 57. ASH-Kongress, Orlando, 5. bis 8. Dezember 2015, Abstract 6.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen



Patienten unter Risiko					
Midostaurin	360	221	178	77	0
Placebo	357	172	143	71	0

Abb. 2. Primärer Endpunkt der RATIFY-Studie: Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin wirkten auf das Gesamtüberleben der Patienten mit FLT3-mutierter AML signifikant besser als Daunorubicin und Cytarabin [nach Stone]

**Rezidierte oder refraktäre CLL**

**Ultra-Hochrisikopatienten profitieren von Venetoclax**

Eine Monotherapie mit dem oral applizierbaren B-cell lymphoma 2(BCL2)-Hemmer Venetoclax führte bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (r/rCLL) und 17p-Deletion zu bislang nicht erreichten Ansprechraten. Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie mit Venetoclax wurden in der Late-Breaker-Sitzung beim ASH-Kongress Anfang Dezember 2015 in Orlando vorgestellt [2].

Patienten mit CLL und 17p-Deletion haben eine sehr schlechte Prognose. Die Behandlungsoptionen sind begrenzt. Das mediane progressionsfreie Überleben mit Frontline-Chemoimmunotherapie liegt unter 12 Monaten. Eine konstitutiv verstärkte Expression des antiapoptotisch wirkenden Proteins BCL2 macht CLL-Zellen Apoptose-resis-

tent, was zur Akkumulation von langlebigen, klonalen Lymphozyten führt, die für die CLL charakteristisch sind. Venetoclax (Abb. 1) ist ein oral applizierbarer, selektiver BCL2-Inhibitor, der in den CLL-Zellen direkt und unabhängig von p53 eine Apoptose induziert. Er wird in Kooperation von Abbvie und Genentech klinisch entwickelt.

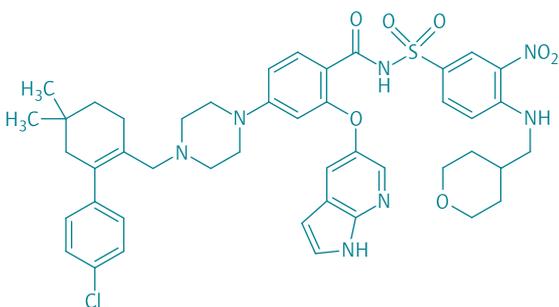


Abb. 1. Venetoclax – ein oral applizierbarer BCL2-Inhibitor

**Erste Daten beim Menschen**

Zum ASH-Kongress waren im New England Journal of Medicine online die Ergebnisse der ersten am Menschen durchgeführten Phase-I-Studie publiziert worden. An 116 Patienten mit refraktärer oder rezidivierender CLL wurden Sicher-

heit, Pharmakokinetik und maximal tolerierte Dosis von Venetoclax untersucht [1]. Die meisten Patienten waren mehrfach vorbehandelt und 89% wiesen schlechte prognostische oder genetische Parameter auf. 56 Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase steigende Dosierungen zwischen 150 und 1200 mg/Tag, in einer Expansionskohorte wurden weitere 60 Patienten mit einer langsamen wöchentlichen Aufdosierung (Ramp-up) bis zur Zieldosis von 400 mg behandelt. 92/116 Patienten (79%) zeigten ein Ansprechen auf Venetoclax. In den Subgruppen der Patienten mit schlechter Prognose lagen die Ansprechraten zwischen 71 und 79%. Eine komplette Remission wurde bei 20% der Patienten erreicht. Das progressionsfreie Überleben nach 15 Monaten lag in der 400-mg-Dosis-Gruppe rechnerisch bei 69%.

**Erste Phase-II-Studie zeigt hohe Ansprechraten**

In die beim ASH-Kongress vorgestellte erste multizentrische Phase-II-Studie wurden 107 Patienten mit r/r-CLL und 17p-Deletion im medianen Alter von 67 Jahren aufgenommen [2]. Sie hatten eine bis zehn Vortherapien (Median zwei) erhalten. 25% waren auf Bendamustin und 32% auf Fludarabin refraktär. 84% waren mit einem CD20-Antikörper vorbehandelt worden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Das Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms (TLS) ist aufgrund des Wirkungsmechanismus von Venetoclax erhöht. Bei 42% der Patienten war das TLS-Risiko aufgrund großer Lymphknoten besonders hoch. Deshalb wurde Venetoclax schrittweise wöchentlich über fünf Wochen bis zur Tagesdosis von 400 mg aufdosiert. Zudem wurde das TLS-Risiko durch Risiko-adaptierte Prophylaxemaßnahmen weiter verringert. Mit der Zieldosis von 400 mg wurden die Patienten bis zur Progression oder bis zum Auftreten unerwünschter Wirkungen behandelt.

Der primäre Endpunkt, die Gesamtansprechrate, wurde durch ein unabhängiges Komitee (IRC) sowie durch die Untersucher selbst beurteilt. Das IRC stellte eine Ansprechrate von 79,4%, die Untersucher von 73,8% fest (Tab. 1). Eine vollständige Remission (CR) oder eine CR mit unvollständiger Erholung (CRi) wiesen 7,5% beziehungsweise 15,9% der Patienten auf. Partiiell sprachen 69,2% beziehungsweise 54,2% der Patienten an (Tab. 1).

Nur bei vier Patienten normalisierten sich die Lymphozytenzahlen nicht auf

Tab. 1. Chronische lymphatische Leukämie: Ansprechen auf Venetoclax [nach 2]

	Beurteilt durch	
	Unabhängiges Komitee [%]	Untersucher [%]
Gesamtansprechrate [%]	79,4	73,8
CR/CRi [%]	7,5	15,9
PR [%]	69,2	54,2
Noduläre PR [%]	2,8	3,7

CR: vollständige Remission; CRi: Remission mit unvollständiger Erholung; PR: partielle Remission

einen Wert unter  $4 \times 10^9/l$ . Dieser Effekt trat rasch ein, im Median dauerte es bis zur Normalisierung der Lymphozytenzahlen 22 Tage. Bei 89 Patienten verkleinerten sich die Zielläsionen um mehr als 50%, dies dauerte im Median 2,7 Monate. Besonders bemerkenswert war, dass bei mehr als 20% der Responder keine minimale Resterkrankung (MRD) im peripheren Blut mehr nachzuweisen war.

Bis zur CR/CRi dauerte es im Median 8,2 Monate. Über 12 Monate hielt das Ansprechen bei 84,7% aller Responder und bei 100% der Patienten mit CR/CRi an. Das progressionsfreie Überleben

nach 12 Monaten wurde mit 72%, das Gesamtüberleben mit 86,7% errechnet. Unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 traten bei 76% der Patienten auf, am häufigsten war eine Neutropenie bei 40% der Patienten. Während der Aufdosierung kam es bei fünf Patienten zu einem mit Laborparametern nachweisbaren TLS, in keinem Fall kam es jedoch zu einem klinischen TLS.

#### Literatur

1. Roberts AW, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia *N Engl J Med*. Online publiziert am 6. Dezember 2015.
2. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results of the pivotal international phase 2 study. 57. ASH-Kongress, 5. bis 8. Dezember 2015, Orlando, Abstract LBA-6.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Chronische lymphatische Leukämie

### Ibrutinib bei allen Älteren schon in der Erstlinientherapie einsetzen

Zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) steht ein reichhaltiges Arsenal verschiedener Medikamente zur Verfügung. Nach den Empfehlungen der deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) werden diese in Abhängigkeit von Alter und Gesamtgesundheitszustand des Patienten oder von vorliegenden Mutationen eingesetzt. Der Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor Ibrutinib sollte bisher in diesen Empfehlungen erst in der Zweitlinientherapie und sonst nur bei ungünstigen genetischen Voraussetzungen auch schon früher verwendet werden. Eine Studie, die im Dezember während der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) vorgestellt wurde, könnte zu der Empfehlung führen, Ibrutinib besonders bei älteren Patienten grundsätzlich in der Erstlinientherapie einzusetzen [4].

Die chronische lymphatische Leukämie ist ein niedrigmalignes, leukämisch verlaufendes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL). In der WHO-Klassifikation der hämatologischen Erkrankungen wird von der CLL die Unterform „small lymphocytic lymphoma“ (B-SLL) abgegrenzt. Bei

Letzterem steht der Lymphknotenbefall im Vordergrund, ohne dass es zu einem deutlichen leukämischen Verlauf, also einer Manifestation im Blut kommt. Von einer CLL oder B-SLL sind meist ältere Patienten betroffen. Ihre Gesundheit ist oft schon eingeschränkt, beispielsweise durch andere

chronische Erkrankungen. Fludarabinhaltige Regime, die bei jüngeren, fiten CLL-Patienten wegen ihrer guten Wirksamkeit gerne eingesetzt werden, sind bei älteren und multimorbiden Patienten wegen ihrer hohen Toxizität ungeeignet. Somit war Chlorambucil lange der Standard in der Erstlinientherapie der CLL für ältere, multimorbide Patienten. Ibrutinib als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse ist ein oraler Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Bisher ist Ibrutinib von der FDA für die Behandlung von CLL-Patienten mit  $\geq 1$  Vortherapie und solchen mit del17p-Mutation, was einer schlechten Prognose entspricht, zugelassen. Die EMA-Zulassung erfasst außerdem noch die Erstlinientherapie für CLL-Patienten mit TP53-Mutationen. Entsprechend sehen auch die CLL-Leitlinien bislang Ibrutinib bei diesen Patienten in der Erstlinientherapie nur vor, wenn eine del(17p13)- oder eine TP53-Mutation vorliegen [2, 3]. In der Phase-II-Studie PCYC 1102 zeigte Ibrutinib jedoch auch in der Erstlinientherapie der CLL ohne Mutationen eine

sehr gute Wirksamkeit [1]. Das war die Rationale für die Phase-III-Studie RESONATE-2.

### Die RESONATE-2-Studie

#### Studienaufbau

In die randomisierte Phase-III-Studie wurden Patienten  $\geq 65$  Jahren mit zuvor noch nicht behandelter CLL/SLL aufgenommen. Bei Teilnehmern zwischen 65 und 70 Jahren musste außerdem aufgrund der Komorbiditäten das FCR-Schema (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) ausgeschlossen sein. Außerdem wurden Patienten mit einer del-17p-Mutation ausgeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder 420 mg Ibrutinib täglich bis zur Progression oder 0,5 mg/kg Chlorambucil (Cb, maximal 0,8 mg/kg) an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zu zwölf Zyklen lang. Als primärer Endpunkt galt das von einem unabhängigen Review-Komitee (IRC) ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben und die Sicherheit der Therapie. Patienten mit einer IRC-bestätigten Progression konnten in einer Erweiterung der Studie in der Zweitlinie weiterbehandelt werden, unter anderem mit Ibrutinib. So wechselten 43 Patienten des Cb-Arms nach Progression in den Ibrutinib-Arm.

#### Studienergebnisse

Das mediane Alter der 269 in die Studie aufgenommen Patienten be-

Tab. 1. RESONATE-2: Studienergebnisse [nach 4]

	Ibrutinib	Chlorambucil
PFS [Monate]	NE	18,9
	HR 0,16; 95%-KI 0,09–0,28; $p < 0,0001$	
24-OS [%]	97,8	85,3
ORR [%]	90,4	35,3
Mediane Behandlungsdauer [Monate]	17,4	7,1

NE: nicht erreicht; ORR: von den Studiendurchführenden bestimmte Gesamtansprechrate (overall response rate); 24-OS: Gesamtüberleben nach 24 Monaten; PFS: progressionsfreies Überleben

trug 73 Jahre, 70% waren  $\geq 70$  Jahre. Nach einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten hatte Ibrutinib signifikant das von dem IRC bestimmte PFS im Vergleich zu Chlorambucil verlängert (im Median noch nicht erreicht vs. 18,9 Monate; Tab. 1). Dieses Ergebnis war auch konsistent in den vorher definierten Subgruppen wie Alter  $\geq 70$  Jahre, del11q-Status und nicht-mutierte variable Regionen der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV). Nach den Auswertungen der Studiendurchführenden reduzierte Ibrutinib das Risiko für Progression oder Tod um 91% (HR 0,09; 95%-KI 0,04–0,17;  $p < 0,0001$ ) [4]. Auch das Gesamtüberleben war länger für die Patienten im Ibrutinib-Arm (im Median in beiden Armen noch nicht erreicht; Abb. 1) [4]. Nach 24 Monaten lebten noch 97,8% versus 85,3% (Tab. 1). Die von den Studiendurchführenden bestimmten Gesamtansprechraten (ORR) betragen 90,4% versus 35,3% (Tab. 1). Die mediane Behandlungsdau-

er war unter Ibrutinib zehn Monate länger (Tab. 1). Ibrutinib verbesserte signifikant die Funktion des Knochenmarks: Bei den Patienten im Ibr-Arm konnten ein anhaltender Anstieg des Hb-Werts und der Thrombozytenzahlen festgestellt werden.

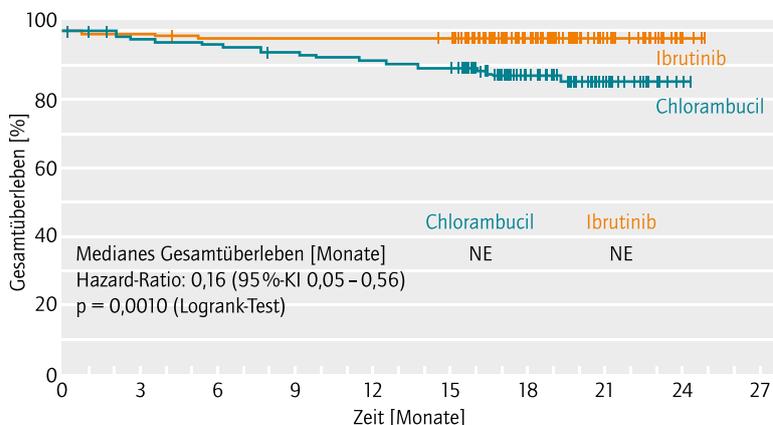
Nebenwirkungen, die bei mehr als 20% der Patienten aufgetreten waren, waren im Ibrutinib-Arm Diarrhö, Fatigue, Husten und Übelkeit. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Chlorambucil waren Übelkeit, Fatigue, Neutropenien, Anämien und Erbrechen. Aufgrund der Nebenwirkungen brachen weniger Patienten im Ibrutinib-Arm die Therapie ab (9% vs. 23%).

#### Fazit

In der RESONATE-2-Studie wurde unter einer Therapie mit Ibrutinib bei älteren behandlungsnaiven CLL-Patienten im Vergleich zu einer Chlorambucil-Therapie das Risiko für eine Progression um 91% und das für ein Versterben um 84% gesenkt. Bei dieser Bevölkerungsgruppe, die häufig unter Komorbiditäten leidet, war die einmal tägliche Gabe von Ibrutinib gut zu managen, die meisten der Patienten (87%) führten die Therapie nach 1,5 Jahren Follow-up immer noch durch. Im Vergleich zur traditionellen Chemotherapie mit C1b zeigte sich in der Erstlinientherapie mit Ibrutinib bei Patienten mit CLL/SLL ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Diese Phase-III-Studie könnte dazu führen, dass diese zielgerichtete Therapie bei älteren Patienten schon in der Erstlinie zum Standard der CLL-Behandlung wird.

#### Literatur

- Byrd JC, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 2015;125:2497–506.
- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukemie-cll/@view/html/index.html> (Zugriff am 04.01.2016).
- Junker A. CLL und follikuläres Lymphom. Aktualisierte Leitlinien und neue Studien. Arzneimitteltherapie 2015;34:396–9.
- Tedeschi A, et al. Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2TM). ASH 2015, abstract 495.



Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Ibrutinib	136	134	131	131	131	129	74	32	4	0
Chlorambucil	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Abb. 1. RESONATE-2: Mit Ibrutinib behandelte CLL-Patienten zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben als Patienten unter Chlorambucil [mod. nach 4]; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

## Invasive Pilzinfektionen

# Isavuconazol zur Behandlung invasiver Aspergillosen und Mucormykosen

Mit Isavuconazol steht seit Kurzem ein neues Antimykotikum zur Behandlung erwachsener Patienten mit invasiver Aspergillose oder Mucormykose zur Verfügung. Grundlage der EU-Marktzulassung waren die Daten der VITAL- und SECURE-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Triazolderivats aufgezeigt wurden. Die Ergebnisse der Studien wurden im Herbst 2015 auf einem von Basilea Pharmaceutica veranstalteten DGHO-Symposium vorgestellt.

Invasive Aspergillosen und Mucormykosen treten vor allem bei immungeschwächten und onkologischen Patienten auf. Sie sind trotz adäquater Therapie mit einer hohen Letalität verbunden. Das Standardmedikament zur Primärtherapie invasiver Aspergillosen ist Voriconazol (mit Ansprechraten zwischen 30 und 50%). Es zeigt allerdings bei Mucormykosen keine Wirksamkeit. Zur Therapie von Mucormykosen wird derzeit nur liposomales Amphotericin B (evtl. auch Posaconazol) eingesetzt. Mit Isavuconazol steht nun eine neue Alternative zur Behandlung erwachsener Patienten zur Verfügung, die an einer invasiven Aspergillose erkrankt sind oder an einer Mucormykose und bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angezeigt ist. Die Marktzulassung für Isavuconazol (Cresemba®) erfolgte Mitte Oktober 2015; der Wirkstoff ist als Orphan-Drug eingestuft.

Isavuconazol zeigt in vitro Aktivitäten gegen klinisch relevante Erreger invasiver Mykosen, darunter *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. und Pilze aus der Ordnung Mucorales. Isavuconazol beziehungsweise seine aktive Wirksubstanz Isavuconazoliumsulfat entfaltet seine antimykotische Wirkung durch eine Hemmung der Ergosterolsynthese. Der Wirkstoff verfügt über eine hohe Bioverfügbarkeit und eine hohe Proteinbindung, seine Halbwertszeit liegt zwischen 56 und 104 Stunden. Isavuconazol ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4.

Der Wirkstoff kann intravenös oder oral appliziert werden. Die Dosierung ist dieselbe: Es erfolgt eine Aufsättigung mit sechs Dosen zu je 200 mg alle 8 Stunden über einen Zeitraum von 48 Stunden, gefolgt von einer 200-mg-Erhaltungsdosis einmal täglich. Die

Behandlungsdauer hängt vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ab. Ein Wechsel von intravenöser Gabe auf eine orale Applikation und umgekehrt ist möglich. Wechselwirkungen mit der Nahrung sind nicht bekannt.

### SECURE- und VITAL-Studie

Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Isavuconazol bei erwachsenen Patienten mit invasiver Aspergillose wurde in zwei klinischen Phase-III-Studien, der SECURE- und der VITAL-Studie, belegt.

Ziel der SECURE-Studie (NCT00412893) war, die Nichtunterlegenheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol im Hinblick auf die Gesamtletalität an Tag 42 aufzuzeigen [1]. An der randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie nahmen 516 Patienten teil, die an einer invasiven Aspergillose oder an einer anderen Fadenpilzinfektion erkrankt waren. 258 Probanden erhielten als Primärtherapie Isavuconazol, 258 Patienten Voriconazol. In der mit Isavuconazol behandelten Patientengruppe lag die 42-Tage-Gesamtsterblichkeit bei 18,6% gegenüber 20,2% in der Voriconazol-Behandlungsgruppe [3]. Die Gesamtansprechrate war ebenfalls in beiden Gruppen gleichwertig (35% unter Isavuconazol, 36,4% unter Voriconazol). Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse waren in der Isavuconazol-Gruppe seltener als im Vergleichsarm (42,4% vs. 59,8%,  $p < 0,01$ ) [2].

In der multizentrischen, nicht-verblindeten Studie VITAL (NCT00634049) wurde Isavuconazol bei an invasiver Aspergillose erkrankten Patienten mit bestehender Nierenschädigung und bei Patienten mit invasiven Infektionen mit seltenen Pilzen sowie bei Patienten mit invasiver Mucormykose eingesetzt

[2]. In der Studie wurden 146 Patienten behandelt. 37 Patienten litten an einer Mucormykose, 21 von ihnen hatten bisher keine Behandlung ihrer Mucormykose erhalten. Die Gesamtansprechrate zu Therapieende betrug 31,6% bei primär mit Isavuconazol behandelten Mucormykose-Patienten und 36,4% bei Patienten mit vorherigem Versagen einer anderen antimykotischen Therapie. Die 42-Tage-Gesamtsterblichkeit betrug 37,8% und war vergleichbar mit publizierten Daten zur Therapie mit Amphotericin B [4].

### Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter einer Therapie mit Isavuconazol waren Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, erhöhte Leberenzymwerte, Kaliummangel, Verstopfung, Atemnot, Husten, periphere Ödeme und Rückenschmerzen. Im Vergleich mit Voriconazol traten unter Isavuconazol weniger häufig kutane, ophthalmologische und hepatobiliäre unerwünschte Wirkungen auf.

### Fazit

**Isavuconazol ergänzt die gängigen Therapieoptionen bei Patienten mit invasiver Aspergillusinfektion oder Mucormykose. Bei ähnlicher Wirksamkeit besteht ein teilweise günstigeres Nebenwirkungsprofil, und es kommt zu weniger hepatobiliären, dermatologischen und okulären Nebenwirkungen.**

### Quelle

Prof. Dr. Arne Rodloff, Prof. Dr. Helmut Ostermann, Prof. Dr. Georg Maschmeyer; DGHO-Symposium „Herausforderungen bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen“, Basel, 9. Oktober 2015, veranstaltet von Basilea Pharmaceutica.

### Literatur

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412893> (Zugriff am 10.12.2015).
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634049> (Zugriff am 10.12.2015).
3. Ullmann AJ, et al. A comparison of the safety profiles of isavuconazole vs voriconazole in the phase 3 SECURE study in patients with invasive mould infections. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2015, ePoster EP018.
4. Vehreschild MJGT, et al. Primary treatment of invasive mucormycosis (IM) with isavuconazole (VITAL study) or amphotericin formulations (FungiScope™): case matched analysis. Blood 2015;124:1151.

Dr. Petra Jungmayr,  
Esslingen

## Multiple Sklerose

# Nachhaltige Hemmung von aktivierten Lymphozyten

Teriflunomid und der monoklonale Antikörper Alemtuzumab sind zur Basistherapie einer multiplen Sklerose (MS) indiziert. Sie wirken in erster Linie auf die aktivierten autoreaktiven T- und B-Lymphozyten und verändern so die Immunreaktion. Auf dem 31. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Barcelona im Herbst 2015 wurden auf zwei von Genzyme unterstützten Veranstaltungen neue Daten vorgestellt.

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch Autoimmunreaktionen entsteht. Als Risikofaktoren sind neben der genetischen Veranlagung Umweltfaktoren wie zu wenig Sonnenbestrahlung und Rauchen bekannt. Auch über den Einfluss verschiedener Infektionskrankheiten wird diskutiert.

### Meist schubförmig-remittierender Beginn

Bei über 80% der Patienten beginnt die Erkrankung schubförmig remittierend (RRMS, relapsing remitting), wobei sich Phasen mit gesteigerter Aktivität mit Phasen abwechseln, in denen sich die Symptome wieder ganz oder zumindest teilweise zurückbilden. Bei vielen tritt als erstes Anzeichen ein klinisch isoliertes Syndrom auf (CIS, clinically isolated syndrome), beispielsweise Sehstörungen als Folge einer Entzündung des Sehnervs. Nachfolgend kann sich eine klinisch manifeste MS entwickeln. Die schubförmige Erkrankung kann später in eine sekundär chronisch progrediente Form (SPMS) übergehen.

Bei 10 bis 15% der Patienten verläuft die Erkrankung bereits zu Beginn primär progredient (PPMS) mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome, ohne dass erkennbare Schübe auftreten.

### Entzündung und Neurodegeneration

Bei akuten Erkrankungsschüben greifen körpereigene Immunzellen in einer autoreaktiven Entzündungsreaktion unter anderem die Schutzschicht der Nervenfasern (Myelinscheiden) an und zerstören diese. Dabei dringen

aktivierte Immunzellen, wie Makrophagen sowie B- und T-Zellen, durch die Blut-Hirn-Schranke und gelangen ins zentrale Nervensystem (ZNS). Hier interagieren die Immunzellen in einem komplexen Netzwerk, das durch pro- und antiinflammatorische Zytokine gesteuert wird. Bei der multiplen Sklerose wird unter anderem das Gleichgewicht der unterschiedlichen T-Zell-Subtypen gestört, vor allem der proinflammatorischen Th1- und der antiinflammatorischen Th2-Zellen. Beim Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke spielen auch Th17-Zellen, die Interleukin 17 sezernieren, eine wichtige Rolle.

Während des Krankheitsprozesses geht zum einen das Myelin der weißen Substanz und zum anderen mit den Axonen und Nervenzellen im ZNS auch graue Substanz zugrunde. Durch autoimmune Prozesse werden sekundäre irreversible axonale Schäden induziert, die oft bereits bei der Diagnose nachweisbar sind. Häufig ist ein progredienter Verlust an Hirnsubstanz schon jetzt kernspintomographisch erkennbar. Das Ausmaß dieser Hirnatrophie ist prädiktiv für den weiteren Verlauf der Erkrankung, ebenso wie die Anzahl der T2-Läsionen im Kernspintomogramm (MRT).

Klinisch äußern sich die Schäden im ZNS in Form zahlreicher neurologischer und kognitiver Beeinträchtigungen, die sich teilweise wieder zurückbilden, teilweise jedoch irreversibel sind.

### Therapie nach Stufenschema

Eine immunmodulatorische Basistherapie wird heute bereits für Patienten mit einem klar definierten CIS empfohlen, wenn diese ein hohes Risiko haben, eine klinisch gesicherte multi-

ple Sklerose zu entwickeln. Das ist der Fall, wenn im MRT mehrere zeitlich und räumlich disseminierte Läsionen nachweisbar sind. Außerdem deuten oligoklonale Banden im Liquor auf ein hohes Risiko hin, eine klinisch manifeste MS zu entwickeln.

Am besten wirken immunmodulatorische Basistherapeutika, wenn sie in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden, möglichst bei einem EDSS-Wert unterhalb von 3 (expanded disability status scale nach Kurtzke, kennzeichnet das Ausmaß der Behinderung).

Bei einer milden bis moderaten Verlaufsform werden neben den Beta-Interferonen und Glatirameracetat (Copaxone®) die oralen Wirkstoffe Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Teriflunomid (Aubagio®) zur Erstlinientherapie empfohlen; eine Alternative ist Azathioprin. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) sind nicht zur Behandlung der multiplen Sklerose zugelassen und werden außerhalb einer Schwangerschaft nicht in den Leitlinien empfohlen [1].

Bei hoch aktiven Verlaufsformen oder wenn die Krankheit unter den oben genannten Basistherapeutika weiterhin aktiv bleibt, also Schübe auftreten und neue Entzündungsherde im MRT nachweisbar sind, sollte auf eine andere Basistherapie oder eine der stärker wirksamen Alternativen umgestellt werden. Das sind nach derzeitigem Stand das oral wirksame Fingolimod (Gilenya®) oder die monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) und Alemtuzumab (Lemtrada®).

### Teriflunomid hemmt T- und B-Lymphozyten

Teriflunomid wird einmal täglich oral in einer Dosis von 14 mg eingenommen. Der Wirkstoff hemmt selektiv und reversibel das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH), das für die De-novo-Synthese von Pyrimidin-Ribonukleotiden verantwortlich ist. Da vor allem autoreaktive T- und B-Lymphozyten einen hohen Pyrimidin-Umsatz aufweisen, lässt sich durch Teriflunomid die Proliferation dieser Zellen hemmen, ohne die übrigen Immunzellen zu beeinträchtigen. Daraus resultiert eine deutliche Reduktion der Zahl autoreaktiver T- und B-Zellen, die ins ZNS einwandern können.

Am klinischen Entwicklungsprogramm zu Teriflunomid nehmen 5000 Patienten in 36 Ländern teil, einige wurden im Rahmen von Verlängerungsstudien bis zu neun Jahre lang behandelt. Teriflunomid reduzierte die Schubrate im Vergleich zu Placebo um 30 bis 50%; im direkten Vergleich war es ähnlich wirksam wie Interferon beta-1a (dreimal wöchentlich s. c.).

### Hirnatrophie wird verlangsamt

Eine neue Analyse der Daten aus der Phase-III-Studie *TEMSO* deutet darauf hin, dass Teriflunomid bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose den Prozess der Hirnatrophie aufhalten kann. Nach kernspintomographischen Daten verlangsamte Teriflunomid 14 mg oder 7 mg den Verlust an Hirnvolumen über einen Zeitraum von zwei Jahren im Vergleich zu Placebo signifikant: In Monat 12 betrug die mediane Abnahme des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert 0,39%, 0,40% beziehungsweise 0,61% unter Teriflunomid 14 mg, 7 mg oder Placebo. Damit war der Verlust an Hirnvolumen in beiden Teriflunomid-Gruppen geringer als in der Placebo-Gruppe: in der 14-mg-Gruppe um 36,9% ( $p=0,0001$ ), in der 7-mg-Gruppe um 34,4% ( $p=0,0011$ ).

Der signifikante Unterschied bestand auch noch in Monat 24. Hier betrug die mediane Abnahme des Hirnvolumens gegenüber dem Ausgangswert 0,90%, 0,94% beziehungsweise 1,29% unter Teriflunomid 14 mg, 7 mg oder Placebo. Damit war der Verlust an Hirnvolumen in beiden Teriflunomid-Gruppen geringer als in der Placebo-Gruppe: in der 14-mg-Gruppe um 30,6% ( $p=0,0001$ ), in der 7-mg-Gruppe um 27,6% ( $p=0,0019$ ). Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid gehören reversible Störungen des Haarwachstums, erhöhte Leberwerte, gastrointestinale Beeinträchtigungen und Veränderungen des Blutbilds. Eine erhöhte Infektionsrate wurde nicht festgestellt. Teriflunomid wirkt möglicherweise teratogen. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Teriflunomid und unter Placebo ähnlich.

### Alemtuzumab führt zur Lymphozyten-Depletion

Auch der monoklonale Antikörper Alemtuzumab wirkt auf T- und B-Lym-

phozyten. Er bindet selektiv an das Glykoprotein CD52, das auf der Oberfläche von T- und B-Lymphozyten in großer Menge vorkommt.

Alemtuzumab führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Depletion von T- und B-Zellen, von denen man annimmt, dass sie für den schädigenden Entzündungsprozess bei MS verantwortlich sind. Unspezifische Immunzellen wie NK-Zellen werden nicht beeinträchtigt. Auf die akute antiinflammatorische Wirkung des Antikörpers folgt eine anhaltende T- und B-Zell-Repopulation. Auf diese Weise scheint wieder ein ausgewogeneres Immunsystem zu entstehen, wodurch die MS-Krankheitsaktivität reduziert wird.

Der Antikörper wird in zwei Behandlungszyklen mit fünf und dann drei Infusionen im Abstand von zwölf Monaten verabreicht. Bei den meisten Patienten konnten so anhaltende Therapieerfolge erzielt werden, die über einen Zeitraum von fünf Jahren anhielten.

Alemtuzumab war in klinischen Studien bei RRMS-Patienten mit aktiver Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren dem Basistherapeutikum Interferon beta-1a (Rebif®, dreimal wöchentlich s. c.) in den meisten Endpunkten signifikant überlegen.

### Lang anhaltende Behandlungserfolge

An der Phase-III-Zulassungsstudie *CARE-MS I* nahmen 581 therapie-naive Patienten teil. Alemtuzumab senkte die jährlichen Schubraten signifikant stärker als Interferon beta-1a: Unter Alemtuzumab blieben 77,6% der Patienten zwei Jahre lang schubfrei, unter Interferon waren es 58,7% ( $p<0,0001$ ). Die Verlangsamung der Behinderungsprogression zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In *CARE-MS II* (Patienten hatten auf eine andere Therapie nur unzureichend angesprochen) senkte Alemtuzumab die jährlichen Schubraten ebenfalls signifikant stärker als Interferon beta-1a, hier verlangsamte sich auch die Behinderungsprogression im Vergleich zu Interferon beta-1a statistisch signifikant. In der Interferon-beta-1a-Gruppe erlitten 104 Patienten Schübe (51%; 201 Ereignisse), in der Alemtuzumab-Gruppe waren es 147 (35%; 236 Ereignisse; relatives Risiko 0,51; 95%-KI

0,39–0,65;  $p<0,0001$ ). Das entspricht einer 49,4%igen Verbesserung unter Alemtuzumab. 94 (47%) Patienten in der Interferon-beta-1a-Gruppe waren nach zwei Jahren schubfrei, in der Alemtuzumab-Gruppe waren es 278 (65%;  $p<0,0001$ ).

40 Patienten (20%) unter Interferon hatten eine Behinderungsprogression, verglichen mit 54 (13%) unter Alemtuzumab (Hazard-Ratio 0,58; 95%-KI 0,38–0,87;  $p=0,008$ ), das entspricht einer 42%igen Verbesserung in der Alemtuzumab-Gruppe.

Mehr als 90% der Patienten, die in den *CARE-MS*-Studien mit Alemtuzumab behandelt worden waren, nahmen an der Verlängerungsstudie teil. Sie konnten eine weitere Behandlung mit Alemtuzumab erhalten, wenn bei ihnen mindestens ein Schub oder mindestens zwei neue oder sich vergrößernde Hirn- oder Rückenmarksläsionen auftraten.

Bei den Patienten mit schubförmig remittierender MS hielten die Behandlungserfolge auch in den drei Jahren der Verlängerungsstudie (Jahr 3, 4 und 5) an. Nach den ersten beiden Behandlungsphasen (in Monat 0 und 12) erhielten 68% der Alemtuzumab-Patienten aus *CARE-MS I* und 605 aus *CARE-MS II* in den darauffolgenden vier Jahren (bis einschließlich Monat 60) keine weitere Behandlung mit Alemtuzumab. Die niedrigen jährlichen Schubraten bei den Patienten, die in *CARE-MS I* (0,18) oder *CARE-MS II* (0,27) Alemtuzumab erhalten hatten, hielten von Jahr 3 (0,19 bzw. 0,22) bis einschließlich Jahr 5 (0,15 bzw. 0,18) an.

Bis einschließlich Jahr 5 trat bei 80% beziehungsweise 76% der Patienten, die in *CARE-MS I* oder *CARE-MS II* Alemtuzumab erhalten hatten, kein über sechs Monate bestätigtes Fortschreiten der Behinderungsprogression gemessen am EDSS-Wert ein. Unter den Patienten, die vor ihrer Behandlung mit Alemtuzumab in *CARE-MS I* oder *CARE-MS II* einen gewissen Grad an Behinderung aufgewiesen hatten, zeigten 33% beziehungsweise 43% eine über mindestens sechs Monate bestätigte Verbesserung im EDSS-Score sowie eine Verlangsamung der Hirnatrophie im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie. In Jahr 3, 4 und 5 betrug der mediane jährliche Hirnvolumenverlust höchstens 0,20%

und war damit niedriger als während der zweijährigen Zulassungsstudien. In den drei Jahren der Verlängerungsstudie (Jahr 3, 4 und 5) war bei den meisten Patienten keinerlei Hinweis auf eine Krankheitsaktivität im MRT zu beobachten (70 bis 72%, CARE-MS I; 68 bis 70%, CARE-MS II). Bis einschließlich Jahr 5 war die Inzidenz der meisten unerwünschten Ereignisse während der Verlängerungsstudie ähnlich wie in den Zulassungsstudien oder sogar niedriger. Zu den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören infusionsassoziierte Reaktionen, Infektionen und

Pneumonitis. Weil sich durch die Behandlung das Risiko für einige B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Autoimmunzytopenien, Nephropathien) erhöht, müssen die Patienten ab Behandlungsbeginn bis 48 Monate nach der letzten Infusion monatlich kontrolliert und die Blutwerte überwacht werden.

**Quellen**

G. Comi, Mailand, A.T. Reeder, Chicago, L. Kappos, Basel, H. Wiendl, Münster, Symposium „Preserving brain and function; evolution from T and B cell pathophysiology to treatment“, veranstaltet von Genzyme im Rahmen des

31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 8. Oktober 2015.  
S. Schippling, Zürich, S. Meuth, Münster, Dinner Lecture „Diagnose MS? Prognosefaktoren für die Entscheidung der Therapie“, veranstaltet von Genzyme im Rahmen des 31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 9. Oktober 2015.

**Literatur**

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S2e-Leitlinie „Multiple Sklerose, Diagnostik und Therapie“. 2012. Gültigkeit nach Überprüfung verlängert bis 11.04.2017.

Dr. Bettina Hellwig,  
Konstanz

**Multiple Sklerose**

**Innovative Wirkstoffe: Dimethylfumarat und pegyliertes Interferon beta-1 a**

Seit 2014 stehen mit Dimethylfumarat (DMF) zur oralen Therapie und mit Peginterferon beta-1 a zur subkutanen Injektion (s. c.) alle zwei Wochen zwei weitere Wirkstoffe zur Behandlung der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) zur Verfügung. Für DMF liegen mit den Interimsdaten der Langzeitstudie ENDORSE 5-Jahres-Werte vor, die eine anhaltend niedrige jährliche Schubrate von 0,14 zeigen. Auch zu Peginterferon beta-1 a gibt es Interimsdaten, die die Wirksamkeit nach dreijähriger Behandlung widerspiegeln. Diese Daten wurden auf einem von Biogen veranstalteten Symposium im Rahmen des 88. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Düsseldorf vorgestellt.

Mit der Entwicklung innovativer Wirkstoffe wird auch das übergeordnete Therapieziel anspruchsvoller – es lautet jetzt Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA: no evidence of disease activity). Dazu gehören die klinischen Parameter Schubfreiheit und Freiheit von Behinderungsprogression sowie die möglichst unveränderten radiologischen Gradmesser Gadolinium-aufnehmende (Gd<sup>+</sup>), T1- und T2-Läsionen. Die Therapiesteuerung sollte durch die sensitive Detektion der genannten Parameter für Krankheitsaktivität sowie die Berücksichtigung der individuellen Lebensqualität und der persönlichen Präferenzen des MS-Patienten erfolgen.

**Orale MS-Therapie mit Dimethylfumarat**

Das orale Basistherapeutikum DMF (Tecfidera®) ist eine natürlich vorkom-

mende Substanz aus dem zellulären oxidativen Energiestoffwechsel. Sie wird nach der Resorption im Darm rasch und nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) umgewandelt. Dieser wirkt immunmodulatorisch, indem er körpereigene Abwehrmechanismen gegen Entzündungen und oxidativen Stress aktiviert.

Unter 5-jähriger DMF-Therapie blieben mehr als 80% der Patienten ohne Behinderungsprogression (Abb. 1) und 60% ohne Schub. Diese Effekte wurden in der ENDORSE-Studie beobachtet; einer multizentrischen, dosisblinden Parallelgruppenstudie mit insgesamt 1736 Patienten, die zuvor an einer der beiden Zulassungsstudien *DEFINE* oder *CONFIRM* teilgenommen hatten. Auch die Läsionslast im MRT blieb anhaltend niedrig: 88% der Patienten blieben ohne neue Gd<sup>+</sup>-Läsionen, 73% ohne

neue T1-Läsionen und 63% ohne neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen. Die mittlere Zahl neuer Gd<sup>+</sup>-Läsionen lag bei 0,2 pro Jahr. Das heißt, DMF erwies sich bei allen drei Parametern des NEDA-Konzepts als wirksam.

Aus den klinischen Studiendaten ergab sich kein Signal für eine Erhöhung schwerwiegender Infektionen oder maligner Erkrankungen. Dies wurde auch durch die Daten aus dem Post-Marketing an den mittlerweile 155 000 mit DMF behandelten Patienten bestätigt. In wenigen Fällen kam es unter DMF zu einer Lymphozytopenie. Deshalb sollten die Lymphozytenwerte unter DMF-Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer

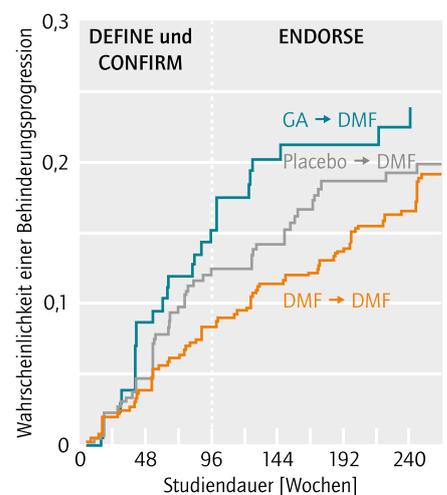


Abb. 1. Interimsanalyse der Studien *DEFINE*, *CONFIRME* und *ENDORSE* – Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression bei Patienten mit multipler Sklerose unter Dimethylfumarat (DMF; 2 x 240 mg/Tag oral) versus Glatirameracetat (GA; 1 x 20 mg/Tag subkutan) oder Placebo [mod. nach Gold R, et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014. P110]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Multiple Sklerose – adjustierte jährliche Schubrate über drei Jahre unter Peginterferon beta-1a in den Studien ADVANCE und ATTAIN [mod. nach Kremenutzky M, et al. AAN 2015. S4.002]

		Adjustierte jährliche Schubrate		
		Peginterferon beta-1a alle zwei Wochen	Peginterferon beta-1a alle vier Wochen	Placebo*
ADVANCE	Jahr 1	0,241	0,275	0,418
	Jahr 2	0,179	0,287	
ATTAIN	Jahr 3	0,207	0,270	
	> 3 Jahre	0,209	0,279	

\* Patienten, die im ersten Jahr Placebo erhielten, wurden im zweiten Jahr in die Arme Peginterferon beta-1a alle zwei oder alle vier Wochen randomisiert.

anfänglichen Flush-Problematik sollten langsam eindosiert werden. Therapiebegleitprogramme könnten helfen, die Abbruchrate maßgeblich zu reduzieren.

Mit den Studiendaten von *ENDORSE* wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Bei neudiagnostizierten Patienten betrug die jährliche Schubrate ebenfalls 0,14. Der Anteil an Patienten, die nach fünf Jahren keine Behinderungsprogression zeigten, lag mit 92% bei den neudiagnostizierten Patienten höher als im Gesamtkollektiv.
- Bei mit Interferonen vorthera-pierten Patienten zeigte sich bei der jährlichen Schubrate nach zwei Jahren eine 43%ige Reduktion in der DMF-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Bei der mittleren Anzahl der neuen Gd<sup>+</sup>-Läsionen wurde nach zwei Jahren eine Reduktion um 85% durch DMF im Vergleich zu Placebo erzielt.

Diese hohen Effektstärken können als Hinweis für eine starke Wirksamkeit von DMF als Immunmodulator gedeutet werden.

### Peginterferon beta-1a s.c. alle zwei Wochen

Die Pegylierung von Interferon beta-1a führt zu einem verzögerten Abbau des Wirkstoffs. Die pharmakodynamischen Eigenschaften werden jedoch nicht verändert.

An der zweijährigen Zulassungsstudie *ADVANCE* für Peginterferon beta-

1a (Plegridy<sup>®</sup>) nahmen insgesamt 1512 Patienten mit RRMS teil. Im ersten Jahr wurden die Patienten auf drei Therapiearme randomisiert: Placebo oder 125 µg Peginterferon beta-1a s.c. alle zwei Wochen oder alle vier Wochen. Im zweiten Jahr wurde der Placebo-Arm auf die beiden anderen Arme rerandomisiert. Unter der zulassungsrelevanten zweiwöchigen Applikation zeigte sich im ersten Jahr eine signifikante (p=0,0007) Reduktion der jährlichen Schubrate um 36% sowie eine signifikante (p=0,0069) Reduktion der Behinderungsprogression um 54% im Vergleich zu Placebo. Dieser Effekt war bereits nach 12 Wochen signifikant (p=0,045): In der Placebo-Gruppe hatten nach 12 Wochen 47 von 500 Patienten (9,5%) einen Schub und in der 2-wöchigen Peginterferon-beta-1a-Gruppe 30 von 512 (6,0%). Die jährliche Schubrate reduzierte sich auf 0,18 im zweiten Jahr (Tab. 1).

Die MRT-Untersuchungen nach einem Jahr ergaben signifikante (p<0,0001) Effekte bei allen untersuchten Parametern durch Peginterferon beta-1a s.c. alle zwei Wochen gegenüber Placebo: Der Unterschied bei der durchschnittlichen Anzahl der Gd<sup>+</sup>-Läsionen betrug 86%, bei neuen hypointensiven T1-Läsionen 53% und bei neuen oder sich neu vergrößernden hyperintensiven T2-Läsionen (67%). Die mittlere Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder T2-Läsionen war im zweiten Jahr geringer als im ersten (1,9 vs. 4,1); die Gd<sup>+</sup>-Läsionen blieben stabil bei 0,2.

An die Zulassungsstudie schloss sich die ebenfalls zweijährige *ATTAIN*-Studie mit insgesamt 1076 Patienten an, deren Interimsdaten erbrachten, dass nach dreijähriger Peginterferon-beta-1a-Therapie alle zwei Wochen noch nahezu 70% der Patienten schubfrei und nahezu 91% der Patienten ohne Behinderungsprogression waren.

### Fazit

Dimethylfumarat (DMF) ist sowohl für therapienaive als auch vorthera-pierte Patienten eine wirksame Option zur Langzeitbehandlung. Mit über fünf Jahren kontinuierlicher DMF-Therapie waren mehr als 80% der Patienten ohne Behinderungsprogression und 60% ohne Schub. Die im MRT gemessene Läsionslast (Gd<sup>+</sup>, T1, T2) war anhaltend niedrig. Weltweit werden bereits mehr als 155 000 Patienten mit DMF behandelt.

Für Peginterferon beta-1a s.c. alle zwei Wochen liegen mittlerweile Ergebnisse über drei Jahre vor, die eine stabile Langzeitwirksamkeit zeigen: Mehr als 80% der Patienten waren nach drei Jahren noch frei von klinischer Krankheitsaktivität in Form von Schüben oder Behinderungsprogression.

### Quellen

Prof. Martin Stangel, Hannover, Prof. Martin Marziniak, München, Prof. Sven Meuth, Münster, Prof. Ralf Linker, Erlangen, Symposium „MS Patient Journey – Teil 1: Therapieentscheidungen treffen – Therapieziele erreichen“, veranstaltet von Biogen GmbH im Rahmen des 88. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. September 2015.

Prof. Ralf Linker, Erlangen, Prof. Sven Meuth, Münster, Presse-Dinner „Dimethylfumarat und Peginterferon beta-1a: Wirksame MS-Therapien zur individuellen Behandlung der schubförmigen MS“ veranstaltet von Biogen GmbH im Rahmen des 88. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 24. September 2015.

Dipl.-Biol. Anne Bleick,  
Stuttgart

# Pressekonferenz

## Patientenzentrierte Therapie der Schizophrenie

### Depot-Antipsychotika verbessern die Lebensqualität

Ziel bei der Therapie der Schizophrenie ist die Erhaltung oder Wiedererlangung einer bestmöglichen Lebensqualität. Der Einsatz atypischer Depot-Antipsychotika bietet die Möglichkeit, eine kontinuierliche, auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten abgestimmte Langzeittherapie sicherzustellen. In der QUALIFY-Studie zeigte Aripiprazol-Depot im Vergleich zu Paliperidonpalmitat eine stärkere Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der Studie wurden im Rahmen eines von den Firmen Otsuka Pharma und Lundbeck GmbH anlässlich der DGPPN-Tagung 2015 veranstalteten Satellitensymposiums diskutiert.

Die Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der beruflichen und psychosozialen Funktion und somit auch der Lebensqualität führt. Eigentliches Ziel der Antipsychotika-Therapie ist die Erhaltung beziehungsweise Wiedererlangung der Funktionalität und damit der Lebensqualität. Je früher die Therapie beginnt, umso besser ist die Wirkung und umso niedriger ist das Rezidivrisiko. Die unabdingbare Voraussetzung für den Therapieerfolg ist jedoch eine kontinuierliche Therapie.

Injizierbare Depotformulierungen von Antipsychotika sind eine sinnvolle Behandlungsalternative zur oralen Medikation.

#### QUALIFY-Studie: Head-to-Head

Aripiprazol-Depot (Abilify Maintena®) und Paliperidonpalmitat (Xeplion®) sind atypische Depot-Antipsychotika, deren Wirksamkeit in Studien belegt ist. Beide Substanzen werden einmal monatlich intramuskulär (i. m.) deltoideal oder gluteal injiziert. Pharmakologisch gibt es allerdings Unterschiede:

de: Während Aripiprazol als partieller Agonist an Dopamin-D<sub>2</sub>- und Serotonin-5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und als Antagonist an 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bindet, ist Paliperidon ein Antagonist der Dopamin<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Im Rahmen der QUALIFY(Quality of life with Abilify Maintena®)-Studie wurden die beiden Depot-Antipsychotika in einem Head-to-Head-Design miteinander verglichen.

Aufgenommen in diese multizentrische randomisierte offene Studie wurden 295 Patienten mit Schizophrenie in einem Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die auf eine orale Therapie eingestellt waren (Tab. 1). Bei ihnen war wegen unzureichender Wirkung, Nebenwirkungen oder unzureichender Adhärenz eine medikamentöse Umstellung erforderlich. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Lebensqualität, gemessen als Veränderung des Gesamtscores der Heinrichs-Carpenter Quality-of-Life Scale (QLS) bis Woche 28. Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks mit Beurteilung der Symptomschwere festgesetzt. Aripiprazol-Depot wurde mit einer Erhaltungsdosis von 400 mg einmal monatlich verabreicht, bei Paliperidonpalmitat galt ein flexibles Dosierungsschema von 50 bis 150 mg/Monat.

Tab. 1. Studiendesign von QUALIFY: Aripiprazol-Depot einmal monatlich versus Paliperidonpalmitat bei Erwachsenen mit Schizophrenie [nach ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Schizophrenie
Studienziel	Wirksamkeit von einmal monatlich Aripiprazol-Depot zur Erhaltungstherapie von Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu Paliperidonpalmitat
Studientyp/-Phase	Interventionsstudie, Phase III
Studiendesign	Randomisiert, offen, parallel, einfach verblindet
Eingeschlossene Patienten	295
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aripiprazol, 4 Wochen einmal täglich oral, gefolgt von Aripiprazol-Depot 400 mg i. m., die orale Gabe wurde noch zwei Wochen weitergeführt, danach Aripiprazol-Depot 400 mg i. m. alle 4 Wochen bis Woche 24 (n = 148, 100 beendeten die Studie)</li> <li>• Paliperidonpalmitat 50 bis 150 mg/Monat, oral einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von Paliperidonpalmitat i. m. in Woche 3 und 4, nach Woche 8 alle 4 Wochen bis Woche 24 (n = 147, 83 beendeten die Studie)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Veränderung der Lebensqualität bis Woche 28
Sekundäre Endpunkte	Veränderung des klinischen Gesamteindrucks mit Beurteilung der Symptomschwere u. a.
Sponsor	Otsuka Pharma/Lundbeck GmbH
Studienregisternummer	NCT01795547 (ClinicalTrials.gov)

i. m.: intramuskulär

#### Aripiprazol-Depot war überlegen

Bezüglich des primären Endpunkts zeigte Aripiprazol-Depot eine signifikant stärkere Verbesserung des QLS-Gesamtscores, nämlich um 4,7 (7,5 unter Aripiprazol-Depot vs. 2,8 unter Paliperidonpalmitat; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,32–9,02; p=0,036) [1]. Besonders vorteilhaft war Aripiprazol-Depot bei jüngeren Patienten (≤35 Jahre). Bei ihnen war der QLS-Gesamtscore unter Aripiprazol-Depot sogar um 10,7 Punkte höher im Vergleich zu Paliperidonpalmitat (95%-KI 0,70–20,7; p=0,037) [2]. Auch die klinischen Symptome verbesserten sich unter Aripiprazol-Depot stärker als unter Paliperidonpalmitat. Unter Aripiprazol-Depot wurden mehr als doppelt so viele Patienten arbeitsfähig wie unter Paliperidonpalmitat;

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Anteil der arbeitsfähigen Patienten stieg unter Aripiprazol-Depot um 20%, unter Paliperidonpalmitat dagegen nur um 3%.

Die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch waren unerwünschte Ereignisse. Die Abbruchrate betrug in der Aripiprazol-Depot-Gruppe 11% im Vergleich zu 20% in der Paliperidonpalmitat-Gruppe. Am häufigsten waren Gewichtszunahme (10,1% vs. 15,6%), psychotische Störungen (2,5% vs. 5,5%) und Insomnie (2,5% vs. 5,5%).

## Fazit

**Depot-Antipsychotika i. m. sind bei Schizophrenie-Patienten eine sinnvolle Alternative zu einer oralen Medikation. In der QUALIFY-Studie erwies sich im direkten Vergleich Aripiprazol-Depot im Hinblick auf Lebensqualität, klinische Symptomatik, Arbeitsfähigkeit und Verträglichkeit Paliperidonpalmitat deutlich überlegen.**

## Quelle

Dr. Karolina Leopold, Berlin, Prof. Christoph U. Correll, New York, Dr. Susanne Pechler, München, Satelliten-Symposium „Schizophrenie-Behandlung heute – Früh, besser, mehr erreichen“,

veranstaltet von Otsuka Pharma GmbH und Lundbeck GmbH im Rahmen der DGPPN-Tagung 2015, Berlin, 27. November 2015.

## Literatur

1. Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498–504.
2. Naber D, et al. Secondary effectiveness outcomes in QUALIFY, a head-to-head clinical study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in schizophrenia. Poster presented at the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) annual meeting in Miami, Florida, June 22–25, 2015.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg*

## HIV-Infektion

### Weniger Proteinurie und höhere Knochendichte mit neu zugelassenem Kombinationspräparat

Mit zunehmender Normalisierung der Lebenserwartung der HIV-Patienten steigen die Ansprüche an die HIV-Medikation: Sie sollte nicht nur die Viruslast stabil unter die Nachweisgrenze drücken, sondern auch gut verträglich sein und nur geringe Langzeit-Toxizität besitzen. Ein neues Single-Tablet-Regime hat in den Zulassungsstudien gute Ergebnisse erzielt. Das Arzneimittel ist seit Januar 2016 erhältlich. Studien und Daten zum Präparat wurden bei der Einführungspressekonferenz von GILEAD Sciences vorgestellt.

Die in kapselförmigen Filmtabletten enthaltene Kombination (Genvoya®) besteht aus Elvitegravir und Cobicistat (jeweils 150 mg), 200 mg Emtricitabin und Tenofoviralfenamidfumarat (entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid) (E/C/F/TAF). Das E/C/F/TAF-Präparat ist das erste Integrase-Single-Tablet-Regime auf F/TAF-Basis. Zugelassen ist das Arzneimittel für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind. Voraussetzung ist, dass die HI-Viren der Patienten keine Mutationen beinhalten, von denen bekannt ist, dass sie mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Hemmer, Tenofovir oder Emtricitabin verbunden sind. In den randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien 104 und 111 wurde das E/C/F/TAF-Präparat bei bislang unbehandelten HIV-Patienten mit einem auf Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) basierten Präparat (E/C/F/TDF, Stribild®) verglichen. 866 Teilnehmer erhielten

einmal täglich E/C/F/TAF und 867 Teilnehmer E/C/F/TDF (TDF: 300 mg). Mit dem etablierten Prodrug TDF können die Zielzellen zwar genug Tenofovir erhalten. Es bleibt jedoch viel Tenofovir im Plasma zurück, was andere Zellen belasten und zum Beispiel die Nierenfunktion oder die Knochendichte beeinträchtigen kann. Mit dem neuen Prodrug TAF dagegen fiel der Tenofovir-Spiegel im Plasma um 91% niedriger aus als mit TDF. Der Grund: TAF bildet sich erst in der Zielzelle zu Tenofovir um. Gleichzeitig war das E/C/F/TAF-Präparat trotz deutlich geringerer Dosis in der virologischen Wirksamkeit nicht unterlegen. Nach 48 Wochen lag die Viruslast bei 92% der Patienten unter der Nachweisgrenze (HIV-1-RNA-Spiegel <50 Kopien/ml). Mit dem Vergleichspräparat betrug die Rate 90% [5].

### Für lebenslange Therapie wichtig: Wenig Aufwand, wenig Toxizität

Dosierung und Anwendung des Präparats sind einfach: Patienten nehmen

einmal täglich zum Essen eine Tablette ein. Teilen, Zerkleinern und Kauen der Filmtablette sind nicht erlaubt. Dafür kann eine vergessene Einnahme bis zu 18 Stunden lang bei einem Essen nachgeholt werden. Nach mehr als 18 Stunden sollte der Patient laut Fachinformation sein Einnahmeschema ohne Nachholen der versäumten Dosis fortführen.

Eine dauerhafte Einnahme von Arzneimitteln wird auch durch geringe Toxizität und gute Verträglichkeit erleichtert. Das ist gerade bei lebenslangen Therapien wie bei einer HIV-Infektion wesentlich, zumal HIV-Patienten dank medizinischer Fortschritte immer älter werden [3]. Die Leitlinie der European Aids Clinical Society (EACS) empfiehlt den Therapiestart für alle diagnostizierten Patienten unabhängig von der Zahl der CD4-Zellen [1]. Zu diesem meist frühen Zeitpunkt ist der Leidensdruck jedoch – abgesehen von der Übertragbarkeit der Infektion – oft noch gering. Bei frühem Therapiebeginn lässt sich aber die chronische Inflammation oft reduzieren und so die Lebenserwartung beeinflussen. Das verlangt Therapien mit dauerhafter Suppression der Viruslast und möglichst geringer Langzeittoxizität, um nicht kumulativ zu Organschäden zu führen. Denn nicht nur die Infektion selbst kann verschiedene Organe befallen – auch antiretrovirale Behandlungen können zum Beispiel die Nierenfunktion und den Knochenstoffwechsel beeinflussen.

### Nieren und Knochen schonend

Hier kann das neue Therapieregime offenbar Vorteile bringen, wie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Proteinurie sowie supprimierter Viruslast unter einem TDF-basierten Schema gezeigt wurde. 48 Wochen nach dem Wechsel zu dem neuen E/C/F/TAF-Regime hatten sich 87% von 52 Patienten mit einer Grad-1-Proteinurie auf Grad 0 verbessert. Von den Patienten mit Grad-2-Proteinurie verbesserten sich 73% auf Grad 1 oder Grad 0 [4]. Eine Dosisanpassung von E/C/F/TAF ist bis zu einer geschätzten Creatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  ml/min laut Fachinformation nicht erforderlich. Daten von Patienten mit geringerer CrCl liegen nicht vor. Den Nutzen für die Knochendichte belegen unter anderem Daten von Pa-

tienten mit supprimierter Viruslast unter einem TDF-haltigen Regime [2]. Dabei erzielten die so Vorbehandelten mit einem Switch zur TAF-basierten Behandlung gleich zwei Vorteile. Im Vergleich zu den Patienten, die ihre alte Therapie beibehielten, profitierte die zu E/C/F/TAF wechselnde Gruppe (n=959) sowohl von einer höheren Wirksamkeit (97% vs. 93% mit  $< 50$  Kopien/ml in Woche 48;  $p < 0,001$ ) als auch von einer vorteilhaften Änderung der Knochendichte: Sie nahm an Wirbelsäule und Hüfte signifikant zu (jeweils  $p < 0,001$ ).

#### Quelle

Prof. Dr. med. Georg Behrens, Hannover, Dr. med. Ansgar Rieke, Koblenz, Einführungspresskonferenz Genvoya® „HIV heute: Perspektive Zukunft“, Frankfurt am Main, 7. Dezember 2015, veranstaltet von Gilead Sciences GmbH.

#### Literatur

1. European Aids Clinical Society (EACS), <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>, (Zugriff am 26.11.2015).
2. Mills A, et al. Switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to a tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen: data in virologically suppressed adults through 48 weeks of treatment. IAS 2015, Vancouver, Oral, TUAB0102.
3. Nakagawa F, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. AIDS 2012;26:335–43.
4. Pozniak A, et al. Safety of tenofovir alafenamide in renal impairment. CROI 2015, Seattle, OP, Abstract 795.
5. Wohl D, et al. Tenofovir alafenamide (TAF) in a single-tablet regimen in initial HIV-1 therapy. CROI 2015, Seattle, OP 113LB.

Helga Brettschneider,  
Frankfurt am Main

Die Beiträge in der Rubrik *Pressekonferenz* werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

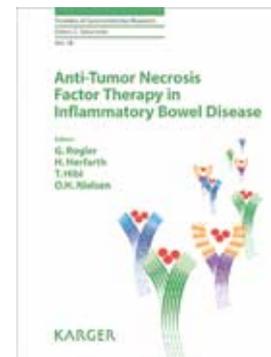
## — Bücherforum —

### Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease Frontiers of Gastrointestinal Research Vol. 34

Von Gerhard Rogler, Hans Herfarth, Toshifumi Hibi und Ole Haagen Nielsen (Hrsg.). S. Karger AG, Basel, Schweiz, 2015. VIII, 240 Seiten (englisch), 26 Abbildungen, 15 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 197,95 Euro. ISBN 978-3-318-05473-6.

Mit der klinischen Einführung Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-hemmender Substanzen (Anti-TNF) vor knapp 15 Jahren in die Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) konnte ein Meilenstein in der Versorgung von Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa erreicht werden. Durch diese konnte eine wesentliche Bereicherung in der medikamentösen

Kontrolle der entzündlichen intestinalen Krankheitsaktivität verzeichnet werden. In Anlehnung an Konzepte aus der Rheumatologie kommen zunehmend früh effektive immun-suppressive Therapien, insbesondere Anti-TNF-Konzepte bei fistulierend-stenosierender Crohn-Erkrankung, zum Tragen mit dem Potenzial, den natürlichen Krankheitsverlauf als Funktion der kumulativen Darmschädigung zu modifizieren („disease modifying anti-inflammatory bowel disease agents“). Während initial bis zu zwei Drittel der Patienten von Anti-TNF-Strategien profitieren können, ist das sekundäre Anti-TNF-Versagen, für das unterschiedliche molekulare Mechanismen diskutiert werden, eine große klinische Herausforderung. Trotz interessanter neu



zugelassener oder in fortgeschrittener klinischer Prüfung befindlichen Prinzipien, wie Anti-Integrin-Konzepten oder SMAD7-Antisense-Oligonucleotid-basierten Strategien, bilden Anti-TNF-Therapien weiterhin, insbesondere bei M. Crohn, die tragende Säule in der CED-Versorgung.

Insoweit stellt das vorgelegte Werk der internationalen Herausgeber-schaft bestehend aus Gerhard Rogler (Zürich), Hans Herfarth (Chapel Hill, N.C.), Toshifumi Hibi (Tokio) und Ole Haagen Nielsen (Kopenhagen) eine sehr willkommene und zeitlich sehr gut passende Veröffentlichung dar, die sich ausschließlich dieser großen Herausforderung der modernen Gastroenterologie stellt. Publiziert in der Reihe *Frontiers of Gastrointestinal Research* des Karger-Verlags kommt in der englischsprachigen, internationalen Monographie eine Vielzahl hochrenommierter Experten im Fachgebiet in ausgewählten, hochspezialisiert-fokussierenden Kapiteln, denen jeweils ein Themenkomplex übergeordnet ist (z. B. „Apoptosis of T-cells and Monocytes“ von T. Kucharzik unter „Mechanism of Action of Anti-TNF Antibodies“), zu Wort. Passend zu

dem wissenschaftlichen Anspruch der Veröffentlichung wird jedem Einzelkapitel ein (aktuelles) Originalliteratur-Verzeichnis angehängt. Insbesondere im immunologisch-pathophysiologischen Grundlagen-Teil werden durchweg gelungene, farbige Abbildungen verwendet. *Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease* besticht durch den weitreichend erfüllten Anspruch, die Lücke zwischen Grundlagen-Forschung und klinischem Einsatz zu überbrücken. Ferner punktet das Werk in Sachen Aktualität und Praxisnähe durch Einbau drängender Fragestellungen wie Anti-TNF-biosimilare Substanzen, Stopp- bzw. Exit-Strategien, Umgang mit psoriasisiformen Hautveränderungen, post- bzw. perioperativer Anti-TNF-Einsatz sowie Optionen nach/bei Anti-TNF-Ver-sagen und viele andere. Wie bei einem internationalen Mehrautoren-Werk zu

erwarten, kommt eine erfrischende Vielzahl unterschiedlicher Sicht- und Herangehensweisen zur Komplexität des Themas zur Geltung. Insgesamt weist die vorliegende Monographie „Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease“ zweifelsfrei Alleinstellungs-merkmale auf und wirft ein profundes Schlaglicht auf die Komplexität der TNF-Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowohl von Forschungs- als auch klinischer Seite. Mithin sei es einer breiten Leserschaft von klinischen Spezialisten und/oder Forschenden empfohlen, die sich schwerpunktmäßig in diesem Gebiet bewegen.

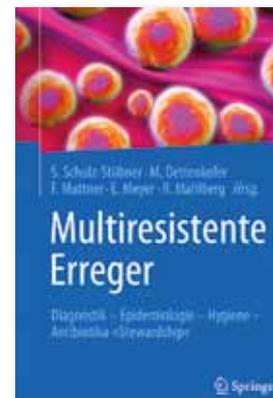
Dr. Vincent Zimmer,  
Homburg

### **Multiresistente Erreger Diagnostik – Epidemiologie – Hygiene – Antibiotika-„Stewardship“**

Von Sebastian Schulz-Stübner, Markus Dettenkofer, Frauke Mattner, Elisabeth Meyer und Rolf Mahlberg (Hrsg.). Springer-Verlag, Berlin, 2016. 104 Seiten, 15 Farbabbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 39,99 Euro. ISBN 978-3-662-48 068-7.

Multi- und Polyresistenz von bakteriellen Erregern gegen antibakterielle Wirkstoffe sind gegenwärtig nicht nur Problem und Herausforderung in der Medizin, sondern auch bedeutsamer Diskussionspunkt in Politik und Gesellschaft. Das Buch „Multiresistente Erreger“ aus dem Springer-Verlag und herausgegeben von S. Schulz-Stübner, M. Dettenkofer, S. Mattner, E. Meyer und R. Mahlberg versucht, zu diesem Thema sachliche und belegbare Informationen zu den Bereichen der Mikrobiologie, Epidemiologie, Krankenhaushygiene und Prävention zu vermitteln. Das Buch gliedert sich in sieben unterschiedliche Kapitel, beginnend mit der geschichtlichen Entwicklung der Resistenzproblematik, über Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Infektionen, Vancomycin-resistente Enterokokken, multiresistente gramnegative

Erreger, Tuberkulose, Prävention der Resistenzentwicklung bis hin zu psychologischen Aspekten im Umgang mit multiresistenten Erregern. Die Therapie derartiger problematischer Infektionen wird in einem separaten Werk in Form eines Kitteltaschenbuchs erscheinen. In den einzelnen Kapiteln bemühen sich die Autoren um eine evidenzbasierte Darstellung bezüglich der epidemiologischen Daten, der Risikofaktoren und der Präventionsmaßnahmen der einzelnen resistenten Bakterienspezies. Dankenswerterweise werden auch unterschiedliche Studienergebnisse und Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen dargestellt sowie offene, der Klärung bedürftige Fragestellungen genannt. In Kapitel 7 werden die psychologischen Aspekte des Umgangs mit multiresistenten Erregern aus unterschiedlicher Sicht dargestellt: aus der Perspektive der Patienten, der Angehörigen, des medizinischen Personals und der Öffentlichkeit. Hierbei sind die Informationen beziehungsweise Merkbilder so ausführlich, dass sie von Laien kaum komplett gelesen werden dürften. Weiter ist anzumerken, dass in den Texten viele Anglizismen verwandt wurden (z. B. Setting, Antibiotic



Stewardship etc.) und auch manche Abbildungen (z. B. Abbildung 3, 1) wegen der Schwarz-Weiß-Darstellung schwierig zu interpretieren sind. Möglicherweise wäre ein Kapitel mit dem klinischen Umgang von Patienten mit Infektionen durch multiresistente Erreger informativer gewesen. Insgesamt kann das Buch sowohl medizinischen Fachkreisen wie auch interessierten Patienten empfohlen werden, da es sich um eine sehr ausgewogene und sachliche Darstellung der Hintergründe und der Lösungsmöglichkeiten für dieses beträchtliche medizinische Problem handelt.

Prof. Dr. med. Hartmut Lode,  
Berlin

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Gel mit Birkenrindenextrakt** (Epi-salvan, Birken AG) für die lokale Behandlung oberflächlicher Wunden (siehe Notizen Nr. 1/2016)

Zulassungsempfehlung für **Elotuzumab** (Empliciti, BMS): Der monoklonale Antikörper soll in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom zugelassen werden. Die Wirkung beruht auf einer Aktivierung des körpereigenen Immunsystems gegen Myelomzellen. Die Zulassungsempfehlung wurde in einem beschleunigten Verfahren erteilt. Die FDA hat Elotuzumab Ende November 2015 für diese Indikation ebenfalls beschleunigt zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 29.1.2016

Zulassungsempfehlung für **Faktor-X-Konzentrat** (Coagadex, Bio Products Laboratory): Der humane Gerinnungsfaktor wurde als Orphan-Drug zugelassen bei vererbtem Faktor-X-Defekt zur Behandlung und Prävention von Blutungen im Rahmen von operativen Eingriffen. Dies ist die erste spezifische Gerinnungsfaktor-Ersatztherapie bei Patienten mit dieser seltenen angeborenen Blutgerinnungsstörung. Die FDA hat im Oktober 2015 die Zulassung erteilt.

Mitteilung der EMA vom 29.1.2016

Zulassungsempfehlung für **Selexipag** (Uptravi, Actelion): Der orale Prostacyclin-IP-Rezeptor-Agonist soll als Orphan-Drug zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie mit Funktionsklasse II/III nach WHO für die langfristige Behandlung zugelassen werden – entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, die nicht ausreichend mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor kontrolliert werden können, oder als Monotherapie bei Patienten, für die diese Therapien nicht geeignet sind. Die Wirkung beruht auf einer Erweiterung der Lungenarterien und auf antiproliferativen und antifibrotischen Effekten. Jeder Patient sollte zur höchsten tolerierten Dosis individuell auftitriert werden von anfänglich

200 µg zweimal täglich bis zu maximal 1600 µg zweimal täglich (siehe auch Zulassung durch die FDA).

Mitteilung der EMA vom 29.1.2016

Zulassungserweiterung für **Eltrombopag** (Revolade, Novartis) *empfohlen*: Das Antihämorrhagikum kann zukünftig auch bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit Immunthrombozytopenie (refraktär gegenüber anderen Behandlungen) angewendet werden; bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 29.1.2016

Zulassungserweiterung für **Lenalidomid** (Revlimid, Celgene) *empfohlen*: Der Immunmodulator soll zukünftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom eingesetzt werden. In den USA besteht seit 2013 die Zulassung für diese Indikation. In Europa wurde Lenalidomid bisher zur Therapie des multiplen Myeloms oder von myelodysplastischen Syndromen verwendet.

Mitteilung der EMA vom 29.1.2016

## Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für die Fixkombination von **Elbasvir und Grazoprevir** (Zepatier, Merck): Die Virustatika-Kombination mit dem NS5A-Hemmer Elbasvir (50 mg) und dem NS3/4A-Protease-Inhibitor Grazoprevir (100 mg) wurde mit oder ohne Ribavirin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen vom Genotyp 1 und 4 zugelassen. Die Kombination wird einmal täglich als Tablette eingenommen.

Mitteilung der FDA vom 28.1.2016

Zulassung für **Eribulin mesylat** (Halaven, Eisai): Das Chemotherapeutikum wurde zur Behandlung des Liposarkoms (Weichteilsarkom), das metastasiert ist oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann, zugelassen. Diese Behandlung ist für Patienten indiziert, die eine vorherige Anthracyclin-haltige Chemotherapie erhalten haben. In Europa ist die Substanz bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.1.2016

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

### EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

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

### FDA [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

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

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

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

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

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

Zulassung für **Lesinurad** (Zurampic, AstraZeneca): Das Arzneimittel wurde für die Behandlung einer Hyperurikämie bei Gicht in Kombination mit einem Xanthinoxidasehemmer zugelassen. Die Wirkung beruht auf einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung über die Nieren.

Mitteilung der FDA vom 22.12.2015

Zulassung für **Selexipag** (Uptravi, Actelion): Der orale IP-Prostacyclin-Rezeptor-Agonist wurde zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie zugelassen (siehe auch Zulassungsempfehlung in Europa).

Mitteilung der FDA vom 22.12.2015

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Erlotinib** (Tarceva, Roche) wegen Anwendungseinschränkung der First-Line-Erhaltungstherapie: Erlotinib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mu-

tationen, zur Erhaltungsbehandlung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, wenn mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. In Kombination mit Gemcitabin ist Erlotinib indiziert zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie IUNO: Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren *keine aktivierende EGFR-Mutation* aufweisen, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Erhaltungstherapie mit Erlotinib nach vier Zyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie nicht mehr positiv bewertet. Die Anwendung der First-Line-Erhaltungstherapie ist deshalb jetzt beschränkt auf Patienten mit unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie, deren Tumoren *eine aktivierende EGFR-Mutation* aufweisen.

Die Fachinformation wurde aktualisiert: Erlotinib ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC *mit aktivierenden EGFR-Mutationen* und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 3–2016 vom 15.1.2016

Rote-Hand-Brief zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) wegen Risiken der immun-suppressiven Effekte: Bei Patienten unter Therapie mit Fingolimod wurden unerwünschte Ereignisse berichtet wie Basalzellkarzinom, progressive mul-

tifokale Leukenzephalopathie (PML), Lymphome sowie weitere Infektionen mit opportunistischen Erregern, einschließlich Infektionen des zentralen Nervensystems. Bei der Anwendung von Fingolimod sind daher die folgenden Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

- **Basalzellkarzinom:** Medizinische Beurteilung der Haut vor und während der Therapie wird empfohlen.

- **Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML):** Ärzte, Patienten und Pflegepersonal sollten bezüglich dieses Risikos aufmerksam sein. Vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung sollte eine Basis-MRT-Aufnahme als Referenz vorliegen. Bei MRT-Routineuntersuchungen sollten Ärzte besonderes Augenmerk auf PML-verdächtige Läsionen legen. Falls eine PML vermutet wird, sollte sofort eine MRT-Untersuchung durchgeführt und die Behandlung mit Fingolimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde.

- **Weitere Infektionen mit opportunistischen Erregern, einschließlich Infektionen des zentralen Nervensystems:** Der Behandlungsbeginn sollte bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion bis zu deren Abklingen verschoben werden. Bei schwerwiegenden Infektionen unter Behandlung sollte ein Absetzen in Betracht gezogen werden und vor Wiederaufnahme Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig abgewogen werden.

Eine *fortwährende Überwachung des großen Blutbilds* ist gemäß den Vorgaben in der Fachinformation erforderlich.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 4–2016 vom 20.1.2016

Rote-Hand-Brief zu **Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir** (Viekirax, Abbvie)

wegen neuen Sicherheitsinformationen bezüglich der Leberfunktion: Nach Markteinführung wurden 26 Fälle von Leberdekomensation und Leberversagen nach Therapie mit der Kombination gemeldet, einschließlich zehn Fällen von Lebertransplantation oder Tod. Die meisten Patienten wiesen vor Therapiebeginn Anzeichen einer fortgeschrittenen oder dekompensierten Zirrhose auf. Die Virustatika-Kombination mit oder ohne Dasabuvir wird nicht empfohlen für Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Grad B) und bleibt kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Grad C). Patienten mit Zirrhose sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome einer Leberdekomensation überwacht werden. Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen, die das Präparat bereits mit oder ohne Dasabuvir erhalten, können nach Abwägung von Nutzen und Risiken ggf. weiterbehandelt werden, müssen jedoch hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptomen einer Leberdekomensation überwacht werden. Bei klinisch relevanten Anzeichen einer Leberdekomensation sollte die Behandlung abgebrochen werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, auf Anzeichen einer Leberentzündung, eines Leberversagens oder einer Leberdekomensation zu achten und ggf. unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Die Fach- und Gebrauchsinformationen werden aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 2–2016 vom 4.1.2016

Bettina Christine Martini,  
Legau