

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:

H. C. Diener

R. Gugler

F. Lammert

E. Mutschler

A. Schmidtke

C. Unger

Psoriasis-Arthritis: Übersicht Arzneimitteltherapie



Entzündliche Dermatosen: Biologika-Therapie

Migräneprophylaxe: CGRP-Antikörper

Multiple Sklerose: Daclizumab HYP

Plaque-Psoriasis: Subkutanes Methotrexat

Kardiovaskuläre Ereignisse: Evolocumab

Rheumatoide Arthritis: Sirukumab

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 243 Stephan Grabbe, Sebastian Zimmer und Petra Staubach, Mainz
Einsatz von Biologika
Psoriasis und andere entzündliche Hauterkrankungen

Übersicht

- 244 Matthias Augustin und Marc Alexander Radtke, Hamburg
Arzneimitteltherapie der Psoriasis-Arthritis
- 259 **Zertifizierte Fortbildung**
- 261 Petra Staubach und Sebastian Zimmer, Mainz
Entzündliche Dermatosen
Biologika-Therapie
- 272 Karl Messlinger, Erlangen, Dagny Holle-Lee und Hans-Christoph Diener, Essen
Bedeutung des Neuropeptids CGRP bei primären Kopfschmerzen
CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe



Arzneimittel in der Diskussion

- 282 Simone Reisdorf, Erfurt
Daclizumab HYP
Humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose
- 287 Volker Limmroth, Köln
Daclizumab in der Therapie der multiplen Sklerose
Aus Expertensicht



Klinische Studie

- 289 **Plaque-Psoriasis**
Subkutanes Methotrexat verspricht Behandlungserfolge

Referiert & Kommentiert

- 292 **Aus Forschung und Entwicklung**
- 293 **Therapiehinweise**
- 300 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Rezensionen

- 258 **Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne:**
Ursachen beseitigen, gezielt vorbeugen, Strategien zur Selbsthilfe
- 288 **Kopfschmerzen:**
Pathophysiologie - Klinik - Diagnostik - Therapie

Notizen

- 301 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden
- 304 **Pressekonferenzen**
- 306 Impressum

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 133 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Einsatz von Biologika

Psoriasis und andere entzündliche Hauterkrankungen

Stephan Grabbe, Sebastian Zimmer und Petra Staubach, Mainz

Das Fach der Dermatologie ist im Wandel. Systemtherapien haben in den letzten Jahren die Verordnungspraxis geändert. Die Welt der therapeutischen Möglichkeiten in der Dermatologie hat sich dabei im Bereich der Onkologie, aber auch besonders bei entzündlichen Dermatosen, seit Beginn des neuen Jahrtausends erweitert. Immer mehr entzündliche Hauterkrankungen werden in ihrer Pathophysiologie immer präziser verstanden und können somit auch immer effektiver behandelt werden. Zu den häufigsten entzündlichen Dermatosen in Europa zählen Psoriasis vulgaris, Urtikaria und das atopische Ekzem. Alleine in Deutschland sind mehr als 6 Millionen Patienten betroffen. Eine weitere entzündliche Dermato­se, deren Inzidenz lange Jahre unterschätzt wurde, ist durch ein besseres Verständnis des Pathomechanismus und neue Therapieoptionen auch interdisziplinär in den Vordergrund gerückt: Hidradenitis suppurativa (auch als Akne inversa bezeichnet).

Während früher die dermatologische Therapie von entzündlichen Hauterkrankungen durch Externa dominiert war, spielen heute Systemtherapeutika, insbesondere Antikörper-basierte sogenannte Biologika, eine immer größere Rolle. Neue Erkenntnisse zum Pathomechanismus der Erkrankungen unterstreichen die Notwendigkeit der zielgerichteten therapeutischen Möglichkeiten. Die Psoriasis war hier der Vorreiter. Sie gehört seit 2016 (neben anderen Systemerkrankungen wie Diabetes) zu den „Top 10“ der

schweren nichtinfektiösen Erkrankungen, die für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) von besonderem Interesse sind.

Eine frühzeitige Systemtherapie, die selektiv dort ansetzt, wo pathophysiologische Mechanismen wirksam werden, kann Behandlungen von bisher nicht erreichter Wirksamkeit und besserem Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis ermöglichen. Auch Komorbiditäten wie Arthritis können mitbehandelt werden. Studienergebnisse, die die Langzeiteffekte der Biologika auch auf Folgeerkrankungen der Psoriasis (z. B. metabolisches Syndrom) zeigen, werden in den nächsten Jahren erwartet und damit auch die Entscheidung, welches Biologikum zu wählen ist, beeinflussen.

Als positiver Nebeneffekt dieser neuen Therapieoptionen entwickelte sich eine intensivere Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachdisziplinen. Zum einen gibt es Überlappungen in der Anwendung: Zum Beispiel werden TNF-Blocker oder Anti-IL-12 und -23 nicht nur in der Psoriasis und Psoriasis-Arthritis eingesetzt, sondern auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Zum anderen werden diese Erkrankungen auch als Komorbidität gesehen. Daraus entwickeln sich interdisziplinäre Arbeitsgruppen, die sowohl im klinischen als auch grundlagenwissenschaftlichen Bereich enger zusammenrücken. Das macht die Arbeit für die Behandler und Forscher interessanter und lässt uns alle schneller vorankommen.

In eigener Sache

Wir verabschieden uns von unserem bisherigen Herausgeber *Professor Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg*. Die Redaktion dankt für die angenehme und anregende Zusammenarbeit. Professor Laufs war seit Anfang 2015 im Herausgeber-Team der *Arzneimitteltherapie*. Für seine neue Position als Direktor der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig wünschen wir ihm viel Erfolg.



Arzneimitteltherapie der Psoriasis-Arthritis

Matthias Augustin und Marc Alexander Radtke, Hamburg

Die Behandlung der Psoriasis-Arthritis (PsA) orientiert sich an den Empfehlungen der Fachgesellschaften „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) und „European League Against Rheumatism“ (EULAR). Radiologische Progression und Entzündung sollen möglichst reduziert werden, damit eine Remission erreicht werden kann. Für die Auswahl der Therapie muss die Lebensqualität und Komorbidität der Patienten berücksichtigt werden. Initial werden NSAR und Glucocorticoide eingesetzt. Eine starke Beteiligung der Gelenke spricht für den frühen Einsatz von DMARD (z. B. Methotrexat), auch wenn die meisten Daten aus Untersuchungen zur rheumatoiden Arthritis stammen. Je nach prädominierender Beteiligung (peripher, axial, Daktylitis, Enthesitis, Haut, Nägel) unterscheidet sich die Therapie. Für TNF- α -Hemmer liegt insgesamt die höchste Evidenz vor.

Arzneimitteltherapie 2017;35:244–57.

Unter Psoriasis-Arthritis (PsA) versteht man chronisch-entzündliche, zumeist schubweise verlaufende, seronegative Oligo- bzw. Polyarthritiden, die in die Gruppe der Spondyloarthropathien subsummiert werden [52]. Neben der Haut- (Psoriasis) und Gelenkmanifestation können die entzündlichen Veränderungen den gelenknahen Ansatz von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln betreffen; ebenso den Knochen und periostale Strukturen [61]. Entzündungszellen und die von diesen sezernierten Mediatoren spielen auf pathogenetischer sowie immunologischer Ebene eine bedeutende Rolle in der Induktion und Unterhaltung des Entzündungsprozesses und sind Zielstruktur innovativer therapeutischer Strategien [37].

Durch die zunehmende Interdisziplinarität zwischen Dermatologen und Rheumatologen konnte für die Versorgungsnotwendigkeit dieser Erkrankung ein zunehmendes Bewusstsein generiert werden [38]. Eine um Jahre, in Einzelfällen sogar schon um wenige Monate protrahierte Diagnostik kann bedeutende Auswirkungen auf den weiteren klinischen Verlauf der Erkrankung und eine fakultative radiologische Progression zur Folge haben [25, 62]. Medikamentöse Therapiestrategien, basierend auf konkreten Behandlungsempfehlungen und -pfaden, können sowohl klinischen Symptomen als auch der radiologischen Progression wirksam begegnen und den Funktionserhalt der Gelenke fördern, auch wenn die Evidenz durch eine fundierte Studienlage für zahlreiche eingesetzte Systemtherapeutika in der PsA noch unvollständig ist.

Pathologie und Diagnose

Zur Diagnose einer PsA ist das Vorliegen von Hautsymptomen nicht zwingend erforderlich. Die Erkrankung kann einen sehr heterogenen Verlauf nehmen und bei einem Teil der Betroffenen schubweise verlaufen.

Die Hautmanifestationen können vor oder nach den Gelenkentzündungen auftreten.

Sehr häufig zeigen PsA-Patienten zunächst Symptome einer Hautmanifestation (Psoriasis). Bei 20 bis 30 % der Psoriasis-Patienten entwickelt sich im weiteren Krankheitsverlauf eine Entzündung der Gelenke oder gelenknaher Strukturen, wodurch die Erkrankung als PsA klassifiziert wird [50, 52]. Bei 10 bis 15 % dieser PsA-Patienten zeigen sich zunächst Symptome an den Gelenken und die Hautmanifestation tritt erst im weiteren Krankheitsverlauf auf. Bei jeweils 10 % der Patienten treten Haut- und Gelenksymptome zeitgleich auf oder geht die Gelenkmanifestation dem Auftreten von Hautveränderungen voraus [27]. Gerade letztere Fälle sind

Prof. Dr. med. Matthias Augustin, Priv.-Doz. Dr. med. Marc Alexander Radtke, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen – IVDP, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, E-Mail: m.augustin@uke.de

eine diagnostische Herausforderung und erfordern eine interdisziplinäre Herangehensweise in Diagnostik und Therapie [49].

Häufig, jedoch nicht regelhaft, sind der Befall von Weichgeweben sowie der Befall im Strahl (Daktylitis) [46] und die Entzündung von Sehnenansätzen (Enthesitis). Nicht selten führt die PsA im Rahmen eines chronisch destruierenden Verlaufes zu ossären Umbauvorgängen, was bei Fortschreiten auch als radiologische Progression bezeichnet wird [59]. Bei ihrer Entstehung spielen sowohl genetische als auch Umwelt- bzw. Realisationsfaktoren eine bedeutende Rolle. In der Zusammenschau aller Studien zeigen bis zu 40 % der Patienten mit leichter Psoriasis und 50 bis 70 % mit schweren Formen Nagelveränderungen (Onychodystrophien, Ölflecken, Tüpfelnägel, Onycholysen) [8, 35, 48]. Bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden PsA wurde in bis zu 80 % der Fälle eine Nagelbeteiligung beobachtet, die sich nicht zuletzt in einer anatomisch funktionellen Einheit von Nagel und Sehnenapparat begründet [20, 54].

Der Beginn einer PsA kann grundsätzlich in jedem Alter erfolgen. Die Erkrankung manifestiert sich häufig zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Die Veränderungen der Gelenke werden vom Patienten häufig in Form von Schwellung, Druckempfindlichkeit, Schmerzen oder

Morgensteifigkeit wahrgenommen [63]. Die Symptome können sowohl bei Belastung als auch in Ruhe auftreten. Die PsA manifestiert sich in der Anfangsphase der Entzündung häufig zunächst als milde oligoartikuläre Entzündung, wobei die Zahl der betroffenen Gelenke mit der Zeit zunimmt. Bei etwa 20 % besteht eine schwerwiegende Erkrankung mit polyartikulärer Gelenkbeteiligung. Folgen einer chronischen Entzündung sind bei fehlender Therapie die Zerstörung der Gelenke und eine damit einhergehende Funktionseinschränkung sowie Bewegungsschmerzen [51]. Prospektive Querschnittsstudien konnten zeigen, dass Patienten mit PsA insbesondere bei schweren Verlaufsformen ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine gesteigerte kardiovaskuläre Mortalität aufweisen [5, 26]. Der multisymptomatische Charakter der Erkrankung mit den unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen erschwert eine eindeutige Klassifikation nach Schweregraden [44]. Die derzeitigen Empfehlungen der GRAPPA [16] schlagen zunächst eine Einteilung der Krankheitsstadien in mild, mittelschwer und schwer vor (Tab. 1). Diese Einteilung bezieht sich auf den Schweregrad der einzelnen Symptome und nicht auf die Erkrankung im Gesamtkontext.

Tab. 1. Einteilung der Schweregrade bei PsA (modifiziert nach der GRAPPA-Empfehlung) [16]

Symptom	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Periphere Arthritis	■ < 5 betroffene Gelenke ■ Gelenkerosion röntgenologisch nicht sichtbar ■ Kein Verlust der körperlichen Funktionen ■ Minimaler Einfluss auf die Lebensqualität ■ Patienteneinschätzung: leichte Erkrankung	■ ≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) ■ Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar ■ Mittelschwerer Verlust der körperlichen Funktionen ■ Mittelschwerer Einfluss auf die Lebensqualität ■ Patienteneinschätzung: mittelschwere Erkrankung	■ ≥ 5 betroffene Gelenke (geschwollen oder druckempfindlich) ■ Schwere Gelenkerosion röntgenologisch sichtbar ■ Schwerer Verlust der körperlichen Funktionen ■ Starker Einfluss auf die Lebensqualität ■ Patienteneinschätzung: schwere Erkrankung
Hautbeteiligung	■ BSA < 5 %, PASI < 5, asymptomatisch	■ DLQI, PASI > 10, kein Ansprechen auf topische Therapie	■ BSA > 10 %, DLQI > 10, PASI > 10
Axiale Beteiligung	■ Leichter Schmerz ■ Kein Verlust der Funktionen	■ Verlust der körperlichen Funktion oder BASDAI > 4	■ Unzureichendes Therapie-Ansprechen
Enthesitis	■ 1 bis 2 betroffene Stellen ■ Kein Verlust der Funktionen	■ 1 bis 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen	■ > 2 betroffene Stellen oder Verlust der Funktionen oder unzureichendes Therapie-Ansprechen bei der Behandlung einer leichten bis mittelschweren Enthesitis
Daktylitis	■ Keine oder nur leichte Schmerzen ■ Normale Funktion	■ Erosive Erkrankung oder Verlust der Funktionen	■ Unzureichendes Therapie-Ansprechen

BSA: Body surface area; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; DLQI: Dermatology life quality index; GRAPPA: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; PASI: Psoriasis area and severity index

Die Schweregradeinteilung dient dem Behandler als Orientierung und ist kein Prädiktor für die Durchführung einer bestimmten Therapiemaßnahme. Diese werden patientenindividuell auf den Schweregrad der jeweiligen Symptome vom behandelnden Arzt abgestimmt [53]. Eine aktive PsA wird nach den EULAR-Empfehlungen definiert durch Vorhandensein eines oder mehrerer druckempfindlicher und entzündeter Gelenke und/oder druckempfindlicher Enthesitis und/oder daktylitischer Finger und/oder entzündlichem Rückenschmerz [23].

Therapie der Psoriasis-Arthritis

Die Therapieplanung der PsA, die im Idealfall eine interdisziplinäre Aufgabe zwischen Rheumatologen und Dermatologen darstellt, erfordert zunächst die präzise Untersuchung und Diagnosestellung, da unterschiedliche PsA-Formen in eine differenzierte Therapieplanung Eingang finden und der Therapieverlauf sowohl vom klinischen Bild als auch vom radiologischen Verlauf (radiologische Progression) abhängen [18]. Von Bedeutung sind hier ein fakultativer axialer Befall (Wirbelsäule) oder aber das Vorliegen einer Daktylitis oder Enthesitis, die in den Behandlungsempfehlungen der internationalen Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften einen unterschiedlichen Therapiealgorithmus zur Folge haben. In Deutschland existieren derzeit keine Leitlinien oder Empfehlungen zur Therapie der PsA. Die Therapie wird in besonderer Weise durch die Empfehlungen der

GRAPPA [16] und der EULAR [24] geprägt und umfasst ein heterogenes Spektrum antientzündlicher und immunmodulierender Arzneistoffe, die je nach Schweregrad sowie Manifestationsform der PsA zum Einsatz kommen [15]. Die Linderung der entzündlichen Aktivität, eine Verminderung der radiologischen Progression und der Erhalt der langfristigen Gelenkfunktion sind Therapieziele [22]. Ferner gilt es zu jedem Zeitpunkt die Lebensqualität der Patienten, die kumulative Belastung sowie das Vorhandensein weiterer Komorbidität zu berücksichtigen [21]. Das medikamentöse Spektrum weist Wirkstoffe aus unterschiedlichen Gruppen auf (Tab. 2) und beinhaltet NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika), Arzneimittel aus der Gruppe der DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs), Glucocorticoide, Phosphodiesterase-4-Inhibitoren, TNF- α -Antagonisten (TNF = Tumornekrosefaktor), Interleukin-(IL-)12/23-Antagonisten und die Gruppe der IL-17-Antagonisten.

Therapiealgorithmen und Empfehlungen

Die Evidenz zur Therapie der PsA aus randomisierten klinischen Studien ist insgesamt unzureichend und eine ganze Reihe an Erkenntnissen und Empfehlung basiert auf Daten und Erfahrungen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Seit 2008 beschäftigt sich eine Gruppe europäischer Rheumatologen mit der „zielgenauen Behandlung“ (Treat to Target) der rheumatoiden Arthritis. Das Behandlungsziel ist eine klinische Remission oder zumindest eine

Tab. 2. Wirkstoffe, empfohlene Dosierung und Applikationsart

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)		
Acetylsalicylsäure [10]	■ 1–2 Tbl. pro Dosis (500 mg pro Tbl.) ■ Mindestabstand zwischen Dosen: 4 h ■ Maximale Tagesdosis 6 Tbl. ■ Orale Einnahme	Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber
Arylpropionsäurederivate (z.B. Ibuprofen) [2]	■ 1200–2400 mg/Tag ■ Maximale Einzeldosis 800 mg ■ Orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: ■ Akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) ■ Chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) ■ Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen ■ Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen) ■ Entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen ■ Schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Arylessigsäurederivate (z. B. Diclofenac) [28]	■ 50–150 mg/Tag verteilt auf 1–3 Einzelgaben ■ Orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: ■ Akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) ■ Chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) ■ Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen ■ Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen ■ Entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen ■ Schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen
Indolessigsäurederivate (z. B. Indometacin) [3]	■ 50–150 mg/Tag verteilt auf 1–3 Einzelgaben ■ Orale Einnahme	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei: ■ Akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) ■ Chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) ■ Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen ■ Reizzuständen bei Arthrosen und Spondyloarthrosen ■ Entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen ■ Schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen
Anthranilsäurederivate (z. B. Etofenamat) [40]	■ 1 Ampulle à 2 ml (entspricht 1000 mg) einmalig ■ Tief intramuskulär	Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei: ■ Chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthrit) ■ Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen ■ Reizzuständen degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondyloarthrosen) ■ Tendovaginitis, Bursitis ■ Schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen
Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD)		
Methotrexat (MTX) [29]	■ Induktionstherapie: einmalig 7,5 mg/Woche, danach schrittweise Erhöhung um 5–7,5 mg/Woche, maximal mögliche Dosis 30 mg/Woche ■ Langzeittherapie: 7,5–30 mg/Woche in Abhängigkeit von der Wirkung ■ Orale oder subkutane Einnahme	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Sulfasalazin [41]	■ Initiale Titration: tägliche Einnahme mit wöchentlicher Erhöhung der Dosis bis zur optimalen Dosis: 1. Woche: 1 × 500 mg/Tag (abends), 2. Woche: 2 × 500 mg/Tag (morgens und abends), 3. Woche: morgens 1 × 500 mg/Tag, abends 2 × 500 mg/Tag, 4. Woche: 2 × 500 mg/Tag morgens und 2 × 500 mg/Tag abends ■ Danach: max. 2 × 500 mg/Tag morgens und 2 × 500 mg/Tag abends oder individuell optimale Dosis ■ Orale Einnahme	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritis und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab sechs Jahren, die nicht ausreichend auf NSAR angesprochen haben
Leflunomid [55]	■ Aufsattdosis von 100 mg/Tag über 3 Tage ■ Erhaltungsdosis: 20 mg/Tag ■ Orale Einnahme	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum (DMARD) zur Behandlung von Erwachsenen mit: ■ aktiver rheumatoider Arthritis ■ aktiver PsA (Arthritis psoriatica)
Goldverbindungen (z. B. Natrium-aurothiomalat) [60]	■ Zu Beginn 2 Injektionen/Woche: 1.–3. Injektion je 10 mg, 4.–6. Injektion je 20 mg ■ Ab 7. Injektion entweder 2 × 50 mg/Woche oder 1 × 100 mg/Woche, diese Dosierung bis Besserung des Befunds, aber höchstens bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 1600 mg beibehalten. ■ Erhaltungsdosis: beginnend nach Wirkungseintritt 100 mg/Monat (2 Ampullen à 50 mg) oder 50 mg alle 2 Wochen ■ Intramuskulär	Chronische Polyarthritis (rheumatoide Arthritis), Arthritis psoriatica
Glucocorticosteroide		
Glucocorticoide (z. B. Prednison) [4]	■ Niedrige oder sehr niedrige Dosis von 10–40 mg/Tag (0,25–0,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 1,5–7,5 (10) mg/Tag (für die sehr niedrige Dosis gibt es keine gewichtsabhängige Angabe) ■ Orale Einnahme	Angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht angewandt werden können: Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität)
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren		
Apremilast [14]	■ Initiale Titration: 1. Tag: 1 × 10 mg (morgens) 2. Tag: 2 × 10 mg (morgens und abends) 3. Tag: morgens 1 × 10 mg, abends 20 mg, 4. Tag: 2 × 20 mg (morgens und abends), 5. Tag: morgens 1 × 20 mg, abends 1 × 30 mg, 6. Tag: 2 × 30 mg (morgens und abends) ■ Danach: 30 mg 2 × /Tag (morgens und abends) ■ Orale Einnahme	Allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARD) indiziert zur Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
Biologika: TNF-α-Antagonisten		
Etanercept [47]	■ 2 × 25 mg/Woche oder 1 × 50 mg/Woche ■ Subkutan	Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist

Wirkstoffe nach Therapieformen	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung in der PsA
Infliximab [42]	■ Induktions- und Erhaltungstherapie: 5 mg/kg KG (Initial: Infusion in Woche 0, 2 und 6, Erhaltungstherapie: alle 8 Wochen) ■ Intranvenös	Indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Infliximab sollte verabreicht werden ■ in Kombination mit MTX ■ oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber MTX zeigen oder bei denen MTX kontraindiziert ist [57]
Adalimumab [1]	■ 40 mg alle 2 Wochen ■ Subkutan	Indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven PsA bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben
Golimumab [43]	■ 50 mg einmal im Monat, jeweils am selben Tag des Monats ■ Für Patienten mit einem KG > 100 kg, die nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen. ■ Subkutan	Zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden PsA bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist
Certolizumab pegol [64]	■ Initialdosis: 400 mg in Woche 0, 2 und 4 ■ Erhaltungsdosis: 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen nach Bestätigung des klinischen Ansprechens ■ Subkutan	In Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARD ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist, kann Certolizumab pegol als Monotherapie verabreicht werden
Biologika: IL-12/23-Inhibitoren		
Ustekinumab [30]	■ Initialdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) in Woche 0 und 4 ■ Erhaltungsdosis: 45 mg (bei > 100 kg KG: 90 mg) alle 12 Wochen ■ Subkutan	Allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven PsA bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist
Biologika: IL-17A-Inhibitoren		
Secukinumab [45]	■ Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren: 300 mg in Woche 0, 1, 2 und 3 gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsdosis ab Woche 4. ■ Alle anderen Patienten: 150 mg in Woche 0, 1, 2 und 3 gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsdosis ab Woche 4. ■ subkutan	Allein oder in Kombination mit MTX, angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs; IL: Interleukin; MTX: Methotrexat; NSAR: nichtstereoidale Antirheumatika; SpA: Spndyloarthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

niedrige Krankheitsaktivität [58]. Frühzeitiger Therapiebeginn und ein striktes Behandlungsprotokoll mit engmaschigem Monitoring („tight control“) und konsequenter Therapieanpassung, um schnellstmöglich eine Remission zu erreichen, stehen hierbei im Vordergrund. Im Jahr 2015

publizierten Coates et al. [17] eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur PsA, in der diese Behandlungsempfehlung systematisch umgesetzt wurde. An der offenen TICOPA-Studie (Trial comparing tight control of early psoriatic arthritis) wurden in acht rheumatologischen Zen-

tren in England 206 Patienten mit neu diagnostizierter und therapienaiver Psoriasis-Arthritis und einer Krankheitsdauer von weniger als 24 Monaten in zwei Behandlungsarme randomisiert: Entweder sie erhielten eine intensivere Treat-to-Target-Strategie (engmaschige Kontrollen alle vier Wochen und Therapieeskalation bei Nicht-Erreichen der EULAR-Kriterien für eine minimale Krankheitsaktivität) oder eine konventionelle Standardtherapie (12-wöchentliche Kontrollen). Nach 48 Wochen wurde als primärer Studienendpunkt das Erreichen eines ACR20-Ansprechens (Intention-to-treat-Analyse) untersucht (= mind. 20%ige Verbesserung der Symptome). Hierbei zeigte sich, dass in der Treat-to-Target-Gruppe die Patienten signifikant häufiger ein ACR20-Ansprechen erreichten als in der Standardtherapie-Gruppe (Odds-Ratio 1,91; $p=0,039$); bei günstigem Nebenwirkungsprofil. Behandlungsbedürftige unerwünschte Wirkungen traten mit 14 % etwas häufiger in der Treat-to-Target-Gruppe als im Vergleichsarm (6 %) auf.

Es konnte gezeigt werden, dass sich mit engmaschigen Kontrollen (tight control) und einer Treat-to-Target-Strategie ein signifikant besseres Therapieergebnis erreichen lässt, bei nahezu vergleichbarer Verträglichkeit.

Behandlungsempfehlung nach GRAPPA

Das therapeutische Vorgehen bei der PsA wird maßgeblich durch die Empfehlungen der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) [24] und der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA) [16] geprägt. Die GRAPPA-Empfehlungen unterscheiden sich von denen der EULAR durch eine weitere Unterteilung der prädominierenden Manifestation der PsA und wurden seit 2009 mehrmalig aktualisiert. Sie beinhalten in der aktuellen Fassung übergeordnete Therapiealgorithmen und evidenzbasierte Empfehlungen für die Behandlung der unterschiedlichen Manifestationsformen. Ein weiterer bedeutender Unterschied zu den Empfehlungen der EULAR ist, dass neben Rheumatologen auch Dermatologen und Patientenvertreter an der Entwicklung der Empfehlungen beteiligt waren. Im Detail werden alle Manifestationsformen (periphere Arthritis, Spondylitis, Entesitis, Daktylitis, Haut- und Nagelbefall) berücksichtigt. Übergeordnetes Therapieziel ist das Erreichen einer geringen Krankheitsaktivität bzw. die Remission und damit ein Anhalten der radiologischen Progression. Weiterhin finden die Lebensqualität der Patienten, Schmerz, Funktion sowie die Früherkennung assoziierter Begleiterkrankungen (Komorbidität) Berücksichtigung. Ein weiteres übergeordnetes

Behandlungsmerkmal ist die regelmäßige Re-Evaluation des Befundes mit dem Ziel eines „Treat-to-target(T2T)“-Ansatzes.

Die Reduktion der Langzeitbehandlung ist eine individuelle Entscheidung, die Arzt und Patienten im Konsens treffen sollten. Das Risiko von Schüben und das Aufflammen extraartikulärer Krankheitsmanifestationen muss gegenüber den Vorteilen der Medikamentenreduktion abgewogen werden [57]. Die anhaltende medikamentenfreie Krankheitsremission ist bei sorgfältig für eine Biologika-Behandlung selektierten SpA-(Spondyloarthritis-) und PsA-Patienten zu selten, als dass ein späterer freiwilliger Behandlungsstopp – zumindest nicht ohne vorherige vorsichtige Dosisreduktion – empfohlen werden kann.

Abbildung 1 erläutert die spezifische GRAPPA-Empfehlung [16] unter Berücksichtigung der Manifestationsform der PsA. Da bei einer bedeutenden Zahl von Patienten mehrere Manifestationsformen gleichzeitig vorliegen können, sollte die Wahl des Therapieprinzips sich im günstigsten Fall daran orientieren, ob nach Möglichkeit alle vorliegenden Manifestationsformen abgedeckt sind oder ob eine Manifestationsform vorliegt, die den alternativlosen direkten Einsatz von Biologika notwendig macht.

Die höchste Evidenz liegt für die Wirkstoffgruppe der TNF- α -Antagonisten vor. Für die empfohlenen DMARD (als krankheitsmodifizierende Therapien) gibt es teilweise nur sehr wenige Studiendaten in der Indikation der PsA. Bedingt empfohlen werden NSAR, orale und i. a. Glucocorticoide. Hier ist insbesondere vor dem Hintergrund der zu meist gleichzeitig bestehenden Psoriasis die Indikation sehr eng zu stellen. Weder für den IL-12/23-Antagonisten Ustekinumab noch für den IL-17A-Antagonisten Secukinumab liegt eine ausreichende Evidenz vor.

Periphere Arthritis. Bei peripherer Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf DMARD gibt es eine starke Empfehlung für TNF- α -Inhibitoren, Ustekinumab und Apremilast. Bedingt empfohlen werden NSAR, orale und i. a. Glucocorticoide sowie IL-17-Inhibitoren. Bei Patienten mit peripherer Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf Biologika erhielt nur der Wechsel auf TNF- α -Inhibitoren eine starke Empfehlung; NSAR, orale und i. a. Glucocorticoide, IL-12/23- und IL-17-Inhibitoren sowie PDE-4-Inhibitoren erhielten eine bedingte Empfehlung.

Axiale Beteiligung. Liegt als Hauptmanifestation eine axiale Beteiligung vor, existiert für die initiale Therapie mit NSAR, Physiotherapie und TNF- α -Antagonisten eine starke Empfehlung. Eine bedingte Empfehlung erhielten IL-17A-Antagonisten, Injektionen mit Glucocorticoiden und Bisphosphonaten sowie IL-12/23-Inhibitoren. Bei einer vorwiegend axialen Erkrankung erhielten für die initiale Therapie NSAR, Physiotherapie, Analgetika und TNF- α -Inhibitoren eine starke Empfehlung; IL-17-Inhibitoren,

Beurteilung von Aktivität, Beeinträchtigung und prognostischen Faktoren

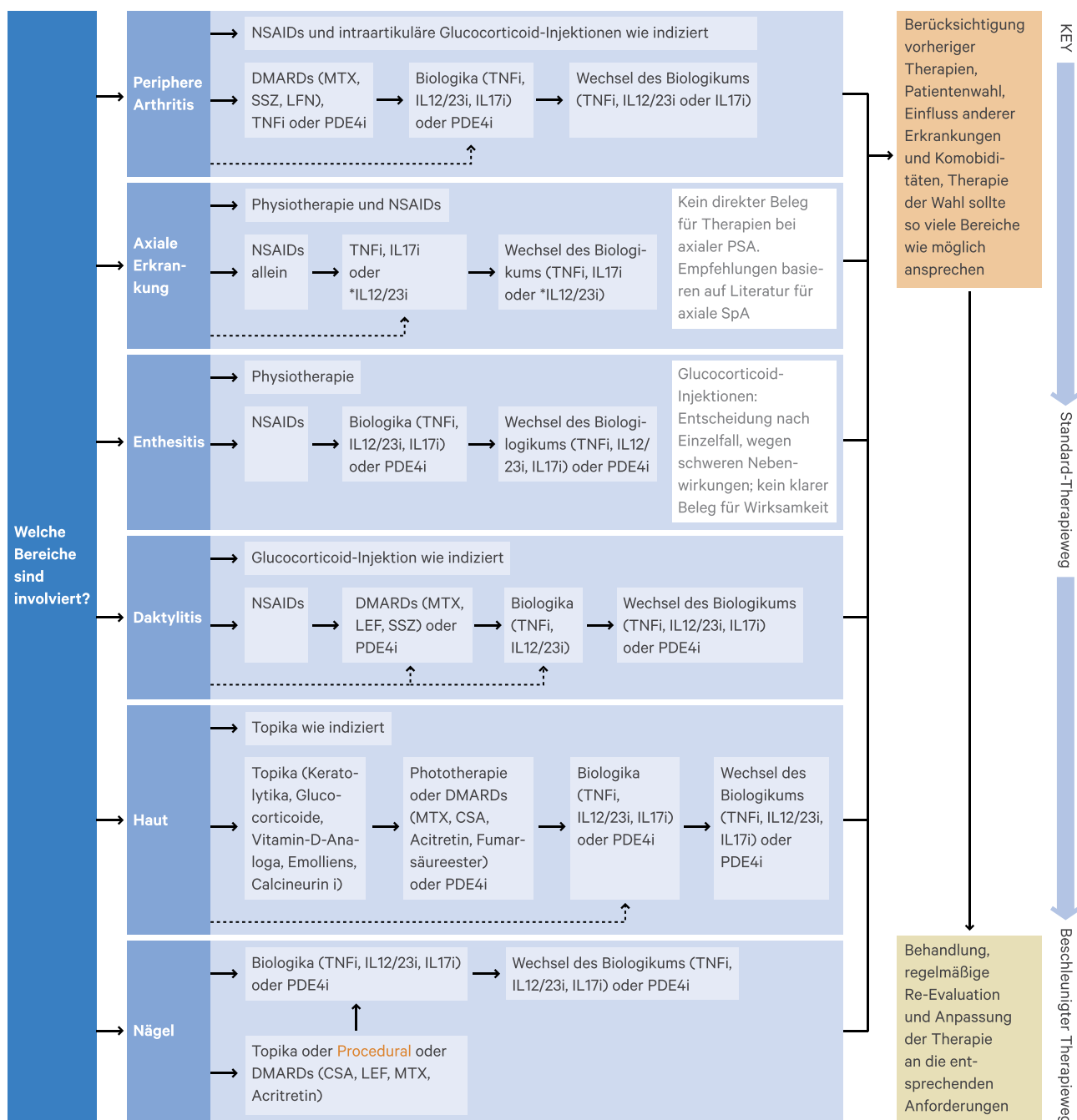


Abb. 1. Behandlungsempfehlungen nach GRAPPA [16]

CSA: Ciclosporin; DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs; IA: intraartikulär; IL-12/23i: Interleukin-12/23-Inhibitor; LEF: Leflunomid; MTX: Methotrexat; NSAIDs: nichtsteroidale Antiphlogistika; PDE4i: Phosphodiesterase-4-Inhibitor (Apremilast); SpA: Spondyloarthritis; SSZ: Sulfasalazin; TNFi: Tumornekrosefaktor-Inhibitor

SIG-Injektionen (SIG: Sacro-Iliacal-Gelenk) mit Glucocorticoiden und Bisphosphonate sowie – weniger stark – IL-12/23-Inhibitoren erhielten eine bedingte Empfehlung. Für DMARD liegt keine ausreichende Evidenz vor. Nach inadäquatem Ansprechen auf Biologika werden NSAR, Physiotherapie und Analgetika stark empfohlen; TNF- α -Inhibitoren, IL-12/23- und IL-17-Inhibitoren bedingt.

Enthesitis. Bei Vorliegen einer Enthesitis gibt es ebenfalls die stärkste Empfehlung für TNF- α -Antagonisten und IL-12/23-Inhibitoren; eine bedingte für NSAR, Physiotherapie, Glucocorticoid-Injektionen, PDE-4-Inhibitoren und Secukinumab. Für den Einsatz von DMARD liegt keine Evidenz vor. Für die Therapie der Daktylitis wird der frühe Einsatz von TNF- α -Antagonisten empfohlen. Eine bedingte Emp-

fehlung liegt für Glucocorticoid-Injektionen, DMARD, IL-12/23-Inhibitoren sowie PDE-4-Inhibitoren vor.

Zwischenfazit

Zusammenfassend sollte der Einsatz von TNF-Blockern als First-Line-Therapie (also ohne vorangegangene DMARD-Therapie) erfolgen, wenn eine aktive Enthesitis oder Daktylitis vorliegt, die unzureichend auf NSAR oder lokale Glucocorticoid-Injektionen angesprochen hat. Der Einsatz von TNF-Blockern als First-Line-Therapie kann weiterhin erfolgen, wenn überwiegend eine axiale Beteiligung und ein unzureichendes Ansprechen auf NSAR vorliegen.

Für jede Therapieform sollten im Vorfeld Therapieziele formuliert werden. Im Hinblick auf die PsA sollten diese in einer Linderung der entzündlichen Aktivität, einer Verminderung der radiologischen Progression sowie dem Erhalt einer langfristigen Gelenkfunktion liegen. In die Therapieplanung sollten das Ausmaß der Gelenk- und Hautsymptome, die subjektive Beeinträchtigung des Patienten, durchgeführte Therapien, Begleiterkrankungen und Komedikationen Eingang finden. Die Therapie der PsA ist

in erheblichem Maße geprägt von den Erkenntnissen aus der rheumatoiden Arthritis. Für die häufig eingesetzten Präparate (z. B. Methotrexat [MTX]) liegen kaum Studien- daten zum Einsatz bei der PsA vor. Für eine große Zahl an

EULAR-Empfehlungen [24] Spezifische Empfehlungen

- Zur Linderung der Symptome können (entzündungshemmende und zugleich schmerzlindernde) NSAR eingesetzt werden (z. B. Ibuprofen, Diclofenac).
- Vor allem wenn viele Gelenke geschwollen sind, sollte schon in frühen Krankheitsstadien der Einsatz eines (synthetischen) DMARD erwogen werden (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin).
- Bei gleichzeitig vorliegenden Hautsymptomen ist ein Medikament zu bevorzugen, das auch diese verbessert.
- Bei Psoriasis-Arthritis können zusätzlich lokale Glucocorticoid-Injektionen in das Gelenk erwogen werden. Bei einer in möglichst niedriger Dosierung durchzuführenden oralen Glucocorticoid-Therapie ist Vorsicht geboten.
- Patienten mit aktiver Erkrankung, die auf mindestens ein synthetisches DMARD wie Methotrexat nicht angesprochen haben, sollten mit einem TNF- α -Hemmer behandelt werden.
- In Betracht gezogen werden kann die Behandlung mit einem TNF- α -Hemmer auch bei Patienten mit Daktylitis (Entzündung aller Strukturen des Fingers, „Wurstfinger“) und/oder Enthesitis (Entzündung an der Übergangsstelle zwischen Sehne und Knochen), wenn sie auf NSAR oder lokale Glucocorticoid-Injektionen nur unzureichend ansprechen.
- In Betracht gezogen werden sollte ein TNF- α -Hemmer bei Patienten mit Beteiligung der Wirbelsäule und unzureichendem Ansprechen auf NSAR.
- Bei Patienten mit sehr starker Krankheitsaktivität kann ein TNF- α -Hemmer in Ausnahmefällen auch sofort eingesetzt werden, ohne zuvor eines der anderen Medikamente auszuprobieren.
- Spricht ein Patient auf einen bestimmten TNF- α -Hemmer nicht an, kann die Umstellung auf einen anderen TNF- α -Hemmer erwogen werden.
- Bei jeder Anpassung der Therapie sollte der Arzt eventuell vorliegende Begleiterkrankungen sowie mögliche Nebenwirkungen der Medikamente berücksichtigen.

EULAR-Empfehlungen [24] Grundprinzipien

- Psoriasis-Arthritis ist eine heterogene und potenziell schwere Erkrankung, die der multidisziplinären Behandlung bedarf.
- Rheumatologe und Patient müssen Entscheidungen gemeinsam treffen.
- Primär sollte sich ein Rheumatologe um die Behandlung der Beschwerden an Muskeln und Gelenken kümmern und bei gleichzeitigem Vorliegen von Hautsymptomen mit einem Dermatologen kooperieren.
- Oberstes Behandlungsziel ist eine möglichst gute Lebensqualität. Dies lässt sich dadurch erreichen, die Symptome zu kontrollieren, Gelenkschäden zu verhindern, die Funktionalität der Gelenke zu erhalten und die Teilhabe der Patienten am sozialen Leben zu ermöglichen. Die entzündlichen Krankheitsprozesse sollten dabei möglichst vollständig zum Stillstand gebracht werden.
- Bei regelmäßigen Kontrollen durch den Rheumatologen muss die Therapie den jeweiligen Bedürfnissen angepasst werden.

Therapieoptionen (z. B. Sulfasalazin) hat sich nur eine geringe Wirksamkeit gezeigt [31]. Für andere Präparate wie Ciclosporin ist eine Wirksamkeit beschrieben, jedoch liegt in Deutschland für die Indikation der PsA keine Zulassung vor.

Ein großer Teil der Patienten mit PsA hat unter einer ausgeprägten Hautbeteiligung im Rahmen der Psoriasis zu leiden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Therapie, die sowohl den Hautbefund als auch die Gelenksymptome lindert. Begleiterkrankungen (Komorbidität) beeinflussen ebenfalls die Therapieentscheidung. Besonders gilt dies bei der Berücksichtigung des möglichen Nebenwirkungsprofils einzelner Medikamente, aber auch wenn die antientzündliche Potenz einiger Wirkstoffe für eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos genutzt werden kann.

Behandlungsempfehlungen nach EULAR [24]

Die GRAPPA- und EULAR-Empfehlungen weisen bedeutende Schnittmengen auf (allgemeine Behandlungsempfehlungen; Stellenwert von DMARD und Biologika). Bei den GRAPPA-Empfehlungen können Biologika und PDE4-Hemmer früher zum Einsatz kommen. Die GRAPPA-Empfehlungen [16] schließen die Behandlung von Haut- und Nagelmanifestationen ein, während die EULAR-Empfehlungen auf den Dermatologen verweisen [24].

Die EULAR-Empfehlungen (Infokästen) wurden 2015 letztmalig überarbeitet und die fünf übergeordneten Prinzipien sowie die zehn spezifischen Empfehlungen beibehalten.

Therapieziel ist und bleibt die Remission oder möglichst minimale Krankheitsaktivität unter kontinuierlichem Monitoring und gegebenenfalls notwendiger Therapieanpassung.

Unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Profiles können zur Linderung muskuloskelettaler Beschwerden zunächst NSAR eingesetzt werden. Liegen bei peripherer Arthritis eine konstante Anzahl schmerzhafter oder geschwollener Gelenke vor oder aber strukturelle oder extraartikuläre Manifestationen, ist der frühzeitige Einsatz konventioneller DMARD in Erwägung zu ziehen mit Präferenz für MTX bei gleichzeitig vorliegender Hautbeteiligung. Begleitend können lokale Glucocorticoid-Injektionen verabreicht werden. Der systemische Einsatz von Glucocorticoiden wird vor dem Hintergrund einer Exazerbation der Psoriasis nach Absetzen der Therapie und dem Nebenwirkungsprofil als kritisch gesehen und in der Dermatologie wenig favorisiert. Bei Patienten mit peripherer Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere systemische

DMARD sollte eine Therapie mit einem biologischen DMARD (bDMARD) in Erwägung gezogen werden. Hier haben sich die TNF- α -Antagonisten aufgrund ihrer hohen Ansprechraten sowohl auf Gelenke als auch Haut bewährt und sollten daher bevorzugt gegeben werden. Ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit DMARD ist hinreichend belegt. Sollte der Einsatz eines TNF- α -Antagonisten kontraindiziert sein, können der IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab oder der mittlerweile zugelassene IL-17-Inhibitor Secukinumab eingesetzt werden. Alternativ kann der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast eingesetzt werden, der sowohl über eine Zulassung für die PsA als auch die Psoriasis verfügt. Liegen als Hauptmanifestation der PsA eine Daktylitis oder eine Enthesitis vor, kann nach erfolglosem Einsatz eines NSAR oder lokaler Glucocorticoid-Injektionen der direkte Einsatz eines Biologikums erfolgen. Insbesondere in der Gruppe der TNF- α -Antagonisten weisen alle Wirkstoffe ein vergleichbares Ansprechen bei vergleichbarem Verträglichkeitsprofil auf. Das gilt auch bei vornehmlich axialer Beteiligung der PsA. Wenn durch ein erstes Biologikum keine ausreichende Entzündungskontrolle zu erreichen ist, kann auch innerhalb der Gruppe auf ein anderes Biologikum gewechselt werden. Daher wurden keine konkreten Empfehlungen für die Reihenfolge der Wirkstoffe ausgesprochen. In dem von der EULAR vorgeschlagenen Therapiealgorithmus wird auch die Option eines Wechsels auf einen PDE-4-Inhibitor eingeräumt. In allen Fällen ist die Kombination mit einem konventionellem synthetischen DMARD möglich. Es ist nach wie vor zu erwarten, dass bei vornehmlicher Gelenkbeteiligung der Einsatz der IL-12/23-Antagonisten sowie des Secukinumab im Therapiealgorithmus zunächst weiter nachrangig erfolgen wird.

Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung besonderer Manifestationen der PsA

Periphere Arthritis

Wenn mehr als fünf Gelenke betroffen sind, liegt definitionsgemäß eine polyartikuläre Verlaufsform vor. Diese betrifft häufig die kleinen Gelenke an Händen und Füßen (DIP = distale Interphalangealgelenke). Es können auch größere Gelenke betroffen sein (Knie, Sprunggelenk). Ist nur ein Kniegelenk oder ein Sprunggelenk betroffen, wird von einer Oligoarthritis gesprochen. Initial wird therapeutisch die Gabe von NSAR oder die intraartikuläre Injektion von Glucocorticoiden empfohlen. Keine der beiden Optionen ist bei zusätzlichem Hautbefall ein umfassender Therapieansatz, aber sie können an den Gelenken zu einer deutlichen Linderung der Beschwerden führen. Bei Vorliegen einer Daktylitis oder Enthesitis, in der NSAR keine

ausreichen Wirkung zeigen, wird der Einsatz von TNF- α -Antagonisten als First-Line-Therapie empfohlen; das gilt auch für die axiale Manifestationsform. Bei allen anderen PsA-Manifestationen sollte bei akutem Verlauf und fehlendem Ansprechen auf NSAR und fehlenden Kontraindikationen frühzeitig der Einsatz von DMARD (Methotrexat, Sulfasalazin und Leflunomid) erfolgen. Sulfasalazin (0,5–3 g/Tag) zeigt in mehreren Untersuchungen eine mäßige Wirksamkeit bei leichteren Formen der PsA, ohne einen wesentlichen Einfluss auf den Hautbefund. Die Wirksamkeit von MTX ist bei rheumatoider Arthritis gut untersucht und die Daten werden häufig von der RA auf die PsA extrapoliert. Allerdings existieren nur wenige Studien für die Behandlung der PsA [34, 56]. Nach Dekaden klinischer Erfahrung wird die Therapie mit MTX als First-Line-Systemtherapie angesehen und es ist von einer Wirksamkeit an der Haut auszugehen. Ein Teil der Evidenz resultiert aus Studien mit TNF- α -Antagonisten [9]. Mit dem Wirkeintritt ist nach 4 bis 12 Wochen zu rechnen mit einem Maximum bis Woche 16. Die Kombination mit Folsäure (5 mg am Folgetag der MTX-Gabe) hat sich etabliert und wurde beibehalten. Leflunomid ist ebenfalls zur Behandlung der PsA zugelassen und durch Evidenz belegt, zeigt aber ähnlich wie Sulfasalazin keine Wirkung an der Haut [11, 32]. Chloroquin, Gold, Azathioprin und Retinoide konnten sich in der Behandlung der PsA nicht etablieren und werden nicht empfohlen. Ciclosporin ist zur Therapie der schweren Psoriasis zugelassen, zeigt hier eine ausreichend gute Wirksamkeit in der Kurzzeitbehandlung, jedoch ist der Wirkstoff nicht ausdrücklich zur Therapie der PsA empfohlen. Zwei Faktoren limitieren den Einsatz der klassischen DMARD: Das relativ hohe *Nebenwirkungspotenzial*, das sowohl in der Kurz- als auch in der Langzeitbehandlung deutlich wird, und die zum Teil vorhandenen *Endorgantoxizität*, die den Einsatz insbesondere bei gleichzeitig bestehender Komorbidität entscheidend einschränkt.

Axiale Arthritis

Für die Behandlung der axialen Arthritis sind zum derzeitigen Stand keine Daten aus RCT verfügbar. Lediglich für die Gruppe der Biologika sind Subgruppenanalysen aus RCT verfügbar, insbesondere zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung des klinischen Befundes unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten mit einer signifikanten Reduktion der radiologischen Progression [7, 12, 33, 36]. Für die Biologika-naive axiale PsA erhielten NSAR, Physiotherapie, Analgetika und TNF- α -Inhibitoren eine starke Empfehlung; IL-17-Inhibitoren, SIG-Injektionen mit Glucocorticoiden, Bisphosphonate sowie – weniger stark – IL-12/23-Inhibitoren erhielten eine bedingte Empfehlung. Liegt ein inadäquates Ansprechen auf Biologika vor, werden NSAR,

Physiotherapie und Analgetika stark empfohlen; der Wechsel auf ein anderes Biologikum nur bedingt [16, 24].

Daktylitis

Eines der charakteristischen klinischen Merkmale der PsA ist weiterhin der Axialbefall eines Grund-, Mittel- und Endgelenks eines Zehs oder eines Fingers, der sogenannte „Befall im Strahl“ [13]. Davon abzugrenzen ist die Daktylitis, bei der es zu einer als „Wurstfinger“ oder „Wurstzehe“ bezeichneten Schwellung kommt [46]. Pathophysiologisch liegt bei der Daktylitis neben einer Synovitis eine Weichteilentzündung der Sehnen und der Sehnenscheiden vor. Bis zu 50 % der PsA-Patienten weisen im Krankheitsverlauf klinische Zeichen einer Daktylitis auf.

Zum Einsatz kommen therapeutisch zunächst NSAID oder lokale Injektionen, die auch in den GRAPPA-Empfehlungen (Tab. 3) Eingang gefunden haben, obwohl es hierzu keine Evidenz gibt. Auch DMARD werden ohne jede Evidenz regelmäßig eingesetzt, wobei sowohl Sulfasalazin als auch Leflunomid nicht effektiv sind. Für TNF- α -Antagonisten hingegen zeigt sich eine signifikante Überlegenheit [39]. Ebenso galt Ustekinumab in Post-hoc-Analysen als wirksam [65].

Enthesitis

Eine Entzündung der Enthesen bezeichnet man als Enthesitis. Als Entese wird im medizinischen Sprachgebrauch der Bereich bezeichnet, in dem Sehnen, Gelenkkapseln oder Bänder in den Knochen einstrahlen. Entesen stellen somit eine Übergangszone von den Kollagenfasern der Sehnen und Bänder zum Knochengewebe dar. Insbesondere bei kräftigen Sehnen findet sich in dieser Zone zwischen den Kollagenfasern häufig Faserknorpel, der bei rein fibrösen Entesen fehlt. Beispiele für faserknorpelhaltige Entesen sind die Ansätze der Sehnen des Quadrizepsmuskels (Oberschenkelstreckseite) und der Achillessehne. Der Faserknorpel sowie auch zwischen die Kollagenfasern der Übergangszone eingelagerte zuckerreiche Eiweiße (sogenannte Proteoglykane) dienen der Abfederung und Verteilung von einwirkenden Kräften und schützen dadurch das Gelenk. Nach derzeitigem Verständnis gehört die Enthesitis zu den klinischen Varianten der Psoriasis-Arthritis. Daneben wird sie als frühe entzündliche Reaktion aufgefasst, die im Verlauf auch anderer Erkrankungen zu Knochenerosionen und Verknöcherungen im Bereich der Entese führen kann. Entesen sind mit propriozeptiven und Schmerzrezeptoren ausgestattet und durch C- und A-delta-Schmerzfasern innerviert. Eine Enthesitis kann sich als Spontanschmerz oder als Druckschmerz der Entese äußern. Es kann eine gelenknahe Schwellung sichtbar sein und eine Bewegungseinschränkung vorliegen. Entesitiden verlaufen häufig aber auch ohne Beschwerden und bleiben vom Patienten unbemerkt. Bei der Psoriasis-

Tab. 3. Therapeutische Wirksamkeit unter Berücksichtigung der Variablen PsA, Psoriasis und Empfehlungen zum Screening vor Therapiebeginn

Spezifische Therapie der PsA: Wirksamkeit in Bezug auf Manifestation nach GRAPPA								Empfohlenes Screening		
Arzneimittel/ Wirkstoff	Wirkansatz	Periphere Arthritis	Axialer Typ	Enthesitis	Daktylitis	Haut	Nägel	Hep.- Serol.	TBC	Rö-Tx
Ciclosporin	Calcineurin-Inhibitor	?	?	?	?	+	+	Nein	Nein	Nein
Leflunomid	Dihydroorotat- Dehydrogenase- Inhibitor	+	0	?	(+)	?	?	Ja	Nein	Nein
Methotrexat	Folsäure-Antagonist	+	0	0	(+)	+	?	Ja	Nein	Ja
Sulfasalazin	Salazosulfapyridin	+	0	?	?	0	0	Nein	Nein	Nein
Apremilast	Phosphodiesterase-4- Inhibitor	+		+	(+)	+	+	Nein	Nein	Nein
Adalimumab	TNF- α -Antagonist	+	+	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja
Certolizumab	TNF- α -Antagonist	+	+	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja
Etanercept	TNF- α -Antagonist	+	+	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja
Infliximab	TNF- α -Antagonist	+	+	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja
Ixekizumab	IL-17A-Inhibitor	?	?	?	?	+	+	Ja	Ja	Ja
Secukinumab	IL-17A-Inhibitor	+	+	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja
Ustekinumab	IL-12/23 Inhibitor	+	(+)	+	+	+	+	Ja	Ja	Ja

IL: Interleukin; PsA: Psoriasis-Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor; Hep.-Serol.: Hepatitis-Serologie; TBC: Tuberkulose; Rö-Tx: Röntgenaufnahme des Thorax

Arthritis sind der Ansatz der Achillessehne an der Ferse („entzündlicher Fersensporn“) sowie die am Fersenbein ansetzende Sehnenplatte der Fußsohle häufig befallen. Enthesitiden finden sich oft im Bereich der Wirbelsäule und der Gelenke zwischen oberen Rippen und Brustbein sowie Schlüsselbein und Brustbein. In diesem Bereich können bei entsprechendem Befall atemabhängige Schmerzen auftreten. Eine Entzündung einer einzigen Entthese kann alleiniger klinischer Ausdruck einer Psoriasis-Arthritis sein.

Für die Behandlung der Enthesitis stehen sowohl Daten aus randomisierten klinischen Studien wie auch Beobachtungsstudien zur Verfügung, dies jedoch nur für eine begrenzte Gruppe an Arzneimitteln. Die höchste Evidenz gibt es für die Therapie mit Biologika und Apremilast aus randomisierten klinischen Studien, die jedoch keinen Head-to-Head-Vergleich zulassen. Sowohl für die TNF- α -Antagonisten Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Infliximab als auch für den IL-12/23-Inhibitor Ustekinumab, den IL-17A-Antagonisten Secukinumab und den PDE-4-Inhibitor ist eine Wirksamkeit belegt. Für die Gruppe der DMARD Methotrexat, Ciclosporin und Leflunomid ist die Wirksamkeit bei Enthesitis nicht untersucht. Aufgrund der zum Zeitpunkt der GRAPPA- und EULAR-Aktualisierung fehlenden Zulassung von Secukinumab fehlt dieses Arzneimittel in den Empfehlungen.

Ausblick

Daten einer Phase-Ib-Proof-of-Concept-Studie zu dem monoklonalen sowohl gegen IL-17A als auch IL-17F ge-

richteten Antikörper Bimekizumab machten auf dem EULAR-Kongress 2016 deutlich, dass die Forschung in der Entwicklung immer wirksamerer Therapien weiter voranschreitet [6].

Bei 52 Patienten mit aktiver PsA und zuvor unzureichendem Ansprechen auf mindestens ein DMARD und/oder ein Biologikum wurde Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von vier i.v. Bimekizumab-Dosierungen (als initiale Aufladungsdosis 80 bis 560 mg in Woche 0, 40 bis 320 mg in Woche 3 und 6; n=38) versus Placebo (n=14) geprüft. Die eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen mittleren SJC66 (Swollen Joint Count) von 12,6 und TJC68 (Tender Joint Count) von 29,6 auf sowie einen CRP-Wert (C-reaktives Protein) von 12,5 mg/l. Der durchschnittliche PASI-Wert (Psoriasis area and severity index) betrug 15,9. Die drei höchsten Bimekizumab-Dosierungen zeigten im Vergleich zu Placebo bereits nach acht Wochen ein frühes und starkes Ansprechen auf Gelenke und Haut (ACR20-Ansprechen bei 80 vs. 17 %; PASI-90 bei 87 vs. 0 %). Auch weitere Parameter wie der ACR50 (40 vs. 8 %), DAS28-CRP (disease activity score 28 – CRP: 3,1 vs. 3,9) und mittlerer PASI (0,2 vs. 14,1) belegten eine starke Wirksamkeit. Nach der letzten Infusion in Woche 6 blieb das Ansprechen bis Woche 20 auf fast gleichem Niveau bestehen bei allgemein guter Verträglichkeit. Auch wenn es noch zu früh ist, um weitergehende Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen, so scheint die kombinierte Blockade von IL-17 A/F die Effekte von Secukinumab sowie den derzeit verfügbaren TNF- α -Antagonisten zu übertreffen.

Fazit

Die Ziele der Behandlung einer aktiven PsA sind die Verbesserung der Symptomatik der Gelenkmanifestationen, der psoriatischen Hautsymptome sowie der Lebensqualität der Patienten. Von besonderer Bedeutung sind eine frühe Diagnose und ein früher Therapiebeginn, um irreversible Erosionen der Gelenke zu verhindern und die langfristige Funktionalität zu erhalten [19]. Daher sind die Symptomkontrolle in Gelenken und Haut, die Verhinderung struktureller Schäden und die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Normalisierung der Funktion und der Teilhabe am sozialen Leben die wichtigsten Ziele. Erreicht wird dies durch eine erfolgreiche Entzündungskontrolle, im Idealfall mit Erreichen einer Remission. Hierfür ist ein engmaschige Befundkontrolle angezeigt und die Behandlung entsprechend der Symptome und dem Entzündungsstadium anzupassen. Unterstützend zur medikamentösen Therapie kann PsA-Patienten mit Physiotherapie und Patientenschulungen geholfen werden. Die neuen Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese und Therapie der PsA erfordern die erneute intensive Auseinandersetzung von Ärzten unterschiedlichster Fachrichtungen – insbesondere aber der Haus- und Allgemeinärzte sowie der Dermatologen und Rheumatologen – mit diesem Krankheitsbild. Nur die Kenntnis der vielen Facetten dieser Erkrankung macht ihre Diagnose möglich. Dies ist umso wichtiger, als die frühzeitige suffiziente Therapie eine Zerstörung der betroffenen Gelenke verhindern kann.



Prof. Dr. med. Matthias Augustin, Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Allergologie
Direktor des Instituts für Versorgungsforschung in der Dermatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.



Priv.-Dr. med. Marc Alexander Radtke, Facharzt für Dermatologie und Venerologie.
Leitender Oberarzt am Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben die folgenden Firmen als potenzielle Interessenkonflikte an: Abbvie, Almirall, Amgen, Biogen (Biogen Idec), Boehringer Ingelheim, Celgene, Centocor, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Leo, Medac, MSD (formerly Essex, Schering-Plough), Mundipharma, Novartis, Pfizer (formerly Wyeth), Pohl Boskamp, Sandoz, Xenoport

Pharmacotherapy of psoriatic arthritis (PsA)

Treatment of psoriatic arthritis is based on the recommendations of two medical societies: GRAPPA and EULAR. Radiologic progression and inflammation should be reduced to achieve remission.

Practitioners have to consider quality of life and comorbidity when selecting therapy. Guidelines recommend NSAID and glucocorticoids for first-line treatment. DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) must be considered early, if there are many swollen joints; though most of the data was collected in trials with patients suffering from rheumatoid arthritis.

Therapy varies by type of PsA (peripheral, axial, dactylitis, enthesitis, skin, nails).

Overall TNF- α -inhibitors show the highest evidence.

Key words: Psoriatic arthritis, pharmacotherapy, GRAPPA, EULAR

Literatur

1. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze (Stand: 03/2015).
2. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ® 400/600/800 mg Filmtabletten (Stand: 01/2014).
3. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Indo-CT® 25/50 mg Hartkapseln Indo-CT 75 mg Retardkapseln (Stand: 11/2013).
4. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis® (Stand: 05/2014).
5. Ahmed N, Prior JA, Chen Y, et al. Prevalence of cardiovascular-related comorbidity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis in primary care: a matched retrospective cohort study. Clin Rheumatol 2016;35:3069–73.
6. Alexander W. European League Against Rheumatism And American Diabetes Association. P T 2016;41:517–22.
7. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). Arthritis Rheum 2005;52:1227–36.
8. Augustin M, Reich K, Blome C, et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. Br J Dermatol 2010;163:580–5.
9. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: The RESPOND study. Ann Rheum Dis 2012;71:541–8.
10. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin® (Stand: 06/2014).
11. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. Arthritis Care Res 2013;65:464–70.
12. Braun J, Rudwaleit M, Kary S, et al. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. Rheumatology 2010;49:1578–89.
13. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis 2005;64:188–90.
14. Celgene Europe Ltd. Fachinformation Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten (Stand: 01/2015).
15. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis: Process and challenges faced. Rheumatology (Oxford) 2017 Jan 11.
16. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheum 2016;68:1060–71.
17. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2015;386:2489–98.
18. Coates LC, Savage L, Waxman R, et al. Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary care population: a cross sectional study. Br J Dermatol 2016;175:542–8.
19. D'Angelo S, Palazzi C, Gilio M, et al. Improvements in diagnostic tools for early detection of psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:1209–15.
20. De Jong EM, Seegers BA, Gulink MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. Dermatology 1996;193:300–3.

21. Eder L, Abji F, Rosen CF, et al. The association between obesity and clinical features of psoriatic arthritis: A case-control study. *J Rheumatol* 2017 Feb 15.
22. Gisondi P, Girolomoni G. Patients' perspectives in the management of psoriasis: the Italian results of the Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) survey. *J Dermatolog Treat* 2016 Nov 22:1-4. [Epub ahead of print].
23. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
24. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015; doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.
25. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1045-50.
26. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol* 2014;41:1357-65.
27. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii3-8.
28. Hexal AG. Fachinformation Diclac® 25 mg magensaftresistente Tabletten Diclac® 50 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: 12/2013).
29. Hexal AG. Fachinformation MTX HEXAL® Tabletten (Stand: 07/2014).
30. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 07/2015). 2014.
31. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD000212.
32. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
33. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
34. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2012;51:1368-77.
35. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171:1123-8.
36. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:80-4.
37. McInnes IB. Psoriatic arthritis: embracing pathogenetic and clinical heterogeneity? *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(Suppl 98):9-11.
38. Mease P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:348-54.
39. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomized placebo controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55.
40. MEDA Manufacturing GmbH. Fachinformation Rheumon® i. m. (Stand: 03/2015).
41. medac GmbH. Fachinformation Sulfasalazin-medac® 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand: 09/2014).
42. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 04/2015).
43. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 06/2015).
44. Nordbø EC, Aamodt G, Ihlebæk CM. Subjective health complaints in individuals with psoriasis and psoriatic arthritis: Associations with the severity of the skin condition and illness perceptions – A cross-sectional study. *Int J Behav Med* 2017;24:438-46.
45. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 11/2015).
46. Olivieri I, Padula A, Scarano E, Scarpa R. Dactylitis or "sausage-shaped" digit. *J Rheumatol* 2007;34:1217-22.
47. Pfizer Limited. Fachinformation Enbrel® 25 mg Fertigspritze (Stand: 04/2015).
48. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. Nail psoriasis – a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:203-19; quiz 220.
49. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. Psoriasis arthritis. An interdisciplinary challenge. *Hautarzt* 2011;62:779-90; quiz 791-2.
50. Radtke MA, Reich K, Blome C, et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009;23:683-91.
51. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, et al. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun* 2017;76:21-37.
52. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1040-7.
53. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
54. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7:317-21.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Arava® 10 mg/20 mg/100 mg Filmtabletten (Stand: 09/2014).
56. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, et al. The effectiveness of a traditional therapeutic approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomized 6-months trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008;27:823-6.
57. Scholz G, Möller B. [Tapering and termination of immunosuppressive treatment in spondyloarthritis (including psoriatic arthritis)]. *Z Rheumatol* 2017;76:21-6.
58. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6-16.
59. Szentpetery A, Heffernan E, Haroon M, et al. Striking difference of periarticular bone density change in early psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis following anti-rheumatic treatment as measured by digital X-ray radiogrammetry. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:891-6.
60. Takeda GmbH. Fachinformation Tauredon® 10/20/50 mg (Stand: 11/2012).
61. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
62. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1358-61.
63. Truong B, Rich-Garg N, Ehst BD, et al. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:563-9.
64. UCB Pharma S. A. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung (Stand: 12/2014).
65. Yamamoto T. Optimal management of dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol* 2015;7:55-62.

Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne – Ausführlicher Patientenratgeber

Dr. med. Carolin Hoyer, M. Phil., Mannheim

In bereits 8. Auflage wendet sich Kopfschmerzexperte Prof. Dr. Hartmut Göbel, Gründer der Schmerzklinik Kiel, in seinem Buch „Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne. Ursachen beseitigen, gezielt vorbeugen, Strategien zur Selbsthilfe“ vorrangig an Patientinnen und Patienten. Das Buch bietet eine Fülle an Informationen von der Diagnosestellung über Akuttherapie bis zur Prophylaxe und möchte dem Leser helfen, Experte der eigenen Kopfschmerzen zu werden. Dabei haben Wissen um die Erkrankung bzw. Beschwerden und aktives eigenverantwortliches Handeln einen wichtigen Stellenwert für den erfolgreichen Umgang mit einem Kopfschmerzsyndrom.

Schwerpunkt ist aufgrund der Häufigkeit und Relevanz der Migränekopfschmerz – immerhin bedingt die Migräne doppelt so viele *disability-adjusted life years* (DALYs) wie Morbus Parkinson und multiple Sklerose zusammen. Das entsprechende Kapitel ist mit knapp 200 Seiten das umfangreichste und gibt einen umfassenden Überblick sowohl über das mannigfaltige klinische Erscheinungsbild der Migräne als auch über (Akut-)Therapie und Optionen zur Prophylaxe. Hier werden besonders relevante Informationen in übersichtlicher Weise in farbigen Kästen oder Tabellen klar kommuniziert. Sehr hilfreich sind auch zahlreiche Checklisten wie beispielsweise die zur Trip-

tanschwelle (S. 241). Die Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen fällt meines Erachtens für das vorrangig intendierte Publikum etwas zu umfangreich aus, ist aber sowohl strukturell als auch stilistisch sehr zugänglich. Etwas isoliert steht Kapitel 6.12 zur Rolle der Vererbung, welches vielleicht vor Kapitel 6.17 besser aufgehoben gewesen wäre.

Weiterhin werden Spannungskopfschmerz, medikamenteninduzierter Kopfschmerz und Clusterkopfschmerz abgehandelt und in kürzerer Darstellung eine Übersicht zu den primären Kopfschmerzen der IHS(International Headache Society)-Gruppe 4 sowie den sekundären Kopfschmerzen im Gefolge lokaler oder systemischer Pathologien gegeben. Auch hier überzeugt ein klarer Stil, der die Informationsfülle sehr gut transportiert.

Die Umschlaggestaltung ist sicher Geschmackssache. Diese unterscheidet sich von den vielen schmerzgeplagten Gesichtern, die sich auf anderen Büchern zur Thematik finden und soll vielleicht ermutigen, würde mich aber nicht unbedingt bewegen, das Buch zur Hand zu nehmen. Auch erscheinen einige Abbildungen in meinen Augen etwas gewollt und sind entbehrlich, beispielsweise das Foto zur Illustration der 10/20-Regel, welches keine Information transportiert und die Aussage der Regel nicht anschaulicher oder einprägsamer macht.



Erfolgreich gegen Kopfschmerzen und Migräne

Ursachen beseitigen, gezielt vorbeugen, Strategien zur Selbsthilfe

Von Hartmut Göbel. 8. Auflage 2016.
Springer-Verlag, Berlin 2016. 431 Seiten,
56 Schwarz-Weiß-Abbildungen,
106 Farbabbildungen.
Kartonierte 24,99 Euro. ISBN 978-3-662-50492-5.
E-Book (PDF-Format) 19,99 Euro. ISBN
978-3-662-50493-2.

Insgesamt ist das Buch für den Kopfschmerzpatienten eine hilfreiche Ressource, die auch Arztkontakte, beispielsweise den Besuch einer Kopfschmerzsprechstunde, aber auch eine Konsultation beim Hausarzt, sehr gut vorbereiten und unterstützen kann. Hierzu trägt nicht zuletzt der umfassende Serviceteil am Ende des Buchs bei.



Psoriasis-Arthritis (PsA)

Fragen zum Thema

1. Welches Symptom ist für die Diagnose essenziell?

- A. Hautmanifestation
- B. Enthesitis
- C. Daktylitis
- D. Keines der genannten

2. Was ist falsch? Patienten mit PsA

- A. können in Ruhe und bei Belastung Symptome zeigen
- B. haben eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität
- C. sind meist zwischen 25 und 35 Jahre alt
- D. zeigen häufig Nagelveränderungen

3. Therapiestrategie. Was ist falsch?

- A. Die Treat-to-Target-Strategie führt zu einem besseren Therapieergebnis
- B. Die Treat-to-Target-Strategie zeigt ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil
- C. Verminderung der radiologischen Progression ist ein wichtiges Therapieziel
- D. Verschiedene PsA-Formen müssen unterschiedlich therapiert werden

4. Was ist falsch? Die GRAPPA-Empfehlungen

- A. sehen nach einjähriger Remission die standardmäßige Beendigung der Biologika-Behandlung vor
- B. nehmen eine Unterteilung je nach prädominierender Form der PsA vor
- C. wurden in Kooperation mit Dermatologen erstellt
- D. beschreiben die Remission als ein übergeordnetes Therapieziel

5. Welche Manifestationsform muss bei der Entscheidung, ob ein TNF- α -Antagonist vor einem DMARD eingesetzt werden soll, berücksichtigt werden?

- A. Enthesitis
- B. Daktylitis
- C. Überwiegend axiale Beteiligung
- D. Alle Antworten sind richtig

6. Was ist falsch? Die EULAR-Empfehlungen

- A. verweisen bei Hautmanifestationen auf den Dermatologen

- B. bevorzugen MTX als DMARD bei peripherer Arthritis mit Hautmanifestationen
- C. bevorzugen bei den Biologika TNF- α -Hemmer
- D. schlagen bei Daktylitis vor, TNF- α -Hemmer vor lokalen Glucocorticoiden einzusetzen

7. Definition „Polyartikuläre Verlaufsform“

- A. Es sind mehr als vier Gelenke betroffen
- B. Es sind mehr als fünf Gelenke betroffen
- C. Es sind mehr als sechs Gelenke betroffen
- D. Es sind mehr als sieben Gelenke betroffen

8. Axiale Arthritis. Daten von Subgruppen aus RCT liegen vor für

- A. Biologika
- B. MTX
- C. PDE-4-Inhibitoren
- D. Glucocorticoide

9. Daktylitis. Was ist richtig?

- A. Bis zu 30 % der Patienten zeigen Anzeichen einer Daktylitis im Krankheitsverlauf der PsA
- B. Die Therapie erfolgt zunächst mit NSAID und lokalen Glucocorticoiden
- C. Für DMARD existiert eine hohe Evidenz
- D. Die Wirksamkeit von TNF- α -Hemmern konnte in Studien nicht bestätigt werden

10. Enthesitis. Was ist korrekt?

- A. Eine Enthesitis äußert sich nur als Druckschmerz
- B. Enthesitiden treten oft im Bereich der Wirbelsäule, zwischen Rippen/Brustbein und Schlüsselbein/Brustbein auf
- C. Die höchste Evidenz ist für MTX belegt
- D. Es konnte eine überlegene Wirksamkeit von TNF- α -Hemmern gegenüber Apremilast gezeigt werden

(Auflösung in Heft 9/2017)

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

Auflösung aus Heft 5/2017:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Psoriasis-Arthritis

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

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ / Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig

beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

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

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

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum

Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. August 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage)

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

Entzündliche Dermatosen

Biologika-Therapie

Petra Staubach und Sebastian Zimmer, Mainz

Durch das immer bessere Verständnis der Pathophysiologie chronisch entzündlicher Hauterkrankungen hat sich das Therapiespektrum vor allem für schwere Verlaufsformen erweitert. Durch die Erkenntnis des immunologischen Zusammenspiels verschiedener Zytokine konnten diese als Angriffspunkt für neue Biologika identifiziert werden. Auf diese Weise erfuhr das dermatologische Behandlungsrepertoire eine Revolution. Es stehen nun statt der reinen Externa-Therapie immer mehr Systemtherapeutika zur Verfügung. Im Zuge dieser Entwicklung erkannte man auch, dass bei einigen chronisch entzündlichen Dermatosen eine systemische Entzündung mit einer konsekutiv erhöhten Komorbidität vorliegt, die letztlich einer systemischen Therapie bedarf.

Arzneimitteltherapie 2017;35:261–71.

Entzündliche Dermatosen

Mit zu den am häufigsten vorkommenden Hauterkrankungen in der täglichen Praxis zählen Psoriasis vulgaris, atopisches Ekzem und Urtikaria. Alle Erkrankungen sind weit verbreitet, treten häufig in Schüben auf und sind teils von einem immensen Juckreiz begleitet. Sobald die Symptome länger als sechs Wochen bestehen, spricht man von einer chronischen Erkrankung – chronisch kontinuierlich oder chronisch rezidivierend, wenn die Symptome schubweise auftreten.

Die Patienten leiden nicht nur an Juckreiz, sondern auch an der Stigmatisierung durch ihre Hauterkrankung. Dadurch kommt es zu einer signifikanten Verminderung der Lebensqualität und teilweise zu chronischem Schlafmangel aufgrund des Juckreizes und weiterer Komorbidität wie Depression und Angststörung.

Die Erkrankungen Psoriasis, atopisches Ekzem und die selten vorkommende Akne inversa sind genetisch determiniert, wobei die Veranlagung, die Erkrankung zu entwickeln, vererbt wird, aber nicht das Ausmaß der Beschwerden. Wenn zu dieser genetischen Prädisposition zusätzliche externe Faktoren hinzukommen, sogenannte Trigger, führt dies zum Ausbruch der Erkrankung. Dies können Infekte, Medikamente, Stress oder Noxen wie das Rauchen sein.

Die chronische Urtikaria hingegen zählt zu den erworbenen Dermatosen. Der Pathomechanismus ist hier noch nicht vollständig geklärt.

Aufgrund der großen Anzahl an Betroffenen, der Chronizität, der hohen Krankheitslast und der bekannten Komorbidität hat man in den letzten Jahren nach geeigneten Therapeutika geforscht. Die Externa-Therapie ist hier nicht mehr ausreichend, um die häufig vorliegende systemische Entzündungsreaktion zu beeinflussen. Dies führte zu einem

Wandel des Therapiedenkens bei den Dermatologen, die inzwischen bei der Therapie von schweren Verlaufsformen chronisch entzündlicher Erkrankungen zur Systemtherapie statt „in den Salbentopf“ greifen. Der Einsatz von Biologika in der Dermatologie startete Ende des 20. Jahrhunderts zur Behandlung der Psoriasis.

Psoriasis vulgaris, eine Systemerkrankung

Psoriasis ist eine weltweit verbreitete Hauterkrankung, die mit einem starken Verlust der Lebensqualität einhergeht (ca. 100 Millionen Betroffene). Allein in Deutschland sind mehr als zwei Millionen Menschen betroffen. 2014 wurde die Psoriasis durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine schwere nichtinfektiöse Erkrankung von besonderem Interesse klassifiziert. In der 2016 erschienenen Veröffentlichung [20] wird neben Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie die Krankheitslast, unter anderem bedingt durch erhöhte Komorbidität, in unserer Gesellschaft eingehend beleuchtet. Nur bei schwer betroffenen Patienten (mehr als 10% der Körperoberfläche [KOF]) wird eine Systemtherapie erforderlich. Außer bei hoher Krankheitslast ist bei zusätzlicher Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis) eine frühzeitige systemische Therapie obligat.

Wir kennen bis heute mehr als 40 Genorte, sogenannte Psoriasis-Suszeptibilitätsloci (PSORS), die am der Entstehung einer Psoriasis beteiligt sind. Durch bestimmte Triggerfaktoren (z. B. durch Streptokokken vorwiegend bei Kindern, Stress, Noxen wie Nikotin und Alkohol und Medikamente,

Prof. Dr. med. Petra Staubach, Dr. med. Sebastian Zimmer,
Hautklinik und Poliklinik Universitätsmedizin Mainz,
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: petra.staubach@unimedizin-mainz.de



Abb. 1. Kopfhaut- und Nagelpsoriasis

z. B. Betablocker) kommt es zusammen mit der genetischen Disposition zum Auftreten von Hauterscheinungen. Die Krankheitslast kann innerhalb einer Familie dennoch individuell ausgeprägt sein [20].

Am Beginn der Entstehung einer Psoriasis steht eine kutane Immunreaktion mit stark entzündlicher Komponente. Eine erhöhte Zellteilung führt zu einer epidermalen Hyperproliferation, die von einer systemischen Inflammation begleitet werden kann.



Abb. 2. Psoriasis vulgaris

In den letzten Jahren wurde auf dem Feld der Psoriasis viel geforscht. So ist die Psoriasis als Systemerkrankung mittlerweile anerkannt und dient als Modellerkrankung für chronisch entzündliche Hauterkrankungen in der Dermatologie [20]. Umweltfaktoren und oben genannte genetische Faktoren führen zur Aktivierung dendritischer Zellen, die dann bevorzugt die Ausreifung von naiven T-Zellen in T-Effektorzellen forcieren. Zytokine wie Interferon gamma, Interleukin(IL)-6, -10 und -12 sowie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) sind dadurch hochreguliert. IL-23 begünstigt die vermehrte Differenzierung der Th17-Zellen, die neben anderen für die Produktion von IL-17 verantwortlich sind.

Die Hochregulierung dieser gesamten Zytokin-Palette erklärt die erhöhte Inzidenz von Komorbidität wie metabolischem Syndrom (Adipositas, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Insulinresistenz), da hier die gleichen Zytokine hochreguliert sind. Die Psoriasis-Arthritis und die gehäuft auftretende Depression beeinflussen zusätzlich die Lebensqualität und damit die Krankheitslast [3, 4].

Wann wird eine Systemtherapie bei Psoriasis angewandt?

Die klassische Primäreffloreszenz der Psoriasis ist die schuppige rötliche Hautveränderung. Sie kann am gesamten Integument auftreten, bevorzugt jedoch an den Streckseiten der Gelenke, an der behaarten Kopfhaut sowie im Nagelbereich (Tüpfelnägel, Querrillen, Ölflecke, distale Onycholysen oder -dystrophien) (Abb. 1). Der Nagelbefall gibt frühe Hinweise auf eine möglicherweise später auftretende Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis). Es gibt neben der vulgären Form (Abb. 2) seltenere Formen wie Psoriasis inversa (in den Hautfalten) oder pustulöse Psoriasis (sterile Eiterbläschen).

Welche Systemtherapeutika wann?

Bis 2015 wurden Patienten mit schwerer Psoriasis zunächst mit Systemtherapeutika wie Methotrexat, Ciclosporin oder

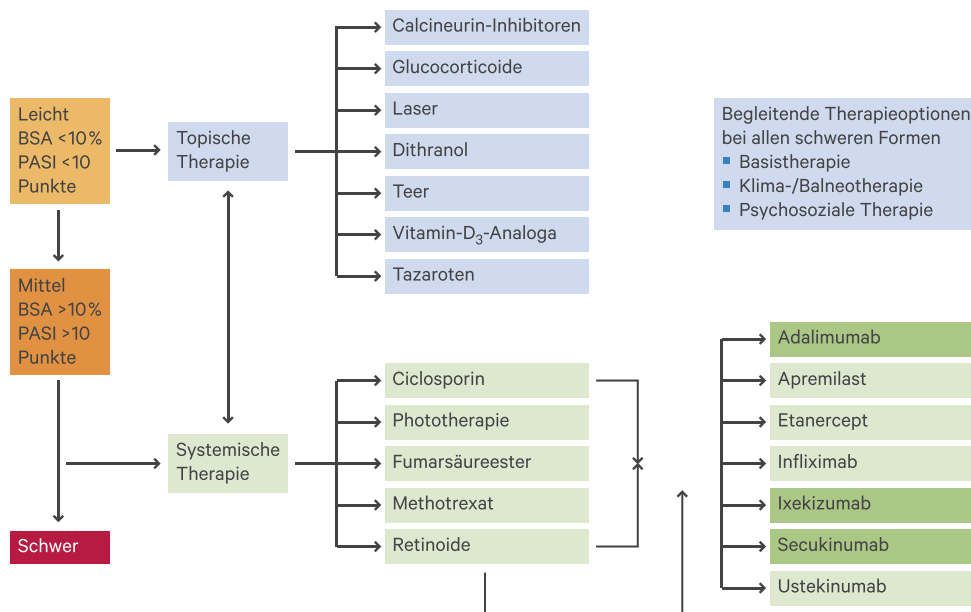


Abb. 3. Therapieoptionen zur Behandlung von Psoriasis (Stand Mai 2017) [mod. nach 1]. Dunkelgrün hinterlegt sind Biologika mit First-Line-Zulassung. BSA: Body Surface Area; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Vitamin-A-Säure systemisch therapiert. Nur wenn diese Medikamente nicht ausreichend wirksam waren oder aber Kontraindikationen bestanden, durften Biologika angewandt werden. Seit 2015 hat das erste Biologikum eine First-Line-Zulassung (Verordnung des Biologikums ohne vorherige konventionelle Systemtherapie) für besonders schwerwiegende Formen der Psoriasis (z. B. PASI > 20) erhalten. Der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ist ein etabliertes Messinstrument, das die Schwere der Erkrankung, gemessen an Rötung, Erhabenheit und Schuppung sowie befallener Fläche, in einem Score vereint. Der PASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei ab einem Wert über zehn eine Systemtherapie indiziert ist. Der Befall der Nägel, der Genitalregion oder der Hand- und Fußflächen sowie der Kopfhaut kann eine Systemtherapie fordern, obwohl das Ausmaß des Körperbefalls weniger als 10 % ist, bedingt durch die signifikante Reduktion der Lebensqualität [17].

In den letzten Jahren verwendet man zum standardisierten Nachweis des erfolgreichen Ansprechens von Therapien die PASI-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert: PASI-Reduktion von 75 % (PASI75) oder 90 % (PASI90) werden heute gefordert. Ein PASI75 beschreibt somit eine 75%ige Verbesserung im Vergleich zum Therapiestartzeitpunkt. Dies besagt auch die Leitlinie. Bei PASI-Reduktionen von 50 bis 75 % sollte die Therapie überdacht oder weiter optimiert werden [10].

Eine Übersicht über die Therapieoptionen bei Psoriasis bietet **Abbildung 3**.

Biologika bei Psoriasis

In der Dermatologie wurden Biologika erstmals in der Psoriasis-Therapie Ende des letzten Jahrtausends angewandt. Nicht zuletzt durch den gemeinsamen Pathomechanismus kam es nach den ersten Zulassungen für rheumatische Erkrankungen zu den Zulassungen in der Psoriasis. Heute sind neben den TNF- α -Inhibitoren und dem gegen die p40-Untereinheit von IL-12/-23 gerichteten Antikörper auch zwei Anti-IL-17A-Antikörper zugelassen. Die meisten dieser Biologika haben ebenfalls die Zulassung für die Therapie der Psoriasis-Arthritis. Wenige Biologika wie zum Beispiel Certolizumab pegol oder Golimumab (TNF- α -Inhibitoren) sind aktuell nur für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen.

Die folgende Aufzählung erfolgt nach der Reihenfolge der Marktzulassung in der Vergangenheit [11].

Etanercept

Etanercept war 2004 das erste Biologikum in der Psoriasis-Behandlung. Es ist ein humanes TNF-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein mit einer Halbwertszeit von vier bis fünf Tagen, das freies TNF- α bindet. Die Therapie wird subkutan in einer Dosis von 2-mal wöchentlich 25 mg oder 1-mal wöchentlich 50 mg verabreicht. Eine Dosissteigerung ist vorübergehend bei unzureichendem Ansprechen auf 2-mal 50 mg wöchentlich möglich. Im Vergleich zu anderen TNF- α -Inhibitoren ist es schwächer wirksam, aber sehr gut verträglich. Der PASI75 wird bei jedem dritten Patienten unter der Standarddosierung erreicht, bei jedem zweiten Patienten unter Updosing. Es werden nahezu

keine Anti-Drug-Antikörper gebildet, was bei anderen TNF- α -Inhibitoren wie Adalimumab oder Infliximab häufiger vorkommt und somit zum Wirkverlust führt. Seit März 2016 wird Etanercept auch als Biosimilar in der Psoriasis- und Psoriasis-Arthritis-Therapie angeboten. Nur das Originalpräparat besitzt bislang die Zulassung für die Behandlung der Kinderpsoriasis in einer Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht (KG) einmal pro Woche ab dem sechsten Lebensjahr.

Infliximab

Infliximab ist das einzige für die Psoriasis-Therapie zugelassene Biologikum, das intravenös verabreicht wird. Es handelt sich um einen chimären (Maus/Mensch) monoklonalen Antikörper gegen TNF- α , der lösliches, transmembranöses und rezeptorgebundenes TNF- α bindet. Die Dosierung von Infliximab erfolgt körperlsgewichtsadaptiert (Woche null, zwei und sechs in einer Dosis von 5 mg/kg KG). Die Erhaltungsdosis liegt bei 5 mg/kg KG im 8-Wochen-Rhythmus. Die Intervalle sind präzise einzuhalten, um die gefürchtete Anti-Drug-Antikörperbildung möglichst gering zu halten. Die Halbwertszeit von Infliximab beträgt acht bis zehn Tage. 80 % aller Patienten unter Infliximab erreichen einen PASI75, allerdings wurde unter dem Medikament eine höhere Nebenwirkungsrate als unter anderen TNF-Inhibitoren beobachtet. Aufgrund der Biogenität des chimären Antikörpers wurden Infusionsreaktionen, selten auch schwerwiegende Anaphylaxien oder Lupus-like-Syndrome dokumentiert. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, obligat müssen vor jeder Infusion mögliche Symptome abgefragt werden. Auch hier stehen seit einigen Jahren Biosimilars zur Verfügung.

Adalimumab

Seit 2007 steht Adalimumab zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung – mittlerweile mit Kinderzulassung ab dem vierten Lebensjahr. Adalimumab ist ein voll humaner monoklonaler TNF- α -Antikörper, der lösliches und membrangebundenes TNF- α und damit die biologische TNF- α -Aktivität inhibiert. Die Halbwertszeit beträgt 14 Tage. Nach einer Dosis von 80 mg zu Beginn und 40 mg nach einer Woche ist die empfohlene subkutane Dosis 40 mg im 2-Wochen-Abstand. Seit 2016 wurde dieser TNF- α -Antagonist auch als First-Line-Therapie in variabler Dosierung zugelassen, sodass das Intervall adaptiert an die Krankheitsaktivität gewählt werden kann. Drei von vier Patienten erreichen einen PASI75 bei gutem Nebenwirkungsprofil. Nebenwirkungen wie Infektionsneigung, Reaktionen an der Einstichstelle, Haarverlust und Blutbildveränderungen wurden beschrieben. Wie bei allen Biologika sind die Patienten gut zu monitorieren. Die Zulassung einiger Biosimilars wird zeitnah erwartet (Stand Mai 2017).

Ustekinumab

Ustekinumab ist ein seit 2009 für die Psoriasis zugelassenes Biologikum, das anders als alle anderen bislang zugelassenen Biologika im 12-Wochen-Abstand subkutan verabreicht wird; 2015 wurde es für Kinder ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die Dosierung ist gewichtsadaptiert (< 100 kg KG 45 mg, > 100 kg KG 90 mg; Kinder 0,75 mg/kg bis zu einem Körpergewicht von 60 kg). Die Dosis-einleitung erfolgt mit Gaben zu Woche 0, 4 und 12. Der humane Antikörper wirkt gegen die p40-Untereinheit der Zytokine IL-12 und -23. Durch die Bindung an p40 verhindert Ustekinumab die über IL-12 und IL-23 vermittelte Ausreifung von Th1- und Th17-Zellen. Die Halbwertszeit beträgt 20 Tage. Das Wirkungsspektrum und die Verträglichkeit von Ustekinumab sind sehr gut. Die geringe Injektionshäufigkeit führt zu einer hohen Adhärenz. Zwei von drei Patienten erreichen einen PASI75.

Anti-IL-17-(Rezeptor-)Blocker

Die Bedeutung von Anti-IL-17 bei der Psoriasis war bei der Zulassung der TNF- α -Antagonisten noch nicht ausreichend bekannt. Bei IL-17 handelt es sich um eine Familie von Zytokinen mit den Untereinheiten IL-17A–F, die von T-Helferzellen durch Stimulation von IL-23 gebildet werden. Diese Zytokine binden dann an ihren entsprechenden IL-17-Rezeptor, der ebenfalls drei Unterformen IL-17RA–C besitzt und eine inflammatorische Kaskade in Gang setzt. Die Forschung zu relevanten Anti-IL-17-Biologika begann rasant und führte letztendlich nach wenigen Jahren zur Zulassung des ersten Präparats. Bislang sind drei Präparate in Phase-III-Studien getestet: IL-17A-Antagonisten (Secukinumab und Ixekizumab) und ein IL-17A-Rezeptorantagonist (Brodalumab). Aktuell zugelassen in Deutschland sind beide IL-17A-Antagonisten (Stand Mai 2017).

Secukinumab

Der erste Anti-IL-17A-Antagonist wurde im Juni 2015 zugelassen. Aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse, auch gegenüber First-Line-Medikamenten, erfolgte die Zulassung für ein Biologikum erstmals direkt zur Erstlinientherapie. Secukinumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, ist gegen IL-17A gerichtet und verhindert die rezeptorvermittelte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Die Therapie erfolgt subkutan und gewichtsabhängig in einer Dosis von 300 mg (2-mal 150 mg) beginnend im wöchentlichen Abstand über vier Wochen. Die Erhaltungsdosis von 300 mg wird nach Induktion alle vier Wochen appliziert. Die Wirksamkeit ist schnell und überzeugend. Die Daten aus den Phase-III-Studien ERASURE und FIXTURE zeigen nach 12-wöchiger Therapie einen PASI75 bei mehr als 80 % der Patienten. Mittlerweile wird bei den neueren Präparaten vermehrt PASI90 erhoben, der

hier bei mehr als 60 % nach 12 Wochen liegt; bei 40 % wurde über PASI100 berichtet, das heißt vollständige Symptommfreiheit der Haut. In den bisherigen Studien wurde selbst in Langzeitbeobachtungen (> 3 Jahre Therapie) bis auf ein erhöhtes Auftreten von oralen Candidosen über keine vermehrten Nebenwirkungen berichtet. Bislang ist nur eine geringe Biogenität mit Auftreten neutralisierender Anti-Drug-Antikörperbildung bekannt. Studien mit On-Off-Therapie-Schemata zeigten keine diesbezüglichen Auffälligkeiten oder Reboundphänomene [8].

Ixekizumab

Auch bei Ixekizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der das freie IL-17A selektiv bindet und wie Sekukinumab die rezeptorvermittelte Interaktion verhindert. Er ist der zweite subkutan applizierte Anti-IL-17-Antikörper mit First-Line-Zulassung für mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris (seit März 2017 in Deutschland). Die Induktion erfolgt mit initial 160 mg und anschließend im 2-Wochen-Abstand über insgesamt zwölf Wochen mit 80 mg. In der Erhaltung werden 80 mg alle vier Wochen gegeben. Die Wirksamkeit beider IL-17A-Antagonisten ist ähnlich (PASI75 bei etwa 90 % und PASI90 bei etwa 70 % nach 12 Wochen Therapie). Auch das bislang bekannte Nebenwirkungsprofil scheint ähnlich hoch. Inwieweit die Präparate austauschbar sind, oder ob Patienten, die nicht auf Ixekizumab beziehungsweise Sekukinumab ansprechen, mit dem anderen IL-17A-Antagonisten therapiert werden können, bleibt abzuwarten [5].

Ausblick: Psoriasis

Zurzeit werden einige Präparate zur Therapie der Psoriasis in Studien getestet. Mit einer baldigen Zulassung (Ende 2017) ist für den IL-17A-Rezeptorantagonisten Brodalumab zu rechnen. Dieser hemmt über die Blockade des IL-17A-Rezeptors mehrere Isoformen von IL-17. Die nächsten Monate und Jahre werden noch weitere Innovationen auf dem Feld der Psoriasis-Therapie bringen, wie zum Beispiel den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren, die man bis dato eher aus der Krebstherapie kannte.

Weiterhin hat die erfolgreiche Therapie mit Ustekinumab dazu geführt, dass mit selektiven IL-23-Inhibitoren (Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab) klinische Studien durchgeführt wurden. Auch hier werden zeitnahe Zulassungen erwartet.

Biosimilars

Biosimilars werden die Therapieoptionen möglicherweise erweitern und dafür sorgen, die Therapie wirtschaftlicher zu gestalten. Bislang müssen Biosimilars nur in einer zugelassenen Indikation Daten zur Wirksamkeit, Bioäquivalenz und Sicherheit erbringen. Danach erhält das Biosimilar

die Zulassung für alle Indikationen, in welchen das Originalpräparat eine Zulassung hat. Die Diskussion zu Zulassungsstudien in jeder Indikation wird seit Langem geführt. Wohin die Entwicklung geht, bleibt abzuwarten. Zu fordern sind herstellerunabhängige internationale spezifische Freinamen für jedes Biosimilar mit rückverfolgbarer Chargennummer.

Wichtig ist die genaue Dokumentation bei Wechseln von Originalpräparaten auf Biosimilars oder unter Biosimilars: Wirksamkeit, Wirkungsverlust und Nebenwirkungen sollten genau dokumentiert werden, um dann Langzeitergebnisse generieren und diesbezügliche Empfehlungen aussprechen zu können. Register dazu sind bereits gestartet.

Management von Psoriasis-Patienten

Die Langzeitergebnisse nach jahrelanger Biologika-Therapie sollten zeitnah zeigen, inwieweit die Biologika-Therapien auf bekannte Komorbidität mit vergleichbarem Pathomechanismus positiv einwirken und eine Besserung/Reduktion bewirken. Natürlich muss auch die Aufklärung zum Meiden von Triggerfaktoren wie Genussgiften oder zur Gewichtsreduktion in das Management der Psoriasis-Patienten einfließen. Die schwere Psoriasis ist eine Systemerkrankung, die eine Systemtherapie fordert. Eine Checkliste zur Erfassung von Komorbidität ist in **Abbildung 4** dargestellt.

Spezialzentren, die es an einigen Kliniken deutschlandweit gibt, versorgen die Patienten interdisziplinär. Ein Beispiel ist das Interdisziplinäre Centrum für Inflammation und Autoimmunität Mainz (ICAM). Weitere etablierte Zentren finden sich unter anderem in Kiel, Lübeck und Heidelberg [16, 19].

Biologika bei Urtikaria

Urtikaria ist eine entzündliche Dermatose, die mastzellabhängig auftritt. Allerdings ist die Pathophysiologie der Urtikaria noch nicht in Gänze verstanden. Sobald die Erkrankung länger als sechs Wochen besteht, spricht man von einer chronischen entzündlichen Dermatose. Bei den chronischen Formen unterscheidet man die chronisch spontane Urtikaria von der induzierbaren Form (**Abb. 5**), jeder 4. Patient hat beide Typen als Mischform. Gemeinsam ist diesen beiden Typen die Instabilität der Mastzelle, die im ersten Fall spontan und im zweiten Fall durch einen Reiz zur Degranulation vor allem von Histamin zum typischen Krankheitsbild der Urtikaria führt. Neben möglichen bekannten Triggerfaktoren bei den induzierbaren Formen kennt man bei der chronisch spontanen Form auch einige Ursachen wie Infektionen sowie autoimmune Mechanismen, vor allem der Schilddrüse oder Nahrungsmittelintoleranzen, beispielsweise auf Histamine oder Pseudoallergene.

Checkliste und Handlungsempfehlung zur Ermittlung des individuellen Risikos auf Komorbidität von Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Psoriasis

Patientendaten:

Name	Vorname	Geboren	Aktuelles Datum (jährliche Reevaluation empfohlen)				
Anamnese	Verwandte 1. Grades mit schwerer KHK, pAVK	☐ Nein ☐ Ja	Prädisponierende Faktoren ↓ Optimierung der Lebensgewohnheiten				
	schwere bzw. mittelschwere Psoriasis >10 Jahre	☐ Nein ☐ Ja					
Lebensweise	Inaktivität (kein Sport, kein Fahrrad, viel Auto)	☐ Nein ☐ Ja	Erhöhtes Komorbiditätsrisiko ↓ Überweisung zur Abklärung erwägen ■ Hausarzt ■ Internist ■ Psychiater				
	Nikotinabusus	☐ Nein ☐ Ja					
Kardiovaskuläre Erkrankung	Blutdruck (RR)	Syst. > 140 mmHg, Diast. > 90 mmHg	☐ Nein ☐ Ja				
	Blutfette	Nüchtern TG > 100 mg/dl LDL-Chol. > 70–100 mg/dl HDL-Chol. < 45 mg/dl	☐ Nein ☐ Ja				
	Mikro-albuminurie	zwischen 20–200 mg/d	☐ Nein ☐ Ja				
Metabolisches Syndrom	Körpermasse	BMI: >30 kg/m ² Taillenumfang: F >88 cm, M >102 cm	☐ Nein ☐ Ja				
	Glucose-SW	HbA _{1c} : ≥6,5% (≥ 48 mmol/mol) oder Nüchtern-BZ: ≥126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) oder oGTT: ≥200 mg/dl (≥ 11,2 mmol/l)	☐ Nein ☐ Ja				
Psychische Erkrankung	2-Fragen-Test	Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?	☐ Nein ☐ Ja	2 × Ja	Summe aller Punkte Männer: 4 oder mehr Frauen: 3 oder mehr		
		Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?	☐ Nein ☐ Ja				
	AUDIT-C	Wie oft trinken Sie Alkohol?	0 ☐ Nie	1 ☐ Etwa 1× pro Monat	2 ☐ etwa 2–4× pro Monat	3 ☐ 2–3× pro Woche	4 ☐ 4× oder öfter pro Woche
		Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viele alkoholische Getränke trinken Sie dann typischerweise	0 ☐ 1 oder 2	1 ☐ 3 oder 4	2 ☐ 5 oder 6	3 ☐ 7 oder 8	4 ☐ 9 oder mehr
Wie oft haben Sie an einem Tag mehr als sechs alkoholische Getränke getrunken		0 ☐ Nie	1 ☐ Seltener als 1× pro Monat	2 ☐ 1× pro Monat	3 ☐ 1× pro Woche	4 ☐ Täglich oder fast täglich	

Abb. 4. Checkliste zur Erfassung von Komorbidität

BMI: Body-Mass-Index; BZ: Blutzucker; Chol.: Cholesterol; diast.: diastolisch; F: Frauen; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin; HDL: High-Density-Lipoprotein; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Low-Density-Lipoprotein; M: Männer; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; RR: Riva-Rocci; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; syst: systolisch; SW: Stoffwechsel; TG: Triglyceride

Therapeutisch werden alle Urtikaria-Formen gleichermaßen sofort mit Antihistaminika der 2. Generation, bei Nichtansprechen auch mit einer Hochdosierung bis zur 4-fachen Dosis der zugelassenen Empfehlung behandelt [22].

Omalizumab

Bei Omalizumab handelt es sich um einen humanisierten Immunglobulin(Ig)-E-Antikörper. Die rekombinante Herstellung erfolgt aus Zelllinien des Hamster-Ovars.

Für Patienten, die auf Antihistaminika der 2. Generation (auch in Hochdosis) nicht ansprechen, wurde Omalizumab bei chronischer spontaner Urtikaria in einer Dosis von 300 mg subkutan pro Monat zugelassen. Für die Therapie des schweren Asthmas ist das Medikament seit mehr als einem Jahrzehnt verfügbar. Hier erfolgt die Dosierung IgE- und gewichtsabhängig. Die Zulassung für die chronisch spontane Urtikaria erfolgte im März 2014 und besteht inzwischen auch für Kinder ab dem 12. Lebensjahr. Anders als bei der Asthma-Zulassung ist die Dosierung IgE-unab-

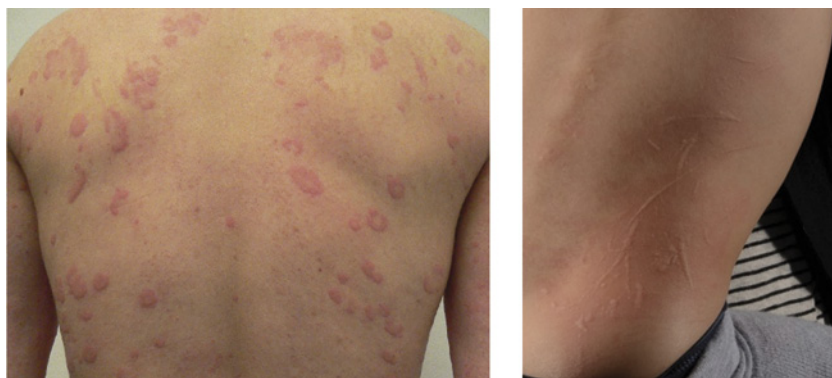


Abb. 5. Spontane Urtikaria (links); induzierbare Urtikaria (Urticaria factitia, rechts)

hängig. Das Ansprechen erfolgt im Durchschnitt innerhalb weniger Tage bis Wochen. Den genauen Wirkungsmechanismus von Omalizumab bei Urtikaria hat man noch nicht verstanden. Mode-of-action-Studien haben gezeigt, dass es unter Omalizumab-Therapie zu einer Herabregulierung von IgE-Rezeptoren kommt. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass man bei einigen Urtikaria-Patienten Auto-IgE-Antikörper gegen beispielsweise die Schilddrüse gefunden hat. Das Besondere daran ist, dass wir hier Auto-IgE-Antikörper nachweisen und nicht wie üblich Antikörper vom IgG-Typ. Es konnte gezeigt werden, dass Omalizumab diese IgE-Autoantikörper neutralisiert. Durch diese zwei unterschiedlich diskutierten Wirkansätze kann man sich erklären, dass Patienten verschieden schnell auf die Therapie ansprechen: Bei Rezeptorreduktion dauert das Ansprechen länger als bei Antikörperneutralisierung [7, 9, 13]. Die Therapie erfolgt bis zum Sistieren der Symptome. Die Antihistaminika-Therapie wird während der Omalizumab-Therapie beibehalten. Auslassversuche sind möglich. Da Urtikaria keine genetisch determinierte Erkrankung ist, verschwindet sie zu einem bestimmten Zeitpunkt. Bis heute ist nicht genau verstanden, warum ein Patient eine Urtikaria entwickelt und warum die Erkrankung so plötzlich sistiert [22].

Ausblick: Urtikaria

Ein weiterer humanisierter Antikörper, das Ligelizumab, befindet sich aktuell in der Erprobung zur Therapie von Asthma und chronisch spontaner Urtikaria. Dieser Antikörper soll eine stärkere Affinität für IgE besitzen als Omalizumab.

Biologika bei Hidradenitis suppurativa/ Akne inversa

Hidradenitis suppurativa (HS) oder Akne inversa? Heute weiß man, dass beide Begrifflichkeiten Missnommen sind. Es handelt sich weder um eine eiternde Schweißdrüsenentzündung noch sind die Läsionen durch erhöhten Talgfluss (der für die Entstehung der Akne vulgaris verantwortlich ist) verursacht. Derzeit ist allgemein die Hypothese einer epidermalen Hyperkeratose anerkannt, welche zum Ver-

schluss des Haarfollikels führt. In der Folge kann der in normaler Menge weiterhin produzierte Talg nicht kontinuierlich über den Haarfollikel abfließen und es kommt zur subkutanen Knoten- und Abszess- sowie in der Folge zur Fistelbildung und Vernarbung. Mittlerweile geht man von einer Prävalenz von etwa 1 % in Deutschland aus. Die Erkrankung ist wie die Psoriasis multifaktoriell ausgelöst. Neben einer genetischen Prädisposition spielen die Faktoren Nikotin, Adipositas (sprich Reibung und Feuchtigkeit) und Stress eine große Rolle. Häufige Komorbidität zeigt sich in der gehäuften Koinzidenz von polyzystischem Ovarsyndrom, metabolischem Syndrom, Colitis ulcerosa und Spondylarthropathien. Die Läsionen sind höchst schmerzhaft. Durch das Auftreten axillär, inguinal sowie perigenital/gluteal führen sie zu einer starken Bewegungseinschränkung. Bis zur Zulassung von Adalimumab im Jahr 2015 galt die Operation oft als einzig wirksame Maßnahme. In Abhängigkeit des Schweregrads wird gemäß der Leitlinie mit topischer Clindamycin-Lösung oder einer oralen Kombination von Clindamycin und Rifampicin über 10 bis 12 Wochen behandelt. Scheitert die Langzeitantibiose, besteht die Indikation für Adalimumab bei mittelschwerer

Glossar

BSA	Body Surface Area
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
HWZ	Halbwertszeit
IGA	Investigator Global Assessment
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MACE	Major Cardiac Event
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Patients Global Assessment, Physician Global Assessment
SAE	Serious Adverse Event
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UAS	Urticaria Activity Score

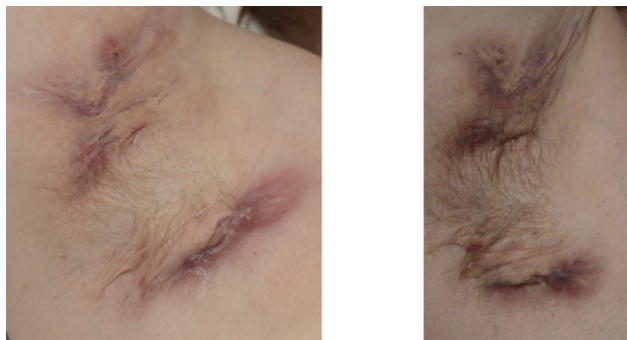


Abb. 6. Hidradenitis suppurativa: Situation nach 12 Wochen (links) und nach 24 Wochen Adalimumab-Therapie (rechts)

bis schwerer Erkrankung. Sind bereits Vernarbungen und Fisteln vorhanden, empfiehlt man im entzündungsfreien Intervall eine operative Sanierung [21].

Die Dosierung für Adalimumab bei der HS entspricht derjenigen des Einsatzes bei Morbus Crohn. Begonnen wird mit einer Dosierung von 160 mg s. c. in der Woche 0, gefolgt von 80 mg in der Woche 2. Ab Woche 4 erfolgt eine wöchentliche subkutane Gabe von 40 mg. Die Zulassungsstudien zeigten bei bis zu 60 % der mit Adalimumab behandelten Patienten innerhalb von drei Monaten eine Halbierung in der Anzahl entzündlicher Knoten und Abszesse ohne Zunahme der Fisteln und Abszesse, im Vergleich zu 27 % in der Placebo-Gruppe. **Abbildung 6** zeigt die Situation nach 12 und 24 Wochen Adalimumab-Therapie.

Aktuell werden weitere Biologika wie etwa Ustekinumab oder Secukinumab in Studien untersucht und machen Hoffnung auf weitere wirksame Therapien [6].

Biologika bei atopischem Ekzem

Das Wort Atopie beschreibt eine genetisch determinierte Bereitschaft, gegen bestimmte exogene Substanzen sensibilisiert zu werden und eine Erkrankung des atopischen Formenkreises zu entwickeln. Zum atopischen Formenkreis gehören: Rhinoconjunctivitis allergica (Heuschnupfen), allergisches Asthma bronchiale und atopisches Ekzem (**Abb. 7**). Das atopische Ekzem, umgangssprachlich auch als Neurodermitis bekannt, ist eine chronisch rezidivierende entzündliche Dermatoze. Bekannt ist, dass Hautbarrieredefekte, Störungen im Immunsystem sowie Triggerfaktoren für das Auftreten der typischen Hauterscheinungen, vorwiegend an den Prädispositionsstellen zum Beispiel im Beugenbereich, verantwortlich sind. Ursächlich dafür sind verschiedene Faktoren wie beispielsweise Änderungen der epidermalen Filaggrinstruktur durch Mutationen in einem Strukturprotein der Keratinozyten. Diese pathologischen Veränderungen stören die Hautbarriere und verändern den pH-Wert sowie die physiologische mikrobiologische Besiedelung der Haut. Dadurch findet man vermehrt den

pathogenen Keim *Staphylococcus aureus* auf der Haut von Neurodermitis-Patienten, der wiederum zur Intensivierung der Entzündung und zur Entstehung von Superinfektionen beiträgt.

Die Behandlung des atopischen Ekzems erfolgt nach einem Stufenschema. Die Prävention mit der Stabilisierung der Hautbarriere und Meiden von Triggerfaktoren steht an allererster Stelle. Die ausreichende Basistherapie mit hydratisierenden Externa (z. B. mit den Additiven Glycerin oder Harnstoff), hausstaubreduzierende Maßnahmen, Meiden von nachgewiesenen Allergenen wie Pollen oder Kontaktallergenen sowie Eliminationsdiäten bei nachgewiesener Unverträglichkeit stellen die Grundpfeiler jeder Neurodermitis-Therapie in jedem Stadium der Erkrankung dar. Hier sollte unbedingt eine Ernährungsberatung stattfinden, um unsachgemäße Diäten zu vermeiden. Bei Auftreten von Ekzemen im Schub sollten dann immunmodulierende Medikamente topische Anwendung finden: Calcineurin-Inhibitoren und/oder Glucocorticoide gegebenenfalls in Kombination mit Antiseptika und/oder juckreizstillenden Externa. Bei schweren, häufig rezidivierenden Verläufen werden Systemtherapeutika empfohlen. Hierzu ist bislang nur Ciclosporin oral zugelassen [2, 18].

Dupilumab

Bislang ist weltweit als einziges Biologikum Dupilumab in den USA zugelassen (Stand: Mai 2017). In Europa wird die Zulassung im Winter 2017 für die moderat bis schwere atopische Dermatitis erwartet. Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Alpha-Kette der Rezeptoren von IL-4 und IL-13 parallel blockiert. Phase-IIb- und Phase-III-Studien sind bereits abgeschlossen. Die Verbesserung des Eczema Area and Severity Index (EASI) und der Lebensqualität sowie die Reduktion des Pruritus war in allen Studien signifikant gegenüber Placebo nachweisbar. Der EASI ist das Pendant zum PASI bei der atopischen Dermatitis. Wie bei PASI wird die Rötung und Erhabenheit sowie die Ausdehnung der befallenen Haut bestimmt. Anstelle der Schuppung werden beim EASI die Lichenifikation (Vergröberung und Verdickung der Haut) und die Exkoration (Kratzspuren) bestimmt.

Die Ergebnisse der Phase-III-Studien SOLO 1 und SOLO 2, bei denen Patienten Placebo-kontrolliert über 16 Wochen mit Dupilumab 300 mg wöchentlich oder alle zwei Wochen behandelt wurden, zeigen ein Erreichen des primären Endpunkts bei 38 % gegenüber 10 % in der Placebo-Gruppe. Das primäre Ziel war ein Investigator Global Assessment (IGA) von 0 oder 1, was keiner oder einer ganz geringen Krankheitsaktivität entspricht. Knapp 50 % der Patienten in der Verum-Gruppe erreichten einen EASI75 im Vergleich zu 15 % bei Placebo. Das Nebenwirkungsspektrum unter Verum und Placebo war ähnlich [14].



Abb. 7. Schweres atopisches Ekzem: vor Therapie (links) und vier Monate nach Dupilimumab-Therapie (rechts)

Ausblick: IL-31-Rezeptor-Therapie

IL-31 ist ein inflammatorisches Zytokin, das Pruritus induzieren kann. So wurde gezeigt, dass eine Hochregulierung von IL-31 zum Wachstum von sensiblen Nervenfasern und zu einer vermehrten Verästelung dieser in der Haut führen kann. Der IL-31-Rezeptor-Antikörper Nemolizumab wurde in einer Phase-II-Studie über 12 Wochen Placebo-kontrolliert getestet. Es zeigte sich eine dosisabhängige (0,1–2,0 mg alle vier Wochen) Pruritusreduktion und durchschnittlich 50 % verglichen zu einer 20%igen Reduktion in der Placebo-Gruppe. Der EASI-Score konnte um 44,6 % in der Verum-Gruppe (Placebo-Gruppe 20,9 %) reduziert werden.

Als Nebenwirkungen wurden Infektionen des oberen Respirationstrakts sowie vereinzelt periphere Ödembildung und Creatinkinasen-Anstieg berichtet. Die Effekte betrafen vorwiegend die Reduktion des Pruritus, der Hautzustand selbst hatte sich nur moderat gebessert [12].

Sicherheit

Bei der Behandlung dieser chronischen Hauterkrankungen spielt neben der Effektivität der Therapie die Sicherheit eine zentrale Rolle. Klinische Studien werden geplant, um vor allem die Effektivität einer Therapie zu belegen. Die Teilnehmer an klinischen Studien sind durch Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert und häufig nicht mit den Patienten in der täglichen Praxis vergleichbar. Darüber hinaus sind klinische Studien aufgrund der häufig nur kurz gewählten Beobachtungsdauer nicht in der Lage, Langzeiteffekte der

Medikamente zu detektieren. Um diese Fragen zu klären, wurde beispielsweise im Jahr 2008 für Psoriasispatienten unter Systemtherapie das Register „PsoBest“ unter Leitung von Professor Matthias Augustin, Hamburg, ins Leben gerufen. Hier können alle Patienten in Deutschland, die auf eine neue Systemtherapie eingestellt werden (Biologika oder konventionelle Therapie wie MTX oder Ciclosporin), eingeschlossen werden. Sie werden über zehn Jahre beobachtet. Bei der Registererhebung geht es neben der Langzeiteffektivität vor allem um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), Malignome sowie schwere kardiale Ereignisse (MACE). Etwa 1000 der 4000 Teilnehmer erhielten Biologika, womit insgesamt auf etwa 2500 Patientenjahre unter Biologika-Therapie zurückgeblendet werden kann (Daten von Ende 2015). Insgesamt konnten bis dato weder für schwere kardiale noch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse signifikante Unterschiede zwischen den Biologika und den konventionellen Systemtherapien beobachtet werden. Auch für die Malignomrate fand sich bisher kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Therapiegruppen. Lediglich die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung schwerer Infektionen kann unter Therapie mit Biologika erhöht sein. Die am häufigsten beobachtete schwere Infektion ist die Pneumonie, die unter den konventionellen Therapien in 0,1 von 100 Patientenjahren im Vergleich zu 0,3 in 100 Patientenjahren unter Biologika-Therapie auftritt [15]. Für die Behandlung mit Omalizumab und den neuen Neurodermitistherapien liegen aktuell keine systematischen Sicherheitsdaten außerhalb der klinischen Studien vor.

Tab. 1. Übersicht über geschätzte Kosten und Evidenz konventioneller versus Biologika-Therapie bei Psoriasis bzw. Urtikaria (Omalizumab) [ROTE LISTE Ausgabe 1/2017 Januar 2017]

	Medikament	Wirkstoff	Dosierung	Jahrestherapie-kosten	Therapiekosten 1. Jahr	Evidenz-grad	Evidenz-niveau
Konventionelle Therapien	Immunosporin®	Ciclosporin	3 mg/kg KG täglich bei 80 kg -> 250 mg/Tag	3465,16 EUR	3465,16 EUR	A	1
	Fumaderm®	Fumarsäureester	3 Tabletten pro Tag	3424,40 EUR	3349,18 EUR	A	2
	Methotrexat	Methotrexat	15 mg pro Woche s.c	1131,69 EUR	1131,69 EUR	A	2
	Neotigason	Retinoide	50 mg pro Tag	2200,08 EUR	2200,08 EUR	A	2
	Otezla®	Apremilast	30 mg 2x täglich	15 056,55 EUR	14 976,00 EUR	A	1
Biologika-Therapien	Humira®	Adalimumab	40 mg alle 2 Wochen	22 808,41 EUR	24 438,75 EUR	A	1
	Enbrel®	Etanercept	50 mg wöchentlich	22 499,27 EUR	22 499,27 EUR	A	1
	Remicade®	Infliximab	5 mg/kg KG alle 8 Wochen bei 80 kg	26 008,01 EUR	33 438,87 EUR	A	1
	Taltz®	Ixekizumab	80 mg alle 4 Wochen	23 222,48 EUR	34 833,72 EUR	A	1
	Cosentyx®	Secukinumab	300 mg alle 4 Wochen	28 372,05 EUR	21 111,32 EUR	A	1
	Stelara®	Ustekinumab	45 oder 90 mg alle 3 Monate	20 021,88 EUR	30 032,82 EUR	A	1
	Xolair®	Omalizumab	300 mg alle 4 Wochen	20 021,88 EUR	20 021,88 EUR	A	1

KG: Körpergewicht; s.c.: subkutan

Eine Übersicht über geschätzte Kosten und Evidenz konventioneller versus Biologika-Therapie bei Psoriasis beziehungsweise Urtikaria ist in **Tabelle 1** dargestellt.

Fazit

Das Patientenmanagement bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen hat sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Systemtherapeutika sind zum Einsatz schwerer Verlaufsformen bei nahezu allen chronisch entzündlichen Dermatosen einsetzbar. Die Krankheitslast (Krankheitsaktivität und Lebensqualität) kann begleitend durch validierte Scores gut verlaufskontrolliert werden. Mögliche Nebenwirkungen sind gut zu monitorieren. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit bestehende Komorbidität durch die Systemtherapie positiv mit beeinflusst wird. Hier ergeben sich bereits erste Hinweise auf einen positiven Trend.

Interessenkonflikterklärung

PS gibt an, dass sie Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Novartis, AbbVie, Janssen, Leo Pharma und Celgene erhalten hat. Außerdem hat sie Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Novartis, MSD, Celgene, AbbVie und Janssen erhalten.

SZ gibt an, dass er Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Klosterfrau, Novartis, Leti, Celgene, MSD, Janssen, Leo, Lilly, AbbVie, CSL, Shire und Sobi erhalten hat, des Weiteren Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Novartis, MSD, Leti, Lilly, Leo, Celgene, AbbVie, Janssen, Infectopharm, Hans Karres, Allergopharm, Pflieger, CSI, Shire und Sobi.

Inflammatory dermatoses – biologics therapy

The therapeutic spectrum for chronic inflammatory skin disorders, especially for severe cases, has been broadened by the increasingly better understanding of their pathophysiology. Through the realization of the immunological interaction of vari-

ous cytokines, these could be identified as new targets for biologic therapies. This led to a revolution in the dermatological treatment repertoire. More and more systemic therapeutic options are available instead of the prior purely external treatment options. In the course of this development it became evident that several chronic inflammatory skin dermatological disorders are accompanied by a high comorbidity load which ultimately calls for systemic therapy.

Key words: Biologics; dermatosis; psoriasis

Literatur

1. AWMF-Leitlinie. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011.
2. Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. Br J Dermatol 2017; doi: 10.1111/bjd.15470 [Epub ahead of print].
3. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. Indian Dermatol Online J 2016;7:471–80.
4. Duarte GV, Oliveira MF, Follador I, Silva TS, et al. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients – need for a multidisciplinary approach. An Bras Dermatol 2016;91:743–7.
5. Gordon K, Blauvelt A, Papp K, Langley R, et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med 2016;375:345–56.
6. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375:422–34.
7. Kolkhir P, Metz M, Altricher S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases. Allergy 2017; doi: 10.1111/all.13182 [Epub ahead of print].
8. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. N Engl J Med 2014;371:326–38.
9. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, et al. Omalizumab for treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;368:924–35.
10. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011;303:1–10.
11. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res 2007;299:111–38.
12. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017;376:826–35.
13. Sibgatulina NA, Kuz'mina NS, Rakhmatullina NM, Gevarzieva V. Autoantibodies to thyroid gland antigens in chronic relapsing urticaria. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 2002;(5):69–71.
14. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky, Beck LA, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335–48.

15. Spehr C, Rustenbach SJ, von Kiedrowski R, Radtke MA, et al. PsoBest: drug safety in systemic treatment for Psoriasis. Posterpräsentation Wien EADV 2016.
16. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol 2017;76:377–90.
17. Von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen H, Ostendorf R, et al. Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. Fürstenwalde/Spree: Onkoder e. V., 2016.
18. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Allergo J Int 2016;25:82–95.
19. Wohlrab J, Fiedler G, Gerdes S, Nast A, et al. Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis. Arch Dermatol Res 2013;305:91–8.
20. World Health Organisation (WHO). Global report on Psoriasis. Genf: WHO, 2016.
21. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:619–44.
22. Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, et al. S3-Leitlinie Urtikaria Teil 1 und 2. Allergo J 2011;20:249–76.



Prof. Dr. med. Petra Staubach ist Oberärztin an der Universitäts-Hautklinik Mainz.

Seit 2000 hat sie die Facharztanerkennung Dermatologie, seit 2002 die Zusatzbezeichnung Allergologie, Ernährungsmedizin, Naturheilverfahren, Akupunktur, Psychosomatik. Prof. Staubach ist seit vielen Jahren Leiterin des klinischen Studien-

zentrums der Hautklinik Universitätsmedizin Mainz. Seit diesem Jahr ist sie außerplanmäßige Professorin. Ihre medizinischen Schwerpunkte sind Disease management entzündlicher Dermatosen inklusive Versorgungsforschung, Lokaltherapien in der Dermatologie – Etablierung von Magistralrezepturen, Orphan Diseases wie Mastozytose sowie hereditäre Angioödeme.



Dr. med. Sebastian Zimmer ist Facharzt an der Universitäts-Hautklinik Mainz.

Von 2005 bis 2011 studierte er an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main Humanmedizin. Drei Jahr später schloss er seine Promotion an der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschir-

urgie des Klinikums der J.-W.-Goethe-Universität ab. Seine Facharztausbildung machte er an der Hautklinik Mainz der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Seit Anfang diesen Jahres ist er Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Sein klinischer Schwerpunkt liegt im Bereich entzündlicher Dermatosen und klinischer Studien in dieser Indikation. Des Weiteren obliegt ihm die interdisziplinäre Koordination im Autoimmunzentrum Mainz und die Koordination des «DermaCampus» Karger Kompass Dermatologie 2017.

Bedeutung des Neuropeptids CGRP bei primären Kopfschmerzen

CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe

Karl Messlinger, Erlangen, Dagny Holle-Lee und Hans-Christoph Diener, Essen*

Die Ätiologie und Pathogenese der primären Kopfschmerzen Migräne oder Clusterkopfschmerz ist nur teilweise geklärt. Ein biologischer Mediator, das Calcitonin gene-related peptide (CGRP), scheint bei beiden Kopfschmerzentitäten eine wichtige Rolle zu spielen. CGRP ist ein vasoaktives Neuropeptid, das von einem Teil der primären afferenten Nervenfasern freigesetzt wird. Es hat in vielen Organen meist protektive Wirkungen, kann aber bei Migränapatienten auch Kopfschmerzattacken auslösen. Die Mechanismen sind dabei weitgehend unklar, die Diskussion um eine periphere versus zentrale Wirkung von CGRP ist im Gange. Ungeachtet dessen zielt die bestehende und zukünftige Pharmakotherapie dieser Erkrankungen entweder darauf, die Freisetzung von CGRP durch selektive 5-HT_{1B/D}-Agonisten (die sogenannten Triptane) zu hemmen, CGRP-Rezeptoren durch Antagonisten (sog. Gepante) zu blockieren oder neuerdings, noch in klinischer Prüfung befindlich, das Molekül CGRP selbst oder CGRP-Rezeptoren durch humanisierte monoklonale Antikörper zu inaktivieren. Insbesondere durch die Antikörper hofft man, vor allem hochfrequente und chronische Migräne sowie Clusterkopfschmerzen ohne kardiovaskuläres oder hepatisches Risiko therapieren zu können.

Arzneimitteltherapie 2017;35:272–81.

Die Entwicklung der Pharmakotherapie der Migräne ist eng mit den historischen Migränetheorien verbunden. Bereits in den 1930er-Jahren hatte man entdeckt, dass Ergotamintartrat, ein unspezifischer 5-HT₁-Agonist, bei Migräneanfällen nicht nur den Schmerz verminderte, sondern gleichzeitig auch die Dilatation und Pulsation der Arteria temporalis reduzierte [39]. Daraus schloss man, dass der Schmerz bei „vaskulären Kopfschmerzen“ durch Erweiterung intra- und extrakranialer Gefäße zustande kommt, indem die umgebenden trigeminalen Nervenfasern gereizt werden. Von dieser vaskulären Theorie als alleinige Erklärung für den Migräneschmerz rückte man in der Folgezeit langsam ab, da es immer mehr Widersprüche gab, zum Beispiel die fehlende Korrelation zwischen der durch Bildgebung gemessenen Arterienweite und dem Kopfschmerz [37]. Die vaskuläre Hypothese regte aber wesentlich die Entwicklung spezifischer 5-HT_{1B/D}-Agonisten (Triptane) als Migränetherapeutika an, darunter als erste klinisch verwendete Substanz das Sumatriptan, das nach wie vor in verschiedenen Formulierungen eingesetzt wird [30].

In den 1980er-Jahren wurde bei tierexperimentellen Untersuchungen entdeckt, dass Ergotamine und Sumatriptan die Plasmaextravasation aus der Dura mater encephali hemmen. Dies begründete die nächste Theorie zur

Migräneentstehung, die Theorie der neurogenen Entzündung [9, 36]. Neurogene Entzündungsvorgänge werden durch die Freisetzung von proinflammatorischen Neuropeptiden aus aktivierten Nervenfasern ausgelöst, wenn man zum Beispiel das Ganglion trigeminale elektrisch stimuliert. Die Plasmaextravasation als wichtigstes Element der neurogenen Entzündung kommt hauptsächlich durch die Wirkung von Substanz P aus afferenten Fasern zustande. Man setzte zunächst große Hoffnungen darauf, dass sich Migräneschmerz durch Blockade der Substanz-P-(NK₁-) Rezeptoren und Hemmung der Plasmaextravasation behandeln lässt [2]. Als sich aber neu entwickelte Hemmsubstanzen der Plasmaextravasation bei Migräne als unwirksam erwiesen [32, 35], konnte auch die neurogene Entzündungstheorie der Migräneentstehung in ihrer ursprüngli-

*Modifizierter Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2017;24:44–55.

Prof. Dr. med. Karl Messlinger, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen

Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle-Lee, Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Westdeutsches Kopfschmerzzentrum und Neurologische Klinik der Universität Duisburg-Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uk-essen.de

chen Form nicht weiter aufrechterhalten werden. Bei den Untersuchungen zu neurogenen Entzündungsvorgängen wurde man auf das mit Substanz P kolokalisierte Calcitonin gene-related peptide (CGRP) aufmerksam. Es wurde durch Stimulation des Ganglion trigeminale in den Sinus sagittalis superior freigesetzt. Dieser Vorgang ließ sich durch Dihydroergotamin und Sumatriptan vermindern [8]. Die damals praktizierte Behandlung einer ganz anderen Schmerzerkrankung, der Trigeminusneuralgie, führte auf die Spur des CGRP: Die Thermokoagulation des Ganglion trigeminale löste eine ipsilaterale Rötung des Gesichts aus, und im Jugularvenenblut der Patienten fand man gleichzeitig hohe Plasmaspiegel von CGRP [18]. So lag der Gedanke nahe, dass auch die spontane Aktivierung trigeminaler Afferenzen mit einer erhöhten CGRP-Freisetzung einhergehen könnte. Tatsächlich wurden bei Migräne- und Clusterattacken erhöhte Plasmaspiegel von CGRP im venösen Abstromgebiet des Kopfes gefunden, die sich nach erfolgreicher Therapie durch Sumatriptan normalisierten [19]. Seither konzentrierte man sich auf die neuronalen und vaskulären Wirkungen von CGRP als Schlüsselmediator der Migräne. Da meningeale Blutgefäße mit ihrer trigeminalen Innervation an der Kopfschmerzentstehung beteiligt sind, spricht man häufig vom „trigeminovaskulären System“ und bezeichnet Migräne und Clusterkopfschmerz – unabhängig von der internationalen Kopfschmerzklassifikation – als vaskuläre Kopfschmerzen.

CGRP als Schlüsselmediator

Das wichtigste Argument für die Schlüsselrolle von CGRP bei Migräne und Clusterkopfschmerz sind die klaren therapeutischen Effekte bei Hemmung der CGRP-Freisetzung oder der CGRP-Rezeptoren [17].

Das Neuropeptid CGRP mit den zwei Isoformen Alpha-CGRP und Beta-CGRP besteht aus 37 Aminosäuren und wird in Nervenzellen durch alternatives Spleißen bei der Expression des Calcitonin-Gens gebildet [1]. CGRP wird im peripheren und im zentralen Nervensystem einschließlich des Gehirns exprimiert [41]. Es gibt verschiedene zentrale Angriffspunkte von CGRP, die bei der Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen können, doch sie liegen fast alle innerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Eine der wesentlichen Fragen ist daher, ob und zu welchem Anteil Therapeutika, die gegen CGRP-Wirkungen gerichtet sind, die Blut-Hirn-Schranke überwinden. In einer neuen Untersuchung beim Rhesusaffen und beim Menschen mittels Positronen-Emissions-Tomographie wurde ein radioaktiver Tracer (^{11}C MK-4232) gegeben, der an CGRP-Rezeptoren bindet, und

dann der Rezeptorbesatz mit und ohne vorherige Gabe des CGRP-Rezeptorantagonisten Telcagepant berechnet [29]. Das Ergebnis war, dass 4–10 % der zentralen CGRP-Rezeptoren von Telcagepant besetzt sind, wenn dieses in klinischer Dosierung von 140 mg verabreicht wurde. Die Autoren befanden diesen Prozentsatz als zu gering, um daraus auf eine effektive zentrale Wirksamkeit von Telcagepant bei Migräne schließen zu können.

Ob eine andauernde Hemmung der CGRP-Wirkungen auch prophylaktisch bei Migräne sein kann, ist bislang nicht hinreichend bekannt, aber von großem klinischem Interesse, um vor allem chronische Migräne behandeln zu können. Allerdings können unter solchen Bedingungen schwerwiegende Nebenwirkungen nicht von vornherein ausgeschlossen werden, denn es gibt auch außerhalb des trigeminovaskulären Systems viele Wirkungen von CGRP.

CGRP-Antagonisten zur Behandlung akuter Migräneattacken

Nachdem der mögliche pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Ausschüttung von CGRP während akuter Migräneattacken beim Menschen als ein wichtiger Mechanismus erkannt war, wurden direkte Antagonisten für den CGRP-Rezeptor entwickelt und zur Behandlung akuter Migräneattacken untersucht (Tab. 1).

BIBN 4096 (Olcagepant)

Die erste Substanz war der CGRP-Rezeptor-Blocker BIBN 4096 (Olcagepant). In einer Dosisfindungsstudie wurde diese Substanz während einer akuten Migräneattacke intravenös gegeben. Eine Besserung der Kopfschmerzen innerhalb von zwei Stunden wurde bei 66 % der Patienten beobachtet, die mit BIBN 4096 behandelt wurden, verglichen mit 27 % der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden [33]. Damit war der wissenschaftliche Beweis erbracht, dass eine Blockierung des CGRP-Rezeptors eine effektive Therapie von akuten Migräneattacken darstellt. BIBN 4096 hatte keine relevanten Nebenwirkungen, insbesondere keine vasokonstriktiven Eigenschaften.

Die Weiterentwicklung von Olcagepant wurde eingestellt, da es nicht möglich war, das Molekül so zu modifizieren, dass eine wirksame orale Absorption stattfand.

BI 44370 TA

Die Folgesubstanz war der CGRP-Rezeptor-Antagonist BI 44370 TA. In einer Dosisfindungsstudie wurden 50, 200 und 400 mg BI 44 370 TA mit Eletriptan 40 mg und Placebo verglichen. Den primären Endpunkt, nämlich Schmerzfrei-

Tab. 1. CGRP-Antagonisten zur Behandlung akuter Migräneattacken (Ergebnisse für die jeweils höchste Dosis)

Substanz	Studie	Vergleich	Schmerzfrei nach ... (Dosis)	Verum	Placebo	Komparator	Kommentar	Referenz
BIBN 4096	Dosisfindung, i. v. 0,25–10 mg	Placebo	30 Minuten (10 mg)	17 %	2 %	–	Entwicklung eingestellt	[33]
BI 44370 TA	Oral 50, 200, 400 mg	Placebo, Eletriptan 40 mg	2 Stunden (400 mg)	27,4 %	34,8 %	8,6 %	Entwicklung eingestellt	[13]
Telcagepant	Oral 50,150, 300 mg	Placebo	2 Stunden (300 mg)	23,8 %	10,7 %	–	Dosisfindung	[11]
MK-0974	Oral 150, 300 mg	Placebo, Zolmitriptan 5 mg	2 Stunden (300 mg)	27 %	10 %	31 %		[25]
MK-0974	Oral 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 mg	Placebo, Rizatriptan 10 mg	2 Stunden (600 mg)	32,1 %	14,3 %	33,4 %	Dosisfindung	[28]
Telcagepant	Oral 2,5, 5, 10, 20, 50, 100, 200 mg	Placebo	2 Stunden (200 mg)	36,2 %	9,8 %	–	Dosisfindung	[21]
Telcagepant	Oral 140, 280 mg	Placebo	2 Stunden (280 mg)	25,2 %	10,2 %	–		[23]
Telcagepant	Oral 19 820 Attacken 300 mg	Rizatriptan 10 mg 10 981 Attacken				–	Langzeitsicherheitsstudie	[10]
BMS-927711	Oral 10, 25, 75, 150, 300, 600 mg	Placebo, Sumatriptan 100 mg	2 Stunden (600 mg)	23 %	15,3 %	35 %	Dosisfindung	[31]
Ubrogepant	Oral 1, 10, 25, 50, 100 mg	Placebo	2 Stunden (100 mg)	25,5 %	8,9 %	–	Dosisfindung	[40]

heit nach zwei Stunden, erreichten 27,4 % der Patienten in der 400 mg Dosis von BI 44370 TA, 34,8 % mit Eletriptan und 8,6 % in der Placebo-Gruppe [13]. Die niedrigeren Dosierungen von BI 44370 TA waren einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen.

BI 44370 TA wurde nicht weiterentwickelt, da es zu viele Interaktionen mit anderen Medikamenten hatte, die zur Prophylaxe der Migräne oder bei einer Behandlung von vaskulären Erkrankungen eingesetzt werden.

Telcagepant

MSD entwickelte eine Reihe von CGRP-Rezeptor-Antagonisten, darunter Telcagepant und MK3207. Telcagepant wurde in insgesamt acht randomisierten Studien in der Behandlung von akuten Migräneattacken untersucht. Über alle Studien hinweg lag der Prozentsatz der Patienten, die nach zwei Stunden schmerzfrei waren, zwischen 22 % und

35 % und die entsprechenden Placebo-Raten zwischen 9,6 % und 19 % [12]. Metaanalytisch ergab sich daraus ein Odds-Ratio von 2,70, das mit einem p-Wert < 0,01 signifikant war. In zwei der Studien [10, 25] wurde Telcagepant mit Zolmitriptan und Rizatriptan verglichen. In beiden Studien waren die Triptane signifikant besser wirksam als Telcagepant. Über alle Studien hinweg hatte Telcagepant ein sehr gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Numerisch lagen die Nebenwirkungsraten im Placebo-Bereich. Zolmitriptan und Rizatriptan hatten signifikant mehr Nebenwirkungen als Telcagepant. Telcagepant war auch reproduzierbar gut wirksam, was in einer Studie belegt wurde, in der vier konsekutive Migräneattacken behandelt wurden [23]. Im Rahmen einer Sicherheitsstudie wurden auch Patienten, die unter einer Migräne litten und eine koronare Herzerkrankung hatten, mit Telcagepant behandelt [26]. Bei den 114 Patienten, die Telcagepant einnahmen, traten keine kardiovaskulären Nebenwirkungen auf. In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob die Kombination von Telcagepant plus Ibuprofen oder Paracetamol einer Monotherapie überlegen war [22]. Dies war nicht der Fall.

Tab. 2. CGRP-Antagonisten zur Migräneprophylaxe

Substanz	Studie	Vergleich	Zielgröße	Reduktion unter		Komparator	Kommentar	Referenz
				Verum	Placebo			
Telcagepant	Oral; 140, 280 mg	Placebo	Kopfschmerztag/ Monat	-3,1	-1,7	-	Vom DSMB abgebrochen	[24]
Telcagepant	Oral; 140 mg	Placebo	Kopfschmerztag/ Monat	-8,8	-9,3	-	Menstruelle Migräne	[26]

DSMB: Daten- und Sicherheitsüberwachungskomitee

In der Folgezeit wurde dann Telcagepant zur Migräneprophylaxe untersucht (Tab. 2). In der ersten Studie [24] wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 3 und 14 Migränetage pro Monat hatten. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten entweder 2 × 140 mg, 2 × 280 mg Telcagepant täglich oder Placebo über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Die Studie wurde vom Sicherheitskomitee abgebrochen, nachdem 660 Patienten randomisiert worden waren. Bei 13 Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Leberwerte und bei zwei Patienten zu einem massiven Anstieg der Leberwerte. In der zweiten Studie [27] untersuchte man Telcagepant zur Prävention der menstruellen Migräne. Es handelte sich um eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie bei Frauen mit perimenstruellen Kopfschmerzen. Die Frauen erhielten entweder 140 mg Telcagepant oder Placebo in einem randomisierten Verhältnis von 2:1 über sieben konsekutive Tage während der Menstruation. In die Verum-Gruppe wurden 2659 und in die Placebo-Gruppe 1327 Frauen eingeschlossen. Bezüglich des primären Endpunktes, Migränetage pro Monat zu reduzieren, war die Studie negativ. Die Zahl der Migränetage in den sieben Tagen der Behandlung war allerdings unter Telcagepant signifikant geringer. Während der Studie kam es bei drei Frauen zu einer massiven Erhöhung der Leberwerte.

Als Konsequenz aus den zuletzt zitierten Studien wurde die Entwicklung von Telcagepant beendet.

Grund dafür war, dass nicht ausgeschlossen werden konnte, dass selbst bei einer Einschränkung zur Behandlung akuter Migräneattacken die Substanz, wie alle Medikamente zur Attackentherapie, missbräuchlich häufig verwendet werden würde.

BMS-927711

Ein weiterer CGRP-Antagonist war BMS-927711. Die Substanz wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie an 885 Patienten untersucht [31]. Die eingesetzten Dosierungen waren 10, 25, 75, 150, 300 oder 600 mg BMS-927711. Als Vergleichs-

substanz dienten 100 mg Sumatriptan und Placebo. Der primäre Endpunkt war Schmerzfremheit nach zwei Stunden. Ab einer Dosis von 25 mg war die Substanz signifikant wirksamer als Placebo. Die beiden höchsten Dosierungen hatten eine Wirksamkeit, die ähnlich der von Sumatriptan war. Die Rate an Nebenwirkungen entsprach der von Placebo.

Die Entwicklung von BMS-927711 wurde in der Folgezeit eingestellt, wobei nicht bekannt ist, was die Gründe dafür waren.

MK-162 (Ubrogepant)

Ein anderer neuer CGRP-Antagonist ist MK-162 (Ubrogepant). Das Molekül unterscheidet sich von Telcagepant und MK3207. In einer Dosisfindungsstudie wurden 834 Patienten eingeschlossen [40]. Die Dosierung von Ubrogepant betrug 1, 10, 25 oder 100 mg. Der primäre Endpunkt war Schmerzfremheit nach zwei Stunden. Ab der Dosis von 25 mg war die Wirksamkeit verglichen mit Placebo signifikant besser. Die Besserung der Kopfschmerzen von mittelschwer oder schwer auf leicht bis keine Kopfschmerzen war jedoch nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo. Die berichteten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Übelkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Somnolenz. Eine Erhöhung der Leberwerte wurde nicht beobachtet. Diese Studie zeigt eine dosisabhängige Wirkung von Ubrogepant in der Akuttherapie von Migräneattacken.

Insgesamt ist der Therapieeffekt von Ubrogepant nicht sehr beeindruckend. Auffällig ist, dass die Ergebnisse der Studie erst vier Jahre nach Durchführung der Studie publiziert wurden.

Bisher liegen auch keine Sicherheitsdaten zu Ubrogepant vor, wenn die Substanz täglich oder häufiger eingenommen wird.

Tab. 3. CGRP- oder CGRP-Rezeptor-Antikörper zur Prophylaxe der Migräne (Ergebnisse für die jeweils höchste Dosis)

Substanz Anzahl	Studie	Vergleich	Zielgröße	Reduktion unter		50%-Responderrate		Kommentar	Referenz
				Verum	Placebo	Verum	Placebo		
ALD403 n = 163	Phase II, 5–14 Migränetage 1 × 1000 mg i. v.	Placebo	Migränetage	–5,6	–4,6	61%	33%		[14]
AMG 334 n = 483	Phase II 4–14 Migränetage 7, 21, 70 mg alle 4 Wochen s. c.	Placebo	Migränetage	–3,4	–2,3	46%	30%		[38]
LY2951742 n = 218	Phase II 4–14 Migränetage 150 mg alle 2 Wochen s. c.	Placebo	Migränetage	–4,2	–3,0	70%	45%		[15]
TEV 48125 n = 297	Phase II 8–14 Migränetage 225, 675 mg alle 4 Wochen s. c.	Placebo	Migränetage	–6,1	–3,5	59%	28%		[4]
TEV 48125 n = 264	Phase II, > 15 Migränetage initial 675, dann 225 mg bzw. durchweg 900 mg alle 4 Wochen s. c.	Placebo	Kopfschmerz- stunden/ Monat	–67,5	–37,1	55%	31%	Chronische Migräne	[3]

CGRP- oder CGRP-Rezeptor-bindende Antikörper

Die Wirkungen CGRP-bindender Antikörper wurden in präklinischen Experimenten an Ratten getestet. Ein humanisierter CGRP-bindender monoklonaler Antikörper von Rinat Neuroscience hemmte in myographischen Experimenten den muskelrelaxierenden Effekt von Alpha-CGRP auf isolierte zerebrale Arterien [16]. Zwei Antikörper von Rinat aus der Maus (MuMab 4901 and MuMab 7E9) hemmten den durch elektrische Stimulation ausgelösten Blutflussanstieg und die neurogene Entzündung von meningealen Arterien im geschlossenen kranialen Fenster in einer Dosierung von 10 mg/kg i. v. in gleicher Größenordnung wie der CGRP-Antagonist Olcegepant (300 µg/kg), zwar mit langsam einsetzender Wirkung, aber langer Wirkdauer von mindestens einer Woche [42]. MuMab 4901 (30 mg/kg) hatte keinen signifikanten Effekt auf Herzfrequenz oder Blutdruck bei wachen Tieren.

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass kleine Moleküle, die direkt den CGRP-Rezeptor antagonisieren, aufgrund ihrer Lebertoxizität oder schwierigen Wechselwirkungen wahrscheinlich für die Behandlung von akuter Migräne ungeeignet sind, wurden monoklonale humanisierte Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (AMG334) oder das CGRP-Molekül selbst entwickelt (LY2951742, TEV-48125, ALD-403). Letztere Substanzen wurden bisher in Phase-II-Studien zur Prophylaxe der episodischen Migräne untersucht, TEV-48125 auch zur Prophylaxe der chronischen Migräne (Tab. 3).

ALD403

ALD403 von Alder Biopharmaceuticals ist ein humanisierter selektiver Anti-CGRP-Immunglobulin-G(IgG)-Antikörper mit einer Größe von etwa 150 kDa, der in B-Zellen von Kaninchen durch Genetic Engineering hergestellt wurde. Er bindet mit hoher Potenz ($K_d < 20$ pM) an Alpha- und Beta-CGRP und hat eine Plasma-Halbwertszeit von 31 Tagen. Die Substanz wird alle drei Monate in einer einstündigen Infusion intravenös appliziert. Die Phase-II-Studie war eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Untersuchung, in die Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit 5 bis 14 Migränetagen im Monat eingeschlossen wurden [14]. In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten eine einmalige Infusion von 1000 mg ALD403. Es wurden 82 Patienten in die Placebo-Gruppe und 81 in die ALD403-Gruppe randomisiert. 80% der Patienten waren Frauen. Die durchschnittliche Zahl der Migränetage im Monat betrug 8,5 und die Zahl der Migräneattacken lag zwischen 6,0 und 6,7. Die mittlere Reduktion der Migränetage in den Wochen 5 bis 8 verglichen mit der Baseline betrug –5,6 Tage für ALD403 und –4,6 Tage für die Placebo-Gruppe. Der geringe Unterschied war statistisch signifikant. Die unter ALD403 berichteten häufigsten Nebenwirkungen waren Husten, Schnupfen, Heiserkeit sowie Harnwegsinfektionen. Alle anderen Nebenwirkungen waren genauso häufig wie in der Placebo-Gruppe. Insgesamt zeigt die Phase-II-Studie für ALD403 eine gute Verträglichkeit mit einer 50%-Responderrate (Anteil der Patienten mit einer min-

destens 50%igen Reduktion der Migränetage) unter Verum von rund 60 % (Tab. 3). Bemerkenswert war, dass 16 % der mit Verum behandelten Patienten während der zwölfwöchigen Studiendauer keine einzige Migräneattacke hatten.

Die Ergebnisse mit ALD403 müssen jetzt in einer laufenden Phase-III-Studie bestätigt werden.

AMG 334 (Erenumab)

AMG 334 von Amgen ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität ($K_d = 25$ pM) an CGRP-Rezeptoren bindet, ohne dass er agonistische Aktivität aufweist. Die Substanz wird einmal monatlich subkutan appliziert. In der Phase-II-Studie, die multizentrisch randomisiert und doppelblind durchgeführt wurde, wurden Migränapatienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen [38]. In der Dosisfindungsstudie wurden 7, 21 und 70 mg AMG 334 mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Migränetage pro Monat zwischen der Baselinephase von vier Wochen und der zwölfwöchigen doppelblinden Behandlungsdauer. In die Studie wurden insgesamt 483 Patienten eingeschlossen, 160 Patienten erhielten Placebo. 81 % der Patienten waren Frauen. Die durchschnittliche Zahl der Migränetage in der Baseline betrug 8,7, die Zahl der Migräneattacken 5,4. Unter Placebo betrug die Reduktion der Migränetage 2,3 pro Monat. Die Reduktion unter Verum betrug 2,2 Tage bei 7 mg AMG-334, 2,4 Tage für 21 mg AMG 334 und 3,4 Tage bei der 70-mg-Dosis. Nur für die hohe Dosis war der Unterschied statistisch signifikant.

Die 50%-Responderrate betrug für die hohe Dosis von AMG 334 46 %. AMG 334 wurde gut vertragen.

Es gab keine schwerwiegenden oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Alle übrigen Nebenwirkungen traten für beide Dosierungen und in der Placebo-Gruppe ähnlich häufig auf. Auch hier läuft derzeit eine große Phase-III-Studie.

LY2951742

LY2951742 von Eli Lilly ist ein weiterer voll humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv und mit hoher Potenz ($K_d = 30$ pM) an CGRP bindet und eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 28 Tagen hat. Die Substanz wird alle zwei Wochen subkutan verabreicht. In der Phase-II-Studie

wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen [15]. Der primäre Endpunkt war die Änderung in der Zahl der Migränetage in den Wochen 9 bis 12 nach Randomisierung. Insgesamt wurden 218 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die mittlere Reduktion in der Zahl der Migränetage betrug 4,2 unter LY2951742 und 3,0 unter Placebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Unter Verum kam es häufiger zu Atemwegsinfektionen und abdominalen Schmerzen als unter Placebo.

Die übrigen Nebenwirkungen waren gleich häufig. Die 50%-Responderrate betrug 70 % und bei 32 % der Patienten kam es unter Verum in der zwölfwöchigen Behandlungsphase zu keiner weiteren Migräneattacke (Tab. 3).

TEV-48125

TEV-48125 wurde ursprünglich LBR-101 genannt. Der Antikörper wurde in Rattenzellen entwickelt und durch Gentechnik so modifiziert, dass mögliche Immuneffekte mit humanen Zellen minimiert wurden. Der Antikörper bindet selektiv an beide Isoformen von CGRP und hat eine Plasma-Halbwertszeit von 45 Tagen. Vorklinische Experimente umfassten Blutflussmessungen an der Dura mater der Ratte und Sicherheitsprüfungen in Ratten und Affen von mehr als drei Monaten. Dann wurden Sicherheit und Verträglichkeit von LBR-101 bei i.v. Dosen von 0,2 bis 2000 mg an 94 gesunden Personen getestet und mit 45 Personen verglichen, die Placebo erhielten [5]. Leichte Nebenwirkungen traten dabei bei etwa 20 % der Personen in beiden Gruppen auf. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Folgestudie mit 31 Frauen traten keine wesentlichen Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder anderer Parameter im Elektrokardiogramm nach LBR-101 in einer Dosis bis zu 2000 mg auf [6].

TEV-48125 wird einmal im Monat subkutan appliziert. In einer ersten Studie wurde die Substanz bei der hochfrequenten episodischen Migräne untersucht [4]. Es handelte sich um eine multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, in die Patienten mit 8 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten in der Verum-Gruppe alle vier Wochen entweder 225 oder 675 mg TEV-48125 oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Migränetage zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12. In die Studie wurden 297 Teilnehmer eingeschlossen, 90 % waren Frauen. Die mittlere Zahl der Migränetage in der Baseline betrug 11, die mittlere Zahl der Kopfschmerztag pro Monat 12,5,

Tab. 4. CGRP- oder CGRP-Rezeptor-Antikörper zur Prophylaxe der Migräne (Ergebnisse für die jeweils höchste Dosis) – Ergebnisse bisher nur in Abstract-Form

Substanz Anzahl	Studie	Vergleich	Primärer Endpunkt	Verum	Placebo	75%-Responderrate		Kommentar	Referenz
						Verum	Placebo		
ALD403 n = 616	Phase II 15–28 Migränetage 10, 20, 100, 300 mg 1 × i. v.	Placebo	Migränetage; 75 % Responder	–9,0	–5,2	33 %	21 %	Chronische Migräne	–
AMG 334 n = 577	Phase III 4–14 Migränetage 70 mg alle 4 Wochen s. c.	Placebo	Migränetage	–2,9	–1,8	–	–	ARISE-Studie	–
AMG 334 n = 955	Phase III 70, 140 mg alle 4 Wochen s. c. für 6 Monate	Placebo	Migränetage	–3,7	–1,8	–	–	STRIVE-Studie	–

i. v.: intravenös; n: Anzahl; s. c.: subkutan

die Abnahme der Migränetage zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12 betrug 3,5 Tage für Placebo, 6,7 Tage für die niedrigere Dosis und 6,1 Tage für die hohe Dosis TEV-48125. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Die 50%-Responderrate betrug rund 60 %. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen unterschied sich nicht zwischen aktiver Therapie und Placebo.

TEV-48125 wurde auch in der Prophylaxe der chronischen Migräne untersucht [3]. In die multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie wurden Migränepatienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Migräne eingeschlossen. Sie erhielten im Abstand von 28 Tagen drei subkutane Injektionen von TEV-48125, die Dosis betrug entweder initial 675 mg gefolgt von 225 mg oder über die gesamte Studienperiode 900 mg. Als Vergleich diente eine Placebo-Injektion. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Kopfschmerzstunden zwischen Baseline und der Wochen 9 bis 12. In die Studie wurden 264 Teilnehmer eingeschlossen, 85 % waren Frauen. Die mittlere Zahl der Kopfschmerzstunden pro Monat betrug zwischen 160 und 170 Stunden. Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden in den Wochen 9 bis 12 verglichen mit der Baseline waren 60 Stunden für die niedrigere Dosis von TEV-48125, 67 Stunden in der hohen Dosis von TEV-48125 und 37 Stunden in der Placebo-Gruppe.

Die Unterschiede waren signifikant. Nebenwirkungen traten ähnlich häufig wie unter Placebo auf.

In den beiden Verum-Gruppen traten etwas häufiger Atemwegsinfekte auf. Die 50%-Responderrate lag bei 54 %.

Phase-III-Studien mit Antikörpern gegen den CGRP-Rezeptor

Die einzige neue Substanz, bei der die Phase III abgeschlossen ist, ist AMG 334 (Erenumab). Die Studien waren im Januar 2017 noch nicht publiziert. In der STRIVE-Studie erhielten die Patienten entweder Placebo oder 70 beziehungsweise 140 mg Erenumab subkutan einmal pro Monat über sechs Monate (Tab. 4). In der Baseline hatten die Patienten im Mittel 8,3 Migränetage pro Monat. Die Reduktion der Migränetage pro Monat betrug unter niedrigen Dosen Erenumab 3,2 Tage und in der hohen Dosis 3,7 Tage. Verglichen mit der Placebo-Gruppe, in der die Reduktion 1,8 Tage betrug, war der Unterschied signifikant. Bezüglich Nebenwirkungen ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Erenumab und Placebo. Lediglich Husten, Schnupfen und Nebenhöhlenentzündungen waren unter Erenumab häufiger.

ARISE war eine weitere Phase-III-Studie für AMG 334. In die Studie wurden 577 Migränepatienten eingeschlossen, die entweder AMG 334 70 mg subkutan einmal monatlich oder Placebo erhielten. Die Patienten hatten zwischen 4 und 14 Migränetage pro Monat, und im Mittel 8 Migränetage in der Baseline. Unter AMG 334 kam es zu einer signifikanten Reduktion der Migränetage pro Monat um 2,9 Tage verglichen mit Placebo um 1,8 Tage. Auch hier waren die häufigsten Nebenwirkungen unter AMG 334 obere Atemwegsinfektionen und Schnupfen.

Beurteilung der monoklonalen Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor und ungeklärte Fragen

Die Ergebnisse der bisher publizierten Phase-II- und Phase-III-Studien zur Prophylaxe der episodischen und chronischen Migräne mit den neuen Substanzen sind ermutigend

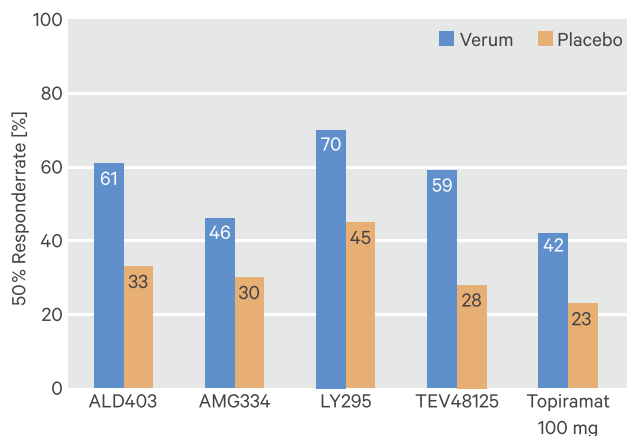


Abb. 1. 50%-Responderraten in den Phase-II-Studien der Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur Migräneprophylaxe. Als Vergleich sind die Ergebnisse von Topiramate 100 mg dargestellt [7].

(Abb. 1). Die Antikörper zeigen eine Wirksamkeit, die der anderer Migräneprophylaktika wie Betablocker, Topiramate, Valproinsäure und Amitriptylin bei der episodischen Migräne sowie Topiramate und Botulinumtoxin bei der chronischen Migräne ähnelt. Bemerkenswert ist die geringe Rate an Nebenwirkungen. Insbesondere wurden keine zentralen Nebenwirkungen beobachtet, was dafür spricht, dass die Antikörper die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Ein weiterer Vorteil der subkutanen oder intravenösen Gabe ist die Gewährleistung der Compliance. Dies ist bei einer medikamentösen Therapie mit Tabletten ein sehr großes Problem, da die Compliance mit der medikamentösen Migräneprophylaxe nach drei Monaten nur noch 30–40 % beträgt [20]. Die meisten Patienten brechen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Die CGRP-Antikörper haben darüber hinaus den Vorteil, dass sie auch bei Patienten gegeben werden können, die die derzeitigen Migräneprophylaktika entweder nicht vertragen oder bei denen sie kontraindiziert sind. Ungelöst ist die Frage, ob Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor angesichts der ubiquitären Verteilung von CGRP-Rezeptoren im Körper und im Gehirn langfristige Nebenwirkungen haben können. Was passiert beispielsweise, wenn im Rahmen einer Meningoenzephalitis die Blut-Hirn-Schranke ihre Barrierefunktion verliert? Ungeklärt ist ebenfalls, wie sich die Antikörper auswirken, wenn bei einem Patienten mit Migräne unter Therapie ein akutes Koronarsyndrom oder ein Schlaganfall auftritt. Diese Fragen werden erst dann beantwortet werden können, wenn nach Zulassung der Substanzen Langzeitsicherheitsdaten vorliegen.

Eine Herausforderung in der Zukunft wäre, herauszufinden, welche der Patienten auf die Behandlung am ehesten ansprechen, was vielleicht von einem bestimmten genetischen Profil abhängt (also eine Art personalisierte Medizin).

Eine andere, genauso wichtige Frage, die mit der Langzeitbehandlung dieser Art zusammenhängen mag, ist der immer noch ungeklärte Mechanismus und Wirkungsort von CGRP und damit der Inaktivierung von CGRP oder von CGRP-Rezeptoren. Wie bereits diskutiert, wurde auch eine direkte antinozizeptive Wirkung bei Hemmung der CGRP-Rezeptoren im spinalen Trigeminskern vermutet. Im Tierversuch verstärkt dort die lokale Gabe von CGRP die synaptische Übertragung, die Hemmung von CGRP-Rezeptoren schwächt diese ab. Es ist aber unwahrscheinlich, dass die großen Antikörper ohne weiteres durch die intakte Blut-Hirn-Schranke treten können, wobei diese Annahme allerdings nur für die akute Wirkung gilt und bei Langzeitgabe durchaus anders sein kann. Die Transzytose von IgG-Antikörpern durch die Blut-Hirn-Schranke ist nämlich prinzipiell möglich [34]. Manchmal funktioniert dieser Transport unidirektional in Richtung Gehirn [43]. Eine sorgfältige Analyse der Vorgänge Wochen und Monate nach der Gabe von monoklonalen Antikörpern wäre somit sehr sinnvoll, um diese Frage zu beantworten.

Wenn die Antikörper keine Veränderungen im Zentralnervensystem (ZNS) bewirken, muss man den peripheren Mechanismus genauer untersuchen. Dies ist umso wichtiger, als viele Organe und Gewebe unter der Kontrolle von CGRP stehen, wie bereits diskutiert wurde. Es könnte zum Beispiel sein, dass CGRP-Antikörper oder CGRP-Rezeptor-Antikörper die Bindung von CGRP an den Rezeptor verhindern. Möglicherweise werden aber auch CGRP-Rezeptoren vermehrt abgebaut oder das „Trafficking“ von CGRP-Rezeptoren wird gehemmt, sodass Rezeptormoleküle nicht mehr in die Membran eingebaut werden können und funktionelle CGRP-Rezeptoren bilden.

Zusammengefasst weisen die vorliegenden Daten auf eine Wirksamkeit der CGRP-Antagonisten in der Akuttherapie der Migräne und der CGRP-Antikörper oder CGRP-Rezeptor-Antikörper in der Prophylaxe der Migräne hin. Grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen haben die Wichtigkeit von CGRP bei Migräne und Clusterkopfschmerz gezeigt und unser Verständnis für die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen erweitert.

Größere Phase-III-Studien, die derzeit durchgeführt werden, müssen nun zeigen, ob sich die Wirksamkeit auch in einem größeren Patientenkollektiv zeigen lässt und inwieweit sich das bislang weitgehend unauffällige Sicherheitsprofil ändert. Die aktuellen Studien schließen dabei Patienten mit hochfrequenter und chronischer Migräne sowie episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz ein.

Möglicherweise stehen in Zukunft dann gute Alternativen zu den bislang verwendeten Medikamenten zur Verfügung, die nicht immer gut wirksam sind und deren Einnahme häufig mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet ist.

Interessenkonflikterklärung

KM war 2016 honoriertes Mitglied des AMG 334 Scientific Advisory Board von Novartis. Forschungsprojekte wurden durch Allergan und NOXXON Pharma sowie durch die Universität Erlangen-Nürnberg (Marohn-Stiftung, Emerging Fields Project Medicinal Redox Inorganic Chemistry), die Humboldt-Stiftung, die Pfleger-Stiftung und die Europäische Union (FP7 EU-ROHEADPAIN, Grant Agreement 602633) unterstützt. KM besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

DH hat Honorare für Vorträge oder Forschungsprojekte erhalten von Allergan Pharma, Lilly, Novartis Pharma, Desitin Arzneimittel, Hormosan Pharma, ElectroCore und Grünenthal erhalten. DH besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

HCD hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an Klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Alder, Allergan, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Autonomic Technology, Bayer Vital, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chordate, CoLucid, Coherex, Electrocore, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Labrys Biologicals, Lilly, La Roche, 3M Medica, Menarini, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper und Brümmer, Sanofi, St. Jude Medical, TEVA und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, Electrocore, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzfor schung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem West-deutschen Kopfschmerz zentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsge meinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU). HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.

Significance of the neuropeptide CGRP in primary headache

Etiology and pathophysiology of primary headache disorders such as migraine and cluster headache is only partly understood. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) seems to be involved as biological mediator in both headache entities. CGRP is a vasoactive neuropeptide that is secreted by primary afferent nerve fibres. In most organs it has protective effects, but it might also cause headache attacks in migraineurs. The underlying mechanisms are largely unknown. Particularly, it is currently intensively discussed if CGRP has predominantly peripheral effects or central effects. Despite this uncertainty, actual and future pharmacotherapy of migraine and cluster headache targets at the release inhibition of CGRP through selective 5-HT_{1B/1D}-agonists (so-called triptans) or the blockade of CGRP receptors by antagonists (so-called gepants). The newest approach is the application of humanized monoclonal antibodies. These antibodies, which are right now in clinical development, inactivate CGRP molecules themselves or their receptors. Much hope is set on antibodies especially regarding therapy of high-frequent and chronic migraine and cluster headache, as they might offer a therapeutic approach without severe cardiovascular or hepatic side effects.

Key words: Migraine, cluster headache, triptans, CGRP, acute therapy, prophylactic therapy

Literatur

- Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240–4.
- Beattie DT, Connor HE, Hagan RM. Recent developments in tachykinin NK1 receptor antagonists: prospects for the treatment of migraine. *Can J Physiol Pharmacol* 1995;73:871–7.
- Bigal ME, Dodick DW, Krymchanski AV, VanderPluym JH, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology* 2016;87:41–8.
- Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1081–90.
- Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia* 2014;34:483–92.
- Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, et al. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalalgia* 2014;34:968–76.
- Bussone G, Diener H, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2005;59:961–8.
- Buzzi MG, Carter WB, Shimizu THH, Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991;30:1193–200.
- Buzzi MG, Moskowitz MA. Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine. *Cephalalgia* 1991;11:165–8.
- Connor KM, Aurora SK, Loeys T, Ashina M, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache* 2010;51:73–84.
- Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009;73:970–7.
- Cui XP, Ye JX, Lin H, Mu JS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain pract* 2015;15:124–31.
- Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2010;31:573–84.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:1100–7.
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014;13:885–92.
- Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8–37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *Br J Pharmacol* 2007;150:633–40.
- Edvinsson L, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther* 2012;136:319–33.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193–6.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48–56.
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35:478–88.
- Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011;31:712–22.
- Hewitt DJ, Martin V, Lipton RB, Brandes J, et al. Randomized controlled study of telcagepant plus ibuprofen or acetaminophen in migraine. *Headache* 2011;51:533–43.
- Ho AP, Dahlof CG, Silberstein SD, Saper JR, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalalgia* 2010;30:1443–57.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014;83:958–66.
- Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008;372:2115–23.
- Ho TW, Ho AP, Chaitman BR, Johnson C, et al. Randomized, controlled study of telcagepant in patients with migraine and coronary artery disease. *Headache* 2012;52:224–35.
- Ho TW, Ho AP, Ge YJ, Assaid C, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia* 2016;36:148–61.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008;70:1304–12.
- Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohorquez S, Fan H, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant

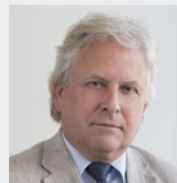
- in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. J Pharmacol Exp Ther 2013;347:478–86.
30. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren M, Oxford AW, et al. Sumatriptan succinate. Drugs Future 1989;14:35–9.
 31. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia 2014;34:114–25.
 32. May A, Gijssman HJ, Wallnöfer A, Jones R, et al. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. Pain 1996;67:375–8.
 33. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med 2004;350:1104–10.
 34. Pardridge WM, Kang YS, Buciak JL, Yang J. Human insulin receptor monoclonal antibody undergoes high affinity binding to human brain capillaries in vitro and rapid transcytosis through the blood-brain barrier in vivo in the primate. Pharm Res 1995;12:807–16.
 35. Roon KI, Olesen J, Diener HC, Ellis P, et al. No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Ann Neurol 2000;47:238–41.
 36. Saito K, Markowitz S, Moskowitz MA. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches. Ann Neurol 1988;24:732–7.
 37. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, et al. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. Brain 2008;131:2192–200.
 38. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016;15:382–90.
 39. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache 2011;51:752–78.
 40. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2016;36:887–98.
 41. Wimalawansa SJ, Emson PC, MacIntyre I. Regional distribution of calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in rats with particular reference to the nervous system. Neuroendocrinology 1987;46:131–6.
 42. Zeller J, Poulsen KT, Sutton JE, Abdiche YN, et al. CGRP function-blocking antibodies inhibit neurogenic vasodilatation without affecting heart rate or arterial blood pressure in the rat. Br J Pharmacol 2008;155:1093–103.
 43. Zlokovic BV, Skundric DS, Segal MB, Lipovac MN, et al. A saturable mechanism for transport of immunoglobulin G across the blood-brain barrier of the guinea pig. Exp Neurol 1990;107:263–70.



Prof. Dr. Karl Meßlinger, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.



Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle-Lee, Oberärztin an der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen; ärztliche Leiterin des Westdeutschen Kopfschmerz-zentrums; Leiterin des Schwindelzentrums Essen.



Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Seniorprofessor für Neurowissenschaften; wissenschaftlicher Leiter des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums und des Schwindelzentrums; Herausgeber der „Arzneimitteltherapie“.

Daclizumab HYP

Humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Simone Reisdorf, Erfurt

Im Juli 2016 wurde Daclizumab High Yield Process (HYP) in Europa unter dem Handelsnamen Zinbryta® zur Therapie erwachsener Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) zugelassen. In den doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien SELECT und DECIDE konnte die MS-Schubrate unter Daclizumab HYP im Vergleich zu Placebo beziehungsweise zu Interferon-beta 1a signifikant reduziert werden. Es werden allerdings vermehrt Hautreaktionen sowie Leberschädigungen und Infektionen beobachtet, daher ist ein sorgfältiges Monitoring der Patienten notwendig. Zwei Extensionsstudien – SELECTION und SELECTED – zeigten ein konsistentes Wirkungs- und Verträglichkeitsprofil über bis zu fünf Jahre.

Arzneimitteltherapie 2017;35:282–6.

Indikationsgebiet

Multiple Sklerose (MS; auch Encephalomyelitis disseminata, ED) wird in der Regel bei jungen Erwachsenen diagnostiziert. Sie ist gekennzeichnet durch eine chronisch-entzündliche Autoimmunreaktion, die sich gegen die Myelinscheiden im Zentralnervensystem richtet. Folge ist eine schrittweise Demyelinisierung in Hirn und Rückenmark, verbunden mit Parästhesien, Lähmungen und Sehstörungen.

Bei der schubförmigen MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) treten in unregelmäßigen Abständen neue oder verstärkte neurologische Symptome auf, die sich wieder zurückbilden können. Wird nur eine Teilregression erreicht, können sich die Ausfallerscheinungen zu bleibenden Behinderungen aufsummieren.

In den letzten Jahren wurden für MS-Patienten Immuntherapeutika wie Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon-beta, Natalizumab oder Teriflunomid entwickelt. Seit Juli 2016 ist Daclizumab HYP (Zinbryta®) in dieser Indikation in Europa zugelassen. Es ist seit August 2016 auch in Deutschland verfügbar.

Pharmakodynamik

Daclizumab HYP ist eine Weiterentwicklung des vormalig zum Verhindern der Transplantatabstoßung zugelassenen Daclizumab (Zenapax®). Daclizumab HYP weist die gleiche Aminosäuresequenz auf, hat jedoch ein verändertes Glykosylierungsprofil und deshalb wahrscheinlich eine geringere Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Daclizumab HYP, im Folgenden kurz „Daclizumab“ genannt, bindet spezifisch an die Alpha-Untereinheit (CD25) des hochaffinen Rezeptors für Interleukin-2 (IL-2), welcher vor allem

auf aktivierten T-Lymphozyten exprimiert wird. Somit verbleibt mehr IL-2 im Plasma und kann an den intermediär-affinen IL-2-Rezeptor binden. Dieser findet sich vor allem auf den immunregulatorischen natürlichen Killerzellen (CD56bright). Es wird angenommen, dass dadurch die Pathomechanismen der Erkrankung im zentralen Nervensystem gehemmt sowie Schubhäufigkeit und Behinderungsprogression reduziert werden.

Pharmakokinetik

Daclizumab HYP wird in einem Fertigpen oder einer Fertigspritze mit jeweils 150 mg Wirkstoff angeboten. Dies entspricht der empfohlenen Menge, welche einmal monatlich subkutan appliziert werden soll. Nach adäquater Schulung können RRMS-Patienten die Injektion selbst vornehmen.

Die Dosis ist unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. In studienübergreifenden Analysen trug das Körpergewicht weniger als 40 % zu den interindividuellen Clearanceunterschieden bei. In der Phase-III-Studie DECIDE fanden sich in den verschiedenen Gewichtsquintilen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit [5]. Weitere pharmakokinetische Daten sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Besondere Patientengruppen

Es liegen keine spezifischen Daten für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vor. Da jedoch die renale Ausscheidung nicht der Hauptausscheidungsweg ist und Daclizumab nicht in der Leber metabolisiert wird, geht man derzeit davon aus, dass keine Dosisanpassung notwendig ist.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Daclizumab HYP [1]

Parameter	Beobachtete Daten
Mittlere Bioverfügbarkeit (subkutane/ intravenöse Gabe)	90 %
Mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($t_{\max}$)	5–7 Tage
Durchschnittliche maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$)	Ca. 30 µg/ml
Erreichen des Steady-State (bei vierwöchentlicher Gabe)	Nach der 4. Injektion
Verteilungsvolumen (V_d , im Steady-State, bei 68 kg Körpergewicht)	6,34 Liter
Ausscheidung über Urin	Vermutlich nicht renal eliminiert
Terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)	Ca. 21 Tage

Zur Anwendung von Daclizumab bei schwangeren oder stillenden Frauen gibt es ebenfalls nur wenige Daten. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Trotzdem darf Daclizumab während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus rechtfertigt. Bei säugenden Cynomolgus-Affen wurde eine Ausscheidung in die Milch festgestellt. Es ist nicht bekannt, ob Daclizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht oder ob dies Auswirkungen auf den Säugling haben könnte.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen mit MS ist nicht erwiesen; hierzu liegen keine Daten vor. Bei Erwachsenen (in Studien: 18 bis 66 Jahre) hatten Alter und Geschlecht keinen Einfluss.

Daten aus klinischen Studien

Die Daten zur Wirksamkeit und Therapiesicherheit von Daclizumab HYP entstammen vor allem der DECIDE-Studie über bis zu 144 Wochen sowie der SELECT-Studie und deren beiden Extensionsstudien SELECTION und SELECTED. Die SELECT-/SELECTION-/SELECTED-Trilogie umfasst insgesamt fast sechs Jahre. Sie schließt Patienten unter verschiedenen Dosen (150 mg oder 300 mg) und verschiedenen Therapieschemata ein (Abb. 1).

Wirksamkeit

Die Teilnehmer der SELECT-Studie waren anfangs 18 bis 55 Jahre alt und litten an aktiver schubförmiger MS, waren jedoch gehfähig. Sie wurden auf eine Behandlung mit 150 mg versus 300 mg Daclizumab versus Placebo randomisiert. Primärer Wirksamkeitsempunkt war die Häufigkeit weiterer Krankheitsschübe. Diese wurden unter Daclizumab deutlich reduziert: Nach zwölf Monaten wurden in der 150-mg-Gruppe 0,21 Schübe pro Patientenjahr (PJ) beobachtet (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,16–0,29/PJ). In der 300-mg-Gruppe waren es 0,23/PJ (95%-KI 0,17–0,31/PJ), in der Kontrollgruppe unter Placebo jedoch 0,46/PJ (95%-KI 0,37–0,57/PJ).

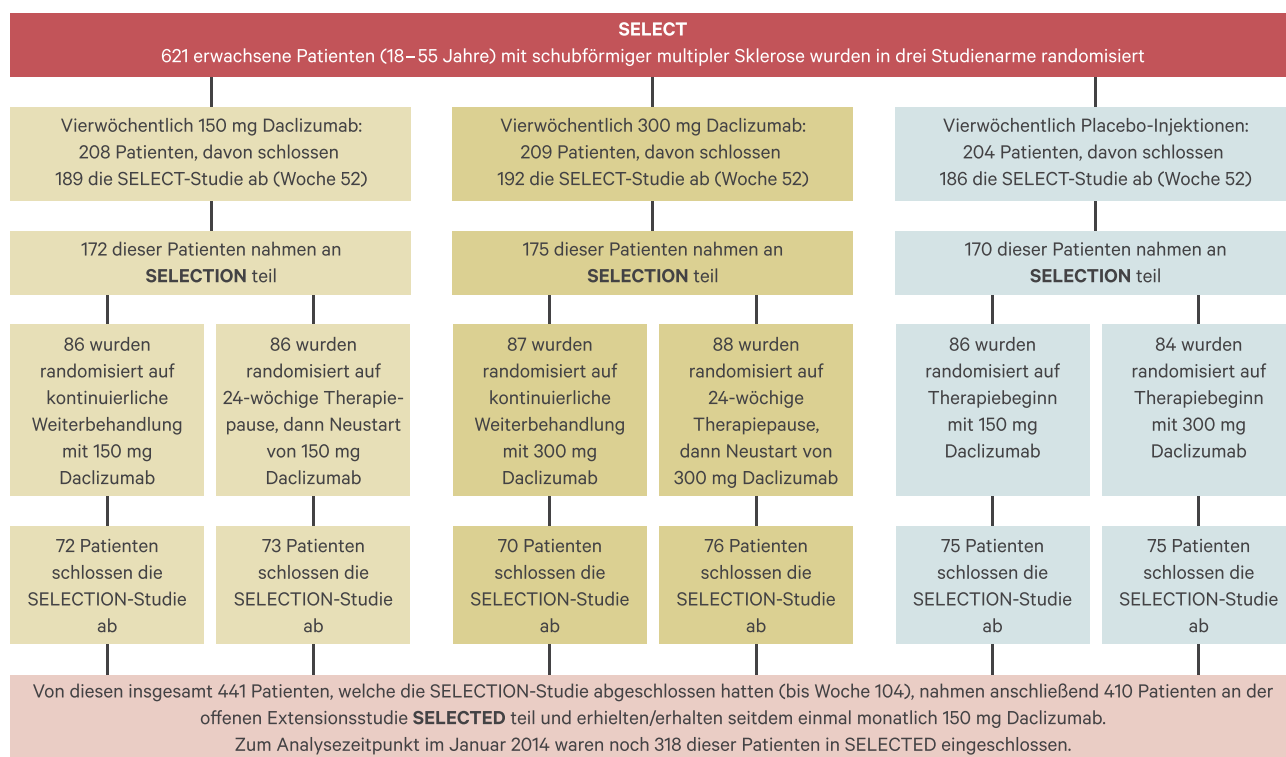


Abb. 1. Patientenfluss in der SELECT-/SELECTION-/SELECTED-Trilogie

Tab. 2. Jährliche Schubraten vor und nach Start der Daclizumabtherapie [2–4]

	Jahr 1: SELECT- Placebo	Extensionsstudien SELECTION und SELECTED: Daclizumab HYP					
		Woche 1–24	Woche 25–48	Woche 49–72	Woche 73–96	Woche 97–120	Woche 121–144
Schubrate/Patientenjahr	0,46	0,21	0,19	0,18	0,17	0,15	0,15
95%-Konfidenzintervall	0,37–0,57	0,16–0,29	0,13–0,26	0,13–0,26	0,11–0,25	0,10–0,22	0,10–0,21

Damit war das Risiko eines MS-Schubes unter Daclizumab im Vergleich zu Placebo um relativ 54 % bzw. 50 % verringert; dies war signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,00015$). Völlig schubfrei blieben 81 % versus 80 % versus 64 % der Patienten unter 150 mg versus 300 mg Daclizumab versus Placebo. Auch dies war ein signifikanter Vorteil für Daclizumab ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0003$).

In der Doppelblind-Doppeldummy-Studie DECIDE wurden die vierwöchentliche subkutane Gabe von 150 mg Daclizumab mit der dreimal wöchentlichen intramuskulären Gabe von 30 µg Interferon-beta 1a (Avonex®) verglichen. Nach einer Beobachtungszeit von bis zu 144 Wochen lag die durchschnittliche Schubrate in der Daclizumab-Gruppe bei 0,22/PJ (95%-KI 0,19–0,24/PJ) und in der Interferongruppe bei 0,39/PJ (95%-KI 0,35–0,44/PJ). Somit war die Häufigkeit von Krankheitsschüben unter Daclizumab um relativ 45 % reduziert; der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). 73 % der Daclizumab- versus 59 % der Interferon-Patienten in DECIDE blieben vollkommen schubfrei. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um 41 % ($p < 0,0001$). Zu den sekundären Endpunkten zählte auch die Behinderungsprogression. Sie war unter den beiden aktiven Therapien nicht signifikant unterschiedlich: Eine bestätigte, mindestens zwölf Wochen anhaltende Verschlechterung laut Expanded Disability Status Scale (EDSS) zeigten in Woche 144 insgesamt 16 % der Daclizumab- versus 20 % der Interferon-Patienten ($p = 0,16$).

Die SELECT-/SELECTION-/SELECTED-Studientrilogie bietet die Möglichkeit, die Schubraten von Patienten unter Placebo und anschließend unter Daclizumab intraindividuell zu vergleichen. So hatten die Patienten der ehemaligen SELECT-Placebo-Gruppe eine durchschnittliche jährliche Schubrate von 0,46. In den ersten 24 Wochen ab Beginn der aktiven Therapie im Rahmen der doppelblinden Extensionsstudie SELECTION verringerte sich ihre Schubrate auf 0,21/PJ und blieb im weiteren Verlauf bis Woche 144 stabil beziehungsweise sank noch leicht ab (Tab. 2).

Patienten, die in der SELECTION-Studie auf eine 24-wöchige Behandlungspause randomisiert worden waren, verloren in dieser Zeit den Therapieeffekt; ihre Krankheitsaktivität stieg auf das Ausgangslevel an (aber nicht darüber). Erst nach dem erneuten Start der Daclizumab-Gaben wurde die klinische und radiologische Krankheitsaktivität wieder reduziert.

Therapiesicherheit

Sowohl in DECIDE als auch in SELECT war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Wirkungen in den Studienarmen jeweils ähnlich hoch (Tab. 3). Unter Daclizumab traten jedoch häufiger Infektionen, Hautereignisse und Leberwerterhöhungen sowie Leberschädigungen auf. Unter Interferon-beta 1a fanden sich dagegen öfter grippeähnliche Beschwerden.

In der DECIDE-Studie traten vier Todesfälle unter Interferon-beta 1a und ein Todesfall unter Daclizumab auf. Sie alle wurden als nicht therapiebezogen eingestuft. In der SELECT-Studie konnte allerdings bei einem Todesfall unter Daclizumab ein Zusammenhang zur Therapie nicht ausgeschlossen werden. Der Patient befand sich in der Genesungsphase nach einem ernsten Exanthem und starb an den lokalen Komplikationen eines Psoas-Abszesses.

Infokasten 1: Überwachung der Leber

Die Behandlung mit Daclizumab soll von einem Arzt initiiert und überwacht werden, der Erfahrung in der Therapie von MS-Patienten hat und mit dem ärzteleitfaden für das Arzneimittel vertraut ist. Er soll seinen Patienten die Patientenkarte aushändigen, die über das Risiko einer schweren Leberschädigung und deren mögliche Symptome informiert und die Patienten zur Wachsamkeit motiviert. Zudem enthält die Karte Erläuterungen zur Bedeutung der regelmäßigen monatlichen Blutuntersuchungen.

Vor Therapiebeginn sowie in monatlichen Abständen während und bis zu vier Monate nach der Behandlung mit Daclizumab sollen ALAT, ASAT und Bilirubin gemessen werden. Insbesondere Patienten mit bekannter leichter bis moderater Leberfunktionsstörung sollten auf Symptome hin überwacht werden. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C) ist Daclizumab nicht geeignet.

Tab. 3. Unerwünschte Ereignisse unter Daclizumab und Vergleichstherapien (Auswahl) [2–4]

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Interferon-beta 1a	Daclizumab 150 mg	Daclizumab 150 mg	Daclizumab 300 mg	Placebo
Studie	DECIDE		SELECT		
Teilnehmerzahl	922	919	208	209	204
Studiendauer	96–144 Wochen		52 Wochen		
UE insgesamt	91%	91%	73%	76%	79%
Ernste UE	21%	24%	15%	17%	26%
Ernste UE ohne MS-Schübe	10%	15%	7%	9%	6%
Studienabbruch wegen UE	9%	14%	6 Patienten	9 Patienten	2 Patienten
Infektionen	57%	65%	50%	54%	44%
Ernste Infektionen	2%	4%	3%	1%	0%
Hautereignisse	19%	37%	18%	22%	13%
Ernste Hautereignisse	<1%	2%	<1%	<1%	0%
ALAT oder ASAT > 3-facher Normwert	9%	10%	3%	3%	3%
ALAT oder ASAT > 5-facher Normwert	3%	6%	4%	4%	<1%
Fieber	15%	11%			
Grippeähnliche Symptome	38%	10%			
Krebserkrankungen			1 Patient	2 Patienten	1 Patient
Todesfälle	4 Patienten	1 Patient	1 Patient	0 Patienten	0 Patienten

ALAT: Alanin-Amino-Transferase (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, SGPT); ASAT: Aspartat-Amino-Transferase (Serum-Oxalacetat-Pyruvat-Transaminase, SGOT); MS: multiple Sklerose

Langzeitdaten über bis zu 69 Monate

Die doppelblind-randomisierte Extensionsstudie SELECTION sowie die offene Extensionsstudie SELECTED dienen vor allem der Untersuchung der Langzeitverträglichkeit von Daclizumab. Diese ist offenbar weitgehend konsistent mit der Verträglichkeit in der Initialstudie.

So unterschied sich die Infektionsrate in SELECTION nicht zwischen den Patienten, die von vornherein Daclizumab erhielten, und denjenigen, die von Placebo zu Daclizumab wechselten. Die Häufigkeit lag jeweils bei etwa 40%. Auch die Dosis spielte für die Infektionsrate keine Rolle.

Leberenzym erhöhungen (ALAT/ASAT) über das Fünffache des Normwerts wurden in SELECTION bei 0% bis 5% der Patienten unter Daclizumab beobachtet. Ein Patient der Gruppe, die die 300-mg-Therapie erst nach einer 24-wöchigen Auswaschphase wieder fortsetzte, erlitt eine Autoimmunhepatitis und verstarb an den Komplikationen. Die Therapie konnte als Mitursache nicht ausgeschlossen werden. Der ALAT-Wert des Patienten war acht Wochen nach dem Neustart der Therapie auf 195 U/l erhöht und stieg in den folgenden drei Monaten weiter auf 638 U/l. Das Serumbilirubin war zu dem Zeitpunkt, als offensichtliche Symptome des Leberversagens auftraten, bereits auf das 1,5- bis 2-Fache der Norm erhöht. Die Diagnose der Autoimmunhepatitis war erst spät im Krankheitsverlauf gestellt worden.

Insgesamt war jedoch in der SELECTION-Studie das Sicherheitsprofil der Patienten, die sich im ersten oder zweiten Behandlungsjahr befanden, ähnlich.

In SELECTED fanden sich ernste Infektionen bei 3% und ernste Hautkomplikationen bei 2% der Patienten. Bei fünf Patienten (1%) wurden ernste leberbezogene Ereignisse beobachtet, meist Laborwertabweichungen. Ein Patient erlitt eine Autoimmunhepatitis, die erfolgreich behandelt werden konnte.

Infokasten 2: Vorgehen bei erhöhten Leberenzymwerten

- ALAT oder ASAT > 5-Fachem der oberen Norm: Therapieabbruch
- ALAT oder ASAT > 3-Fachem und Bilirubin > 2-Fachem der oberen Norm: Therapieabbruch
- ALAT oder ASAT > 3-Fachem der oberen Norm, Bilirubin nicht oder nur gering erhöht: Therapieunterbrechung und engmaschiges Monitoring. Fortsetzung der Therapie erst, wenn ALAT und ASAT < 2-Fachem der oberen Norm

Infokasten 3: Wie werden Krankheitsaktivität und Therapieeffekt bei MS gemessen?

Die Krankheitsaktivität wird bei schubförmiger multipler Sklerose vorrangig anhand der Schubrate beurteilt, da die Schübe behinderungsrelevant sind. Darüber hinaus wird mit der eigens für MS-Patienten entwickelten Expanded Disability Status Scale (EDSS) die Behinderung direkt bewertet. Die Skala umfasst halbschrittige Werte von 0 bis 10; höhere Werte stehen für stärkere Behinderungen. Ab einem EDSS von 7,0 ist der Patient weitgehend an den Rollstuhl gebunden.

MS ist außerdem in der Bildgebung des Zentralnervensystems nachweisbar. So lassen sich im T2-gewichteten Magnetresonanztomogramm (MRT) neue oder sich vergrößernde Gadolinium-anreichernde (hypertense) Läsionen darstellen. Aber auch hypotense Läsionen im T1-gewichteten MRT, sogenannte schwarze Löcher, spielen eine Rolle im Monitoring des Krankheitsverlaufs.

Sicherheitsüberprüfung von Daclizumab

Nachdem eine Patientin nach Daclizumab-Therapie an den Folgen eines akuten Leberversagens starb, hat das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) eine Sicherheitsüberprüfung angeordnet. Das PRAC ist bei der EMA für die Risikobewertung von Arzneimitteln zuständig. Es wertet alle verfügbaren Daten aus und wird festlegen, ob es Auswirkungen auf die Verwendung des Arzneimittels gibt und ob es notwendig ist, weitere Maßnahmen einzuführen, um das Risiko von Leberschäden zu minimieren. Mit einer Entscheidung des PRAC wird im September 2017 gerechnet.

Mitteilung der EMA vom 9.6.2017

Daclizumab HYP – humanized monoclonal IgG1 antibody for therapy of relapsed multiple sclerosis

In July 2016, Daclizumab high yield process (HYP) was approved in Europe (Zinbryta®) for the treatment of adult patients with relapsed multiple sclerosis (MS). In the double blind, randomized, controlled studies SELECT and DECIDE, the MS rate was significantly reduced with Daclizumab HYP compared to placebo and interferon-beta 1a. However, increased skin reactions as well as liver damage and infections were observed. Thus, careful monitoring of patients is necessary. Two extension studies – SELECTION and SELECTED – showed a consistent impact and tolerance profile for up to five years.

Key words: Daclizumab HYP, multiple sclerosis

Interessenkonflikterklärung

SR gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Fachinformationo Zinbryta®. Stand Juli 2016.
2. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, Havrdova E, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014;13:472–81.
3. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:2167–75.
4. Gold R, Radue EW, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study. *BMC Neurol* 2016;16:117.
5. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, Arnold DL, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373:1418–28.



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Daclizumab in der Therapie der multiplen Sklerose



Aus Expertensicht

Volker Limmroth, Köln

Arzneimitteltherapie 2017;35:287–8.

Mit Daclizumab kommt nun ein weiterer monoklonaler Antikörper in die Therapie der multiplen Sklerose (MS). Nach den diversen Zulassungen der letzten drei Jahre kam die Substanz allerdings auf leisen Sohlen, fast unbemerkt daher. Dabei sind sowohl die Zulassung als auch die Substanz selber durchaus bemerkenswert.

Zunächst zur Zulassung. Die europäische Arzneimittel-Agentur, EMA, hat Daclizumab für eine auffällig breite Anwendung zur Zulassung empfohlen: für Patienten mit schubförmiger MS. Diese Formulierung ist ein Novum in der Zulassungs-Geschichte von MS-Präparaten, die eigentlich für die schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting MS=RRMS) untersucht wurden. Denn diese Formulierung beschränkt die Anwendung nicht explizit auf RRMS-Patienten, sondern lässt auch eine Anwendung bei Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) zu, die noch (vereinzelt) Schübe haben. Da für Patienten mit SPMS, die meist schon länger erkrankt und oft klinisch stärker beeinträchtigt sind, außer dem alten Chemotherapeutikum Mitoxantron keine zugelassene Medikation zur Verfügung steht, ist diese erweiterte Anwendungsmöglichkeit des Daclizumabs durchaus willkommen. Ist die breite Zulassung gerechtfertigt? Durchaus, denn sowohl in den ersten Proof-of-Concept-Studien, die schließlich die umfangreichen Zulassungsstudien triggerten, als auch in den Phase-III-Studien selber zeigten Subgruppen-Analysen, dass auch länger erkrankte Patienten mit niedriger Schubrate von einer Behandlung profitierten. Werden wirklich alle SPMS-Patienten von einer Behandlung profitieren? Hier sollte der Optimismus nicht grenzenlos sein, denn profitieren werden wahrscheinlich insbesondere die Patienten, die noch eine inflammatorische Aktivität aufweisen, was allerdings nicht immer eindeutig belegt oder nachgewiesen werden kann. Die Zulassung gilt vor allem aber (uneingeschränkt) für Patienten mit RRMS, denn es können sowohl Patienten ohne bisherige Therapie (Therapie-naiv oder Erstlinientherapie) als auch solche behandelt werden, die mit herkömmlichen Präparaten nicht ausreichend therapierbar waren (Zweitlinientherapie).

Zur Substanz selber: der Wirkungsmechanismus ist nicht abschließend geklärt, aber anders als (fast) alle anderen Substanzen in der Behandlung der MS reduziert Daclizumab Lymphozytenzahlen und alle Subgruppen in nur geringem Ausmaß. Opportunistische Infektionserkrankungen wie die gefürchtete progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurden daher nicht beobachtet und sind nach heutigem Verständnis auch sehr unwahrscheinlich. Der erkrankungshemmende Effekt wird möglicherweise über einen signifikanten Anstieg der sogenannten Natürlichen Killerzellen (CD56+) verursacht, was ebenfalls ein Novum darstellt beziehungsweise ein neuer Wirkungsmechanismus sein könnte. Daclizumab wurde in der DECIDE-Studie, einer Phase-III-Studie mit mehr als 1200 Patienten, direkt gegen Interferon beta 1a (Avonex®) verglichen und war signifikant wirksamer. Mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate von etwa 50–60 % und einer Reduktion der Behinderungsprogression von etwa 40–50 % kommt Daclizumab wahrscheinlich nicht an die Ergebnisse der anderen monoklonalen Antikörper wie Natalizumab oder Alemtuzumab heran, hat aber nicht das Problem der opportunistischen Infektionen (Natalizumab) oder der häufigen sekundären Autoimmunerkrankungen (Alemtuzumab). Die Wirksamkeit liegt aber deutlich oberhalb der herkömmlichen Interferonpräparate und damit grob auf der Höhe der neueren oralen Präparate wie Fingolimod oder Dimethylfumarat oder auch etwas darüber.

Die Anwendung ist eher Patienten-freundlich, denn Daclizumab muss nur einmal alle vier Wochen subkutan injiziert werden. Grippeähnliche Nebenwirkungen treten (fast) nicht auf. Allerdings entwickelt ein gutes Drittel aller Patienten Hautexantheme, die in den allermeisten Fällen wieder rückläufig sind und nicht zum Absetzen zwingen.

Damit drängt sich abschließend die Frage auf, warum Patienten denn noch mit einem Interferon oder Glatira-

Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Klinik für Neurologie und Palliativmedizin, Klinikum Köln-Merheim, Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln, E-Mail: Limmrothv@kliniken-koeln.de

meracetat behandelt werden sollen, wenn diese Präparate (jetzt gern als ‚Old-Injectables‘ zusammengefasst) täglich oder mehrfach pro Woche injiziert werden müssen, mehr Nebenwirkungen haben und auch noch weniger wirksam sind? Die Antwort fällt nach dieser Zulassung von Daclizumab nicht mehr leicht. FÜR die Old-Injectables sprechen tatsächlich nur noch die guten Sicherheitsdaten bei Hunderttausenden von behandelten Patienten und die fehlende Teratogenität, die in den Schwangerschaftsregistern gut dokumentiert ist. Sollte Daclizumab aber in einigen Jahren diese Sicherheitsdaten (nach)liefern, wäre die Frage nicht mehr ernsthaft zu bejahen.

Interessenkonflikterklärung

Volker Limmroth hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von den folgenden Firmen erhalten: Antisense, Bayer, Biogen, Novartis, Roche, Genzyme und Teva.

Prof. Dr. med. Volker Limmroth ist Direktor an der Klinik für Neurologie und Palliativmedizin am Klinikum in Köln-Merheim

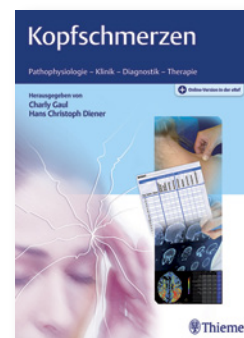
Rezension

Kopfschmerzen: Handbuch und Nachschlagewerk

Dr. Valentin Held, Mannheim

Kopfschmerzen begegnen fast jedem Arzt häufig, sei es bei Patienten oder sich selbst. Während viele Ärzte ein gutes Basiswissen zu Ursachen und Therapie haben, bleibt dieses teilweise unsystematisch oder es fehlt die Routine es umzusetzen. Unsicherheiten sind also auch nicht ungewöhnlich. Die Autoren um Gaul und Diener beginnen hier zunächst mit einem Überblick zu strukturierter Anamnese und Diagnostik bei Kopfschmerzserkrankungen. Anschließend führen sie, entlang der ICHD-Klassifikation, durch die Diagnosen und deren Behandlung, wobei der Fokus wie üblich auf den häufigen Diagnosen wie der Migräne liegt, aber auch seltenere sekundäre Ursachen nicht ausgespart werden. Ein Spezialkapitel sind Kapitel zur Therapie bei besonderen Patientengruppen, etwa Schwangeren und Kindern. Ein weiterer Teil behandelt ausführlich die oft vernachlässigten nicht-medikamentösen Verfahren, vom autogenen Training über Psychoedukation bis zur

Neurostimulation. Den Abschluss bildet ein Kapitel zur Begutachtung. Neben einem Exkurs zu Pathophysiologie und Epidemiologie liefert das Buch vor allem konkrete Empfehlungen zum Vorgehen, teilweise inklusive Dosierungsschemata, ohne sich in Grundlagen zu verlieren. Die eingeschlossene Online-Version ist vor allem hilfreich, wenn man das Buch mal nicht zur Hand hat und etwas nachschlagen möchte, der Mehrwert darüber hinaus ist gering. Vor allem Neurologen und Schmerztherapeuten werden in dem Buch einen hilfreichen Begleiter finden, der sie auch bei den komplexeren Fällen weiterführt, in denen eine multimodale Therapie notwendig ist. Somit sind auch Physiotherapeuten und Psychotherapeuten eine besondere Gruppe, die in diesem Zusammenhang möglicherweise erstmals in dieser Form mit der Therapie von Kopfschmerzen konfrontiert werden. Aber auch andere haben die Möglichkeit, sich einen guten Überblick über das



Kopfschmerzen

Pathophysiologie - Klinik - Diagnostik - Therapie

Von Charly Gaul und Hans-Christoph Diener (Hrsg.). Thieme, Stuttgart 2016. 348 Seiten, 68 Abbildungen. Medienkombination. Hardcover mit E-Book 89,99 Euro. ISBN 978-3-13-200491-7.

Feld und seine Möglichkeiten verschaffen – oder auch nur im Einzelfall schnell etwas nachzuschlagen.

Klinische Studie

Plaque-Psoriasis



Subkutan Methotrexat verspricht Behandlungserfolge

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Mit einem Interview mit Prof. Dr. Kristian Reich, Hamburg

Subkutan verabreichtes Methotrexat zeigte bei Patienten mit Psoriasis vom Plaque-Typ während einer einjährigen Behandlungsperiode ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Subkutane Injektionen könnten künftig eine Alternative zur oralen Gabe des Wirkstoffs mit einer besseren Langzeitwirkung und tolerierbaren Nebenwirkungen darstellen.

Die Psoriasis ist eine *chronisch entzündliche Hauterkrankung*, die charakterisiert ist durch Erytheme und silbrig-weiße Schuppen. Die Erkrankung erfordert eine frühe

und anhaltende Kontrolle, vergleichbar mit der von anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder entzündlichen Darmerkrankungen. Da es sich für die Betroffenen um ein lebenslanges Problem handelt, sind effektive und kostengünstige Therapiemethoden von großer Wichtigkeit.

Seit mehr als 50 Jahren wird der Folsäure-Antagonist *Methotrexat* zur Behandlung der Psoriasis und psoriatischen Arthritis eingesetzt. Im Wesentlichen auf der Grundlage von Erfahrungen und finanziellen Überlegungen wird Methotrexat in europäischen und US-Richtlinien als Erstlinien-Therapeutikum bei Psoriasis empfohlen. Allerdings bleiben Unsicherheiten im Hinblick auf optimales Dosierungsschema, Verabreichungsmethode und Sicherheitsprofil.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit eines intensivierten subkutanen Dosierungsschemas von Methotrexat bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis

vom Plaque-Typ zu untersuchen. Da der genaue Wirkungsmechanismus von Methotrexat bei Psoriasis noch nicht bekannt ist, wurden außerdem Hautbiopsien vor und während der Behandlung untersucht, um einen Einblick der Methotrexat-Effekte auf ausgewählte entzündliche Erkrankungswege zu erhalten.

Die prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (METOP, Tab. 1 [1]) wurde zwischen Februar 2013 und Mai 2015 an 16 Behandlungszentren in Deutschland, Frankreich, den Niederlanden und des Vereinigten Königreichs durchgeführt. Rekrutiert wurden 120 Patienten im Alter ab 18 Jahren, die mindestens sechs Monate vor Studienbeginn die Diagnose einer mittelschweren oder schweren Psoriasis erhalten hatten. Keiner der Patienten war zuvor mit Methotrexat behandelt worden. Die Probanden erhielten die ersten 16 Wochen randomisiert entweder wöchentlich 17,5 mg subkutan verabreichtes Methotrexat (n = 91 Patienten) oder ein Placebo (n = 29 Patienten). Um die Nebenwirkungen von Methotrexat zu mildern, bekam jeder Teilnehmer noch wöchentlich 5 mg Folsäure. Die ersten 16 Wochen wurde die Studie doppelblind durchgeführt.

Nach 16 Wochen wurde die Doppelverblindung aufgehoben und alle Probanden erhielten bis in Woche 52 Methotrexat in einer Dosierung von wöchentlich 17,5 mg (Methotrexat-Methotrexat- versus Placebo-Methotrexat-Gruppe).

Wurde nach einer achtwöchigen Methotrexat-Therapie keine Reduktion um mindestens 50 % im PASI-Score (Index zur Ermittlung des Schwere-

Tab. 1. Studiendesign von METOP
[nach 1]

Erkrankung	Plaque-Psoriasis
Studienziel	Wirksamkeit eines intensivierten subkutanen Dosierungsschemas von Methotrexat
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Prospektiv, multizentrisch, randomisiert, doppelblind
Intervention	■ Methotrexat 17,5 mg/Woche s. c. (n = 91) ■ Placebo (n = 29)
Primärer Endpunkt	PASI 75 zu Woche 16
Sekundäre Endpunkte	Unter anderen: PASI 75 zu Woche 52 (nach Entblindung), PASI 50 und 90 zu Woche 16 sowie 52
Sponsor	medac GmbH
Studienregisternummer	NCT 02902861 (ClinicalTrials.gov)

grads von Psoriasis-Erkrankungen) erreicht, konnte die Dosierung auf wöchentlich 22,5 mg subkutan erhöht werden. Gleichzeitig wurde das Volumen der Placebo-Injektionen angepasst. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war eine *Reduktion im PASI-Score um 75 % (PASI 75)* von Studienbeginn bis Woche 16.

Studienergebnis

99 (83 %) der Probanden beendeten die erste Phase der Studie bis in Woche 16, davon 71 (72 %) die zweite Phase bis in Woche 52. Die Mehrzahl der Patienten waren Kaukasier mittleren Alters mit langjähriger Psoriasis-Dauer, einem mittleren Körpergewicht von über 90 kg und einem mittleren Body-Mass-Index von etwa 30 kg/m².

Nach 16 Wochen erreichten 37 (41 %) der Patienten aus der Methotrexat-Gruppe eine 75%ige Reduktion der Symptome (PASI 75) im Vergleich zu drei (10 %) aus dem Placebo-Arm (relatives Risiko 3,93; 95%-Konfidenzintervall 1,31–11,81; $p = 0,0026$). Zu diesem Zeitpunkt wiesen sogar 16 Probanden (18 %) unter Methotrexat, aber keiner unter Placebo eine 90%ige Reduktion der Symptome auf. Nach einem Jahr, am Ende der Studie, zeigten 45 % der Patienten aus der Methotrexat-Methotrexat-Gruppe und 34 % aus der Placebo-Methotrexat-Gruppe eine PASI-75-Antwort. Eine 90%ige Reduktion der Symptome konnte in diesem Zeitraum in beiden Studienarmen bei nahezu 28 % der Probanden beobachtet werden.

Sicherheit

Die subkutane Verabreichung von Methotrexat war insgesamt *gut verträglich*. Als *Nebenwirkungen* traten hauptsächlich Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen sowie eine Erhöhung der Konzentration verschiedener Leberenzyme auf. Bei keinem der

Studienteilnehmer wurden schwere Infektionen, bösartige Erkrankungen oder kardiovaskuläre Komplikationen festgestellt. Lediglich bei drei Patienten (3 %), die über 52 Wochen mit Methotrexat therapiert wurden, waren die gastrointestinalen Nebenwirkungen so stark ausgeprägt, dass sie zum Therapieabbruch führten.

Wirkung zeigt sich auch in den Hautproben

Die klinischen Effekte der Methotrexat-Gabe ließen sich auch in den *Biopsieproben* nachweisen. So war bei Patienten, die auf Methotrexat ansprachen, vor allem die Anzahl der in die Haut infiltrierenden CD3-positiven T-Zellen erniedrigt. Die Expression von Zytokinen mit zentraler Rolle in den Signalwegen von *T-Helferzellen* vom Typ 17 sowie 1 wurde ebenfalls beeinflusst. Im Vergleich zum Ausgangswert waren auch die kutanen mRNS-Konzentrationen von Interleukin 17A in Woche 16 bei Methotrexat-PASI-75-Respondern stark reduziert, während sie sich bei Nonrespondern oder Placebo-Empfängern nicht signifikant veränderten. Deutlich ausgeprägt war bei einem Ansprechen auf Methotrexat außerdem ein Rückgang der *Keratinocyten*, die aktiv an Entzündungsprozessen beteiligt sind.

Fazit der Studienautoren

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur Behandlung von Psoriasis-Patienten vom mittelschweren bis schweren Plaque-Typ, in der Methotrexat *subkutan* injiziert wurde. Zudem wurde im Vergleich zu bisherigen Studien eine *höhere Anfangsdosis* des Wirkstoffs eingesetzt. Innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr erwies sich die subkutane Methotrexat-Gabe als gut verträglich und wirksam: Wesentlich mehr Probanden unter Methotrexat als unter

Placebo erreichten eine 75%ige Reduktion der Symptome.

Auch wenn der genaue *Wirkungsmechanismus* von Methotrexat bei Psoriasis noch nicht geklärt ist, lässt der Vergleich der Biopsieproben von Studienbeginn und Woche 16 vermuten, dass *eher immunmodulierende als direkte antiproliferative Effekte* über eine Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase eine Rolle spielen.

Für die abschließende Beurteilung der Vor- oder auch Nachteile einer subkutanen Verabreichung von Methotrexat bei Psoriasis fehlt allerdings noch der direkte Vergleich mit der oralen Gabe.

Interview mit Professor Dr. Kristian Reich, Hamburg

AMT: Wie hoch sind die Kosten für den Einsatz von subkutanem Methotrexat bei Psoriasis?

KR: Methotrexat ist weltweit das am meisten eingesetzte Systemtherapeutikum bei der Psoriasis. Die Antikörpertherapien liegen ungefähr bei 23 000 Euro Medikationskosten/Jahr in Deutschland. Methotrexat liegt oral bei ungefähr 100 Euro/Jahr; subkutan bei 1000 Euro/Jahr (metex®). Also kostet Methotrexat s. c. im Jahr so viel wie ein Biological in einer Woche. Insofern haben wir natürlich einen riesigen Bedarf daran, diese an sich sehr günstige Therapie auch wissenschaftlich vernünftig zu untersuchen.

AMT: Was könnten die potenziellen therapeutischen Vorteile einer subkutanen Methotrexat-Therapie sein?

KR: Methotrexat ist ein Prodrug. Es wird verstoffwechselt zu Methotrexat-polyglutamat (MTX-PG). Die MTX-PG-Spiegel sind höher, wenn MTX subkutan gegeben wird.

Die Fragestellung in unserer METOP-Studie war, wie sich die veränderten MTX-PG-Spiegel auf Wirksamkeit und Verträglichkeit auswirken. Die

Hauptprobleme bei MTX sind gastro-intestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Brechgefühl), die ein bis zwei Tage nach der Einnahme auftreten können. Gerade in diesem Punkt wissen wir, dass die Verträglichkeit nach der subkutanen Gabe besser ist. Die METOP-Studie ist die allererste hochwertige, d. h. doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur *subkutanen* Methotrexat-Gabe bei der Psoriasis. Zur *oralen* Langzeit-Wirksamkeit von MTX existiert eine weitere Studie mit den gleichen statistischen Methoden. MTX wurde dort als Vergleichspräparat zu Briakinumab über ein Jahr getestet [2]. Die Gesamt-Ansprechraten nach 16 Wochen sind gar nicht so dramatisch unterschiedlich im Vergleich zu subkutanem MTX. Man kommt auf fast 40 % mit MTX oral. In der METOP-Studie sind es etwas über 40 % mit subkutanem MTX. Aber die Langzeitwirksamkeit, d. h., wie gut ist das Präparat über die Zeit, um auch die Krankheit zu kontrollieren, ist wesentlich besser unter subkutanem Methotrexat. Da Psoriasis eine chronische Erkrankung ist, ist die Langzeitkontrolle das Entscheidende – also was man über ein, zwei Jahre erreicht hat. Ich glaube, dass das ein ganz wichtiger Hinweis darauf ist, dass wir zumindest bei den Patienten, bei denen die orale Therapie nicht funktioniert, auf subkutan umstellen sollten. Eine direkte Vergleichsstudie oral gegen subkutan ist natürlich das, was man noch fordern müsste, um das wirklich ganz direkt und klar zu zeigen. Das ist eine wichtige Limitation der Aussagen, die wir bisher machen können.

AMT: Gibt es eine These, warum MTX subkutan besser verträglich sein sollte und weniger gastrointes-

tinale Nebenwirkungen verursacht als MTX oral?

KR: Ich denke, der Applikationsweg spielt hier eine Rolle. Durch die parenterale Gabe wird sozusagen die direkte Exposition des Magen-Darm-Trakts, als Organ, an dem Nebenwirkungen stattfinden können, reduziert.

AMT: Gibt es eine Patientenpopulation, die Sie für besonders geeignet halten?

KR: Ein sehr wichtiger Punkt. Wir waren etwas erstaunt, als wir in der METOP-Studie sogar mit einer ganz konservativen statistischen Methode nach einem Jahr fast 30 % Patienten mit PASI-90-Ansprechen hatten. Bei Methotrexat ist es offensichtlich nicht so, dass alle Patienten ein bisschen besser werden, sondern es gibt wirklich Responder und Nonresponder. Und wer anspricht, der spricht auch nicht nur ein bisschen an, sondern erreicht wirklich eine weitgehende Abheilung seiner Erkrankung. Wir wissen, dass in der Verstoffwechselung von Methotrexat genetische Faktoren eine Rolle spielen. Ich glaube, dass wir in den nächsten Jahren möglicherweise Tests machen werden, die uns erlauben, besser vorherzusagen, wer denn nun diese drei bis vier von zehn Patienten sind, die ansprechen. Das ist ein spannendes Gebiet, war aber nicht Teil dieser Studie. Im Moment wissen wir einfach, wer ein höheres Risiko hat, Nebenwirkungen zu entwickeln. Das sind Patienten, die sehr übergewichtig sind oder an Typ-2-Diabetes erkrankt sind. Im Grunde genommen alles Patienten, die schon möglicherweise eine Vorschädigung der Leber aufweisen und somit wahrscheinlicher Nebenwirkungen an der Leber unter MTX entwickeln. Wir können aber

nicht unbedingt sagen, welcher Patient derjenige sein wird, der besonders gut anspricht.

AMT: Gibt es noch etwas, das Sie zur Studie sagen möchten?

KR: Wir haben bei einem Teil der Patienten Biopsien aus der Haut entnehmen können: vor Therapiebeginn und nach Therapie in Woche 16. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass MTX in Wahrheit wahrscheinlich eine moderne immunmodulatorische Substanz ist. Wir konnten mit den Biopsien zeigen, dass es eine enge Korrelation zwischen dem individuellen klinischen Ansprechen und der Reduktion eines Schlüsselzytokins in der Haut gibt. Dabei handelt es sich um Interleukin 17A, das ja auch in den modernen biologischen Therapien gehemmt wird. Wir werden – seien wir einmal ganz realistisch – nicht alle Patienten mit Therapien behandeln können, die 20 000 Euro im Monat kosten. Das wird kein Gesundheitssystem, so gerne wir das vielleicht auch medizinisch-wissenschaftlich machen möchten, leisten können. Insofern ist es natürlich extrem wichtig, dass wir auch für unsere guten, alten, bewährten Präparate gute Daten generieren.

AMT: Vielen Dank für das Gespräch.

Literatur

1. Warren RB, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:528–37.
2. Reich K, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:1586–96.

Aus Forschung und Entwicklung

Trigeminusneuralgie



BIIB074 – ein selektiver Natriumkanalblocker zur Behandlung der Trigeminusneuralgie

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

Eine kleine Placebo-kontrollierten Studie zeigte erste Hinweise, dass der selektive Natriumkanalblocker BIIB074 bei Patienten mit Trigeminusneuralgie wirksamer ist als Placebo.

Die Trigeminusneuralgie ist eine typische Alterserkrankung. Therapiestandards sind Carbamazepin und Oxcarbazepin, die als spannungsabhängige Natriumkanalblocker wirken. Die Wirksamkeit beider Substanzen ist gut, wobei bei älteren Menschen die Nebenwirkungen eine besondere Rolle spielen. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, neue Substanzen zur Behandlung der Trigeminusneuralgie zu entwickeln, die weniger Nebenwirkungen als Carbamazepin und Oxcarbazepin haben. $\text{Na}_v1.7$ ist ein Natriumkanal, der in schmerzverarbeitenden sensorischen Neuronen exprimiert wird. Menschen, die eine reduzierte Kanalfunktion aufweisen, zeigen eine verminderte Schmerzempfindlichkeit. Ziel der vorliegenden Studie (Tab. 1) war, die neue Substanz bei Patienten mit Trigeminusneuralgie zu untersuchen. Es handelte sich um eine doppelblinde multizentrische Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-IIa-Studie, die in 25 Schmerzzentren in Europa und Südafrika durchgeführt wurde. Es wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren

eingeschlossen, die zunächst alle für 21 Tage dreimal täglich 150 mg BIIB074 erhielten. Patienten, die auf die Therapie ansprachen, wurden dann für die nächsten 28 Tage in einem doppelblinden Design mit BIIB074 weiterbehandelt oder sie erhielten Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zahl der Patienten, die in der doppelblinden Behandlungsphase als Therapieversager eingeschätzt wurden. Auch die Sicherheit der Substanz wurde beurteilt.

Insgesamt wurden 67 Patienten in dem offenen Teil der Studie eingeschlossen und 29 Patienten randomisiert. Während der doppelblinden Behandlungsphase waren fünf Patienten (33 %) in der Verum-Gruppe und neun Patienten (64 %) in der Placebo-Gruppe Therapieversager. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,0974$). BIIB074 wurde hervorragend vertragen und die Rate an Nebenwirkungen unterschied sich nicht von der von Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz gefolgt von Benommenheit.

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

Erkrankung	Trigeminusneuralgie
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit von BIIB074
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase IIa
Studien-design	Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	67 in der offenen Phase, 29 wurden randomisiert
Intervention	■ BIIB074; 150 mg dreimal täglich; n = 15 ■ Placebo; n = 14
Primärer Endpunkt	Therapieversager
Sponsor	Convergence Pharmaceuticals
Studienregister-Nr.	NCT01540630 (ClinicalTrials.gov)

Kommentar

Die vorliegende Studie hat Hinweise darauf ergeben, dass BIIB074 bei Patienten mit Trigeminusneuralgie wirksam sein könnte. Die Fallzahl war allerdings deutlich zu gering, um einen statistischen Behandlungseffekt zu zeigen. Die Verträglichkeit der Substanz war sehr gut, sodass es gerechtfertigt ist, mit dieser Substanz größere Studien bei älteren Menschen mit Trigeminusneuralgie durchzuführen. Besonders geeignet sind diese Studien bei Patienten, die Carbamazepin oder Oxcarbazepin wegen Nebenwirkungen nicht tolerieren.

Quelle

Zakrzewska JM et al. Safety and efficacy of a $\text{Na}_v1.7$ selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol* 2017;16:291–300.

Therapiehinweise

Erhöhtes LDL-Cholesterol



Evolocumab senkt die Rate kardiovaskulärer Ereignisse

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

Wird Evolocumab bei bestehender Statin-Therapie zusätzlich eingesetzt, sinkt der LDL-Cholesterol-Spiegel um etwa 60 %. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass diese Senkung die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse signifikant reduziert.

Evolocumab (Repatha®) ist ein monoklonaler Antikörper, der die Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) inhibiert. Dadurch kommt es zu einer Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels um etwa 60 %. Ob dadurch kardiovaskulären Ereignissen vorgebeugt werden kann, war bislang unklar. Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen.

Harte Endpunkte

Die multizentrisch, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zu Evolocumab (Tab. 1) umfasste 27 564 Patienten mit arteriosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen. Dabei war ein LDL-Cholesterol-Spiegel von mindestens 70 mg/dl (1,8 mmol/l) Voraussetzung, ebenso die Behandlung mit HMG-CoA-Reductasehemmern (Statinen). Die Patienten der Evolocumab-Gruppe erhielten subkutane Injektionen

mit 140 mg alle zwei Wochen oder mit 420 mg einmal monatlich (nach Wahl des Patienten).

Der *primäre Endpunkt* setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisierung.

Den zentralen *sekundären Endpunkt* bildeten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

Der mittlere LDL-Cholesterol-Spiegel lag bei einem Ausgangswert von 92 mg/dl (2,4 mmol/l). Nach 48 Wochen betrug die prozentuale Reduktion in der Evolocumab Gruppe 59 % im Vergleich zu Placebo (95%-Konfidenzintervall [KI] 58–60; $p < 0,001$). Gemessen wurde dann ein mittlerer LDL-Cholesterol-Spiegel von 30 mg/dl (0,78 mmol/l) (Interquartil-Bereich 19–46). Die Reduktion wurde über die Studiendauer (168 Wochen) aufrechterhalten.

Im Vergleich zu Placebo konnte durch die Evolocumab-Behandlung das Risiko des primären Endpunkts signifikant um 15 % gesenkt werden: 1344 Patienten (9,8 %) vs. 1563 Patienten (11,3 %) (Hazard-Ratio [HR] 0,85; 95%-KI 0,79–0,92; $p < 0,001$); das Auftreten des sekundären Endpunkts um 20 %: 816 (5,9 %) vs. 1013 (7,4 %) (HR 0,80; 95%-KI 0,73–0,88; $p < 0,001$).

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gab es zwischen beiden Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle, die unter Evolocumab etwas häufiger auftraten (2,1 % vs. 1,6 %).

Tab. 1. Design der FOURIER-Studie [nach Sabatine MS et al]

Erkrankung	Arteriosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypercholesterolämie
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	27 564 Patienten mit arteriosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen und einem LDL-Cholesterol-Spiegel von mind. 70 mg/dl (1,8 mmol/l), die mit Statinen therapiert werden
Intervention	Randomisierte Zuordnung 1:1 zu Evolocumab oder Placebo
Primärer Endpunkt	Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder koronarer Revaskularisierung
Sekundärer Endpunkt	Kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT01764633 (ClinicalTrials.gov)

Fazit

Eine zusätzliche Gabe des PCSK9-Inhibitors Evolocumab zu einer bestehenden Statin-Therapie senkt den LDL-Cholesterol-Spiegel um 59 % verglichen mit Placebo. Dadurch kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert werden. Somit profitieren Patienten mit arteriosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankungen von einer Senkung des LDL-Cholesterol-Spiegels auf Werte unterhalb der bisherigen Zielvorgaben. Die zusätzliche Therapie mit Evolocumab (140 mg alle 2 Wochen) verursacht Kosten von etwa 8500 Euro im Jahr. Verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse und die damit geringere Zahl von Hospitalisierungen könnten das Gesundheitssystem aber auch wieder entlasten.

Kommentar

Auf den ersten Blick ist der klinische Effekt von Evolocumab nicht besonders eindrucksvoll. So verminderte dieses Medikament das Risiko des primären Endpunkts (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisierung) von 11,3 auf 9,8 % bei einem medianen Follow-up von 2,2 Jahren.

Bei genauerem Hinsehen ist das Ergebnis dieser Mega-Studie (27 564 Patienten) aus mehreren Gründen bemerkenswert.

Zum ersten Mal wurde bei einer größeren Population nachgewiesen,

dass eine massive Senkung des LDL-Cholesterols – weit über den bislang angestrebten Bereich hinaus – günstige klinische Auswirkungen hat. Natürlich gab es auch vorher die Hypothese „je niedriger desto besser“ – wissenschaftlich erwiesen war diese Vorstellung jedoch nur bis zu einem LDL-Cholesterol von etwa 70 mg/dl. Zusammengesetzte Endpunkte sind störanfällig und bedürfen einer separaten Bewertung der Einzelkomponenten: Signifikante Unterschiede zwischen Evolocumab und Placebo wurden für den akuten Myokardinfarkt, den Schlaganfall und die Häufigkeit koronarer Revaskularisationsprozeduren nachgewiesen. Kein Unterschied dagegen in der kardiovaskulären und in der Gesamtsterblichkeit. Lässt sich dieses Ergebnis durch die insgesamt niedrige kardiovaskuläre und ebenfalls niedrige Gesamtsterblichkeit erklären? Positiv – im Sinne einer Plausibilität der Studienergebnisse – fällt auf, dass mit zunehmender Zeit die Unterschiede im primären Endpunkt und in den „key secondary endpoints“ deutlich größer werden. Es ist vernünftig, anzunehmen, dass auf die Dauer niedrige LDL-Cholesterol-Werte mit einem günstigen Verlauf der Arteriosklerose einhergehen.

Es bleiben viele offene Fragen:

- Wie ist das Verhältnis von Langzeiteffekt und potenziellen Langzeitnebenwirkungen?
- Gilt der gewünschte Effekt auch für eine Monotherapie mit dieser

Substanz oder nur in Kombination mit Statinen?

- Kann durch eine langfristige Therapie mit einer massiven LDL-Cholesterol-Senkung die Arteriosklerose der Koronargefäße verhindert werden?
- Ist die fehlende Beeinflussung des kardiovaskulären Todes und der Gesamtsterblichkeit allein durch die relativ kurze Beobachtungszeit zu erklären?
- Könnte es sein, dass die günstigen Effekte auf Herzinfarkt- und Schlaganfallhäufigkeit, die zur Senkung der Sterblichkeit beitragen sollten, durch eine anderweitige Zunahme der Sterblichkeit kompensiert werden?

Dies ist unwahrscheinlich, aber nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Allein die konsequente weitere Nachbeobachtung der Teilnehmer an dieser Studie über mindestens fünf Jahre könnte diese Fragestellung beantworten.

Allen Anhängern der Glaubensrichtung „Cholesterinlüge“ sollte das Ergebnis dieser sorgfältig durchgeführten Studie zu denken geben. Der Glaube mag Berge versetzen, ist aber niemals in der Lage, die naturwissenschaftlichen Fakten zu widerlegen.

Quelle

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

Schlaganfall-Prävention



Antithrombotische Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern immer noch unbefriedigend

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

In einem großen Schlaganfallregister in den USA war nur ein geringer Prozentsatz von Patienten mit vorbekanntem Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des ischämischen Insults ausreichend antikoaguliert. Patienten mit therapeutischer Antikoagulation haben eine geringere Ausprägung der Schlaganfallsschwere und eine reduzierte Sterblichkeit im Krankenhaus.

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für den ischämischen Insult und erhöht das Schlaganfallrisiko um den Faktor 5. Das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern kann durch eine konsequente Antikoagulation um 60 bis 70 % reduziert werden. In den vergangenen zehn Jahren zeigte eine Reihe von Studien, dass allerdings der Löwenanteil von Patienten mit Vorhofflimmern, die einen ischämischen Insult erleiden, zum Zeitpunkt des Insults nicht oder unzureichend behandelt wurden. Dies sollte jetzt in den Vereinigten Staaten in dem großen Schlaganfallregister „Get with the Guidelines“ untersucht werden (Tab. 1).

Es handelte sich um eine retrospektive Analyse von 94 474 Patienten mit akutem ischämischem Insult und vorbekanntem Vorhofflimmern, die zwischen Oktober 2012 und März 2015 in 1622 Krankenhäusern stationär aufgenommen wurden. Erfasst wurde die antithrombotische Therapie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls. Untersucht wurden darüber hinaus die Schwere des Schlaganfalls gemessen mit der NIHSS (National Institutes of Health Stroke) -Skala und die Sterblichkeit innerhalb des Krankenhauses.

Die Patienten waren im Mittel 80 Jahre alt und 57 % waren Frauen. Von diesen Patienten waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls 30,3 % unbehandelt, 40 % erhielten Thrombozytenfunktionshemmer als Monotherapie und 13,5 % waren antikoaguliert, hatten allerdings ein International Normalized Ratio (INR) von < 2 zum Zeitpunkt des Schlaganfalls. Ausreichend antikoaguliert waren 7,6 % der Patienten, die Warfarin erhielten und ein INR von > 2 hatten, und 8,8 % der Patienten, die mit Nicht-Vitamin-K oralen Antikoagulanzen (NOAKs) behandelt worden waren. Patienten, die unter therapeutischer Antikoagulation einen Schlaganfall erlitten, hatten sowohl eine geringere Schwere des Schlaganfalls als auch eine um 3 Prozentpunkte reduzierte Mortalität (6,4 % vs. 9,3 %). Das Odds-Ratio für eine geringere Wahrscheinlichkeit eines mittelschweren oder schweren Schlaganfalls unter therapeutischer Antikoagulation betrug 0,56 und für die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug das Odds-Ratio 0,75.

Kommentar

Die Daten aus den Vereinigten Staaten sind verheerend. Sie zeigen weiterhin, dass der Großteil von Patienten

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

Erkrankung	Schlaganfall-Prävention
Studienziel	Prävalenz von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall ohne Leitlinien-empfohlene antithrombotische Behandlung vor Schlaganfall; Schwere des Schlaganfalls und Sterblichkeit im Krankenhaus
Studien-design	Retrospektive Beobachtungsstudie
Eingeschlossene Patienten	94 474 Patienten mit akutem ischämischem Insult und vorbekanntem Vorhofflimmern, die von 10/2012 bis 03/2015 in 1622 Krankenhäusern in den Vereinigten Staaten stationär aufgenommen wurden
Sponsor	Patient-Centered Outcomes Research Institute

ten mit bekanntem Vorhofflimmern zum Zeitpunkt des ischämischen Insults entweder unbehandelt ist, nur einen Thrombozytenfunktionshemmer erhält, der nur eine geringe Wirksamkeit in der Schlaganfall-Prävention hat oder, wenn mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt, ein subtherapeutisches INR aufweist. Dies hat offenbar nicht nur Auswirkungen auf die Häufigkeit von Schlaganfällen, sondern auch auf die Schwere des Schlaganfalls und die Sterblichkeit im Krankenhaus. Für die klinische Realität bedeutet dies, dass noch deutlich mehr Anstrengungen unternommen werden müssen, um Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern ausreichend zu antikoagulieren.

Quelle

Xian Y, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. JAMA 2017;317:1057–67.

Morbus Alzheimer



Intravenöse Immunglobuline sind nicht wirksam

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie in den USA zeigte keine Wirkung von hochdosierten Immunglobulinen auf die Progression des Morbus Alzheimer.

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Ursache einer Demenz im höheren Lebensalter. Bei dieser Erkrankung spielt nicht nur die Ablagerung von Beta-Amyloid und Tau-Protein eine Rolle, sondern es kommt wahrscheinlich durch diese pathologischen Proteinablagerungen auch zu entzündlichen Reaktionen. In einer Reihe von offenen Registerstudien ergaben sich Hinweise darauf, dass möglicherweise eine Behandlung mit hochdosierten Immunglobulinen wirksam sein könnte. Die US-amerikanisch Alzheimer's

Disease Cooperation hat daher eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt.

Eingeschlossen wurden 390 Patienten mit leichter oder mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung, die entweder mit 0,2 oder 0,4 g/kg KG Immunglobulinen alle zwei Wochen für 18 Monate behandelt wurden oder mit Placebo. Der primäre Endpunkt im Bereich Kognition war die Veränderung der 11-Punkte-Kognitions-Subskala der Alzheimer Disease-Assessments-Skala. Der primäre funktionelle Outcome nach 18 Monaten war die

Veränderung des Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory.

Die Studie zeigte keine therapeutische Wirkung der beiden Dosierungen von intravenösen Immunglobulinen. Es gab keine Probleme mit Nebenwirkungen.

Kommentar

Die randomisierte Placebo-kontrollierte Studie dürfte das Ende des unkontrollierten Einsatzes von Immunglobulinen zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung sein. Die Studie hat eine relativ kleine Patientenzahl, zeigt aber trotzdem überzeugend, dass intravenöse Immunglobuline in hoher Dosis weder die kognitiven Funktionen noch das Ausmaß der Behinderung im Alltag positiv beeinflussen. Daher sollte diese Therapie nicht mehr durchgeführt werden.

Quelle

Relkin NR, et al. A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology* 2017;88:1768–75.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Sirukumab wirksam bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis

Britta Novak, Nordhorn

Die Therapieoptionen bei einer rheumatoiden Arthritis wurden in den letzten Jahren erweitert. Den größten Beitrag hierzu lieferten Antikörper wie TNF-Blocker. In der SIRROUND-T-Studie befasste man sich mit den Patienten, die bislang trotz verbesserter Möglichkeiten nicht auf eine Therapie ansprechen. Für diese schwer behandelbare Patientengruppe untersuchten die Studienautoren einen neuen Therapieansatz mit Sirukumab, einem monoklonalen Antikörper, der selektiv an das Zytokin Interleukin 6 bindet.

Der chronische Verlauf der rheumatoiden Arthritis stellt sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft ein großes Problem dar. Hierbei ist vor allem der Verlust sozialer und finanzieller Selbstständigkeit des Patienten von zentraler Bedeutung [1]. Um bessere strukturelle und funktionelle Ergebnisse zu erzielen, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie,

möglichst früh mit der Therapie mit DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drug) zu beginnen. Um das angestrebte Behandlungsziel einer Remission zu erreichen, sollte engmaschig kontrolliert werden und die Therapie gegebenenfalls intensiviert werden [2]. Der Einsatz von TNF(Tumornekrosefaktor)-Inhibitoren in Monotherapie oder als Kombination mit Methotrexat verbesserte bei vielen Patienten mit rheumatoider

Arthritis die Krankheitsaktivität signifikant.

Die Autoren der SIRROUND-T-Studie beschäftigten sich insbesondere mit der Patientengruppe mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen sich trotz Ausschöpfung bisheriger Therapieoptionen die Krankheitsaktivität nicht verbesserte.

Neuer Therapieansatz mit Sirukumab

In der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis spielt Interleukin 6 eine große Rolle. Es kann durch den Interleukin-6-Rezeptorinhibitor Tocilizumab blockiert werden. Dieser Antikörper wurde bereits erfolgreich getestet und in die Leitlinie zur Therapie von schwer behandelbaren Fällen von rheumatoider Arthritis aufgenommen. Ein neuer Ansatz, Interleukin 6 zu inhibieren, ist der monoklonale Antikörper Sirukumab, der selektiv mit hoher Affinität an Interleukin 6 bindet.

Studiendesign

In der multinationalen SIRROUND-T-Studie wurden 878 volljährige Pa-

Tab. 1. Studiendesign von SIRROUND-T (a study of CNTO 136, a human anti-IL-6 monoclonal antibody, administered subcutaneously, in patients with active rheumatoid arthritis despite anti-TNF-alpha therapy) [nach Aletaha D, et al. 2017]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Sirukumab bei Patienten mit aktiver therapierefraktärer rheumatoider Arthritis
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multinational, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	878 volljährige Patienten mit einer aktiven bislang therapierefraktären rheumatoiden Arthritis (vorherige Therapie mindestens ein TNF-Blocker)
Intervention	■ Placebo (n = 294) ■ 50 mg Sirukumab s. c. alle 4 Wochen (n = 292) ■ 100 mg Sirukumab s. c. alle 2 Wochen (n = 292)
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten mit mindestens 20 % Verbesserung entsprechend der ACR20-Response-Kriterien in Woche 16
Sekundäre Endpunkte	Sicherheit, Anteil der Patienten mit Verbesserungen entsprechend ACR20, ACR50, ACR70 oder ACR90 in Woche 24, Erreichen einer Verbesserung in anderen Bewertungs-Scores für den Therapieerfolg der rheumatoiden Arthritis
Sponsor	Janssen Research & Development, LLC, GlaxoSmithKline
Studienregisternummer	NCT01606761 (ClinicalTrials.gov)

ACR: American College of Rheumatology; ACR20–90: Anteil der Patienten, die eine 20%ige bzw. 90%ige Verbesserung der Symptome erreichen, gemessen am ACR; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor

Tab. 2. Die bedeutendsten sekundären Endpunkte der SIRROUND-T-Studie [nach Aletaha D, et al. 2017]

Wichtigste sekundäre Endpunkte	Placebo (n = 294*)	50 mg Sirukumab alle 4 Wochen (n = 292)			100 mg Sirukumab alle 2 Wochen (n = 292)		
	Outcome Woche 24	Outcome Woche 24	Unterschied (95%-KI)	p-Wert	Outcome Woche 24	Unterschied (95%-KI)	p-Wert
HAQ-DI (Änderung zum Ausgangswert)	-0,12 (0,49)	-0,31 (0,54)	-0,17 (-0,25; -0,09)	< 0,0001	-0,33 (0,53)	-0,19 (-0,28; -0,11)	< 0,0001
ACR50	26 (9 %)	61 (21 %)	0,12 (0,06; 0,18)	< 0,0001	63 (22 %)	0,13 (0,07; 0,18)	< 0,0001
DAS28 (C-reaktives Protein) < 2,6	24 (8 %)	56 (19 %)	0,11 (0,06; 0,17)	0,0001	63 (22 %)	0,13 (0,08; 0,19)	< 0,0001

*94 Patienten wurden in Woche 18 auf aktive Behandlung umgestellt.

ACR: American College of Rheumatology; ACR50: Anteil der Patienten mit Erreichen einer 50%igen Verbesserung der Symptome, gemessen am ACR; DAS28: Disease Activity Score, basierend auf 28 Punkten; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire–Disability Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl

tienten mit aktiver rheumatoider Arthritis randomisiert in drei Gruppen eingeteilt (Tab. 1). Die erste Gruppe (n = 294) erhielt ein Placebo, die zweite Gruppe (n = 292) bekam 50 mg Sirukumab subkutan (s. c.) alle vier Wochen (zur Maskierung dazwischen eine Placebo-Injektion s. c.) und die dritte Gruppe (n = 292) erhielt 100 mg Sirukumab s. c. alle zwei Wochen. Eine Begleittherapie mit DMARDs war im Rahmen der Studie möglich und wurde bei 81 % aller Studienteilnehmer durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patienten, die vier oder mehr druckempfindliche Gelenke und vier oder mehr geschwollene Gelenke aufwiesen und die bislang therapierefraktär oder intolerant bei der Behandlung mit mindestens einem TNF-Blocker waren. 60 % aller Studienteilnehmer hatten zuvor bereits zwei oder mehr Biologika erhalten.

Die Studienmedikamente wurden für maximal 52 Wochen appliziert. Der primäre Endpunkt wurde bei einer 20%-Verbesserung nach Responder-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20) in der 16. Woche erreicht. Zu den Kriterien zählte die Anzahl geschwollener und druckempfindlicher Gelenke im Vergleich zur Ausgangssituation. Zudem wurde in drei von fünf weiteren Kri-

terien eine 20%-Verbesserung zur Ausgangslage gefordert: in der visuellen Schmerzanalogskaala, im HAQ-Funktionsbehinderungsindex, in der Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch Arzt und Patient und durch eine Senkung des CRP-Werts. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Sicherheit von Sirukumab und diverse andere Scores zur Bewertung der Therapie der rheumatoiden Arthritis in der 24. Woche wie die ACR50 oder DAS28.

Beide Behandlungsschemata mit Sirukumab erfolgreich

In der 18. Woche wurden 94 Patienten aus der Placebo-Gruppe den anderen beiden Studienarmen randomisiert zugeordnet, da sich bis zu diesem Zeitpunkt keine 20%-Verbesserung nach ACR-Responder-Kriterien eingestellt hatte. Ab der 24. Woche wurden auch die restlichen Patienten der Placebo-Gruppe auf die zwei Therapiearme mit Sirukumab aufgeteilt. Den primären Endpunkt in der 16. Woche erreichten in der Placebo-Gruppe 71 Patienten (24 %), in der Gruppe unter 50 mg Sirukumab alle vier Wochen 117 Patienten (40 %) und in der Gruppe unter 100 mg Sirukumab alle zwei Wochen 132 Patienten (45 %). Dies entspricht einem Unterschied im Vergleich zur

Placebo-Gruppe von 0,16 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,09–0,23) für die Gruppe unter 50 mg Sirukumab und einem Unterschied von 0,21 (95%-KI 0,14–0,29) für die Gruppe unter 100 mg Sirukumab. Beide Schemata mit Sirukumab zeigten einen signifikanten Vorteil gegenüber der Placebo-Gabe (jeweils $p < 0,0001$). In den sekundären Endpunkten spiegelte sich ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung mit Sirukumab in beiden Dosierungen wider (Tab. 2).

Als häufigstes unerwünschtes Ereignis in beiden Sirukumab-Gruppen trat ein Erythem an der Injektionsstelle auf (in der 24. Woche 4 Patienten der Placebo-Gruppe, 22 Patienten der Gruppe unter 50 mg Sirukumab und 41 Patienten der Gruppe unter 100 mg Sirukumab). In den beiden Sirukumab-Gruppen führten hauptsächlich Infektionen zum Therapieabbruch. Als häufigste schwere Infektion wurde eine Lungenentzündung angegeben (in 52 Wochen jeweils fünf Fälle in beiden Sirukumab-Gruppen). Zu einer gastrointestinalen Perforation, einer bekannten Komplikation der Interleukin-6-Blocker, kam es während der Studie in zwei Fällen in der Gruppe unter 50 mg Sirukumab und in fünf Fällen der Gruppe unter 100 mg Sirukumab.

Kaum Unterschiede bei verschiedenen Dosierungen

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis kann Sirukumab eine wichtige Rolle als Reservemittel für schwer behandelbare Patienten spielen. Hierbei zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede sowohl in der Wirksamkeit als auch in der Sicherheit zwischen den beiden eingesetzten Dosierungen.

Die SIRROUND-T-Studie hat sich insbesondere mit therapierefraktären Patienten befasst, sodass es anhand

dieser Studie schwierig ist, Wirksamkeit und Sicherheit für das allgemeine Management der rheumatoiden Arthritis zu beurteilen. Die Überlegenheit von Sirukumab gegenüber einem Interleukin-6-Rezeptorantagonisten (Tocilizumab) wurde in dieser Studie nicht untersucht. Hierzu wäre eine weitere Studie erforderlich.

Quelle

Aletaha D, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised,

double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. Lancet 2017;389:1206–17.

Literatur

1. DGRh-Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“, www.bdrh.de (Zugriff am 19.06.2017).
2. Leitlinie „Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie“, www.awmf.org (Zugriff am 19.06.2017)



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Antiretrovirale Therapie mit Eintabletten-Präparaten

Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom)

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Klug entscheiden

In der Rheumatologie

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die Klug-entscheiden-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurden im März auf der Jahrestagung 2017 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) präsentiert und diskutiert.

Negativempfehlungen (Tab. 1). Die Forderung nach einer Bildgebung durch den Patienten bei nichtspezifischem Kreuzschmerz ist verständlich. Auch als Arzt und Wissenschaftler ist es nicht der erste Impuls, eine Untersuchung abzulehnen, weil es schaden könnte, zu viel zu wissen. Eine frühe Bildgebung ohne „Red Flags“ (z. B.

Hinweise auf eine Fraktur, einen Tumor, eine Infektion oder eine Radikulopathie/Neuropathie) wird wahrscheinlich einen Befund liefern. Dies trifft in dieser Situation allerdings mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf Personen ohne eine vermutete Erkrankung zu. Macht man dann aber den Befund für die Beschwerden verantwortlich,

ist eine allenfalls schädliche Übertherapie die Folge.

Aus ähnlichen Gründen sollte bei der Serologie von Borrelien Zurückhaltung geübt werden. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung ist hoch und würde Fehldiagnosen verursachen. Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen muss die Konsequenz falsch negativer Laborwerte bedacht werden. Entscheidend ist der Zustand des Patienten. Umgekehrt sollen aber auch keine Laborparameter ohne passende Klinik behandelt werden.

Positivempfehlungen (Tab. 2). Aber auch in der Rheumatologie gibt es Maßnahmen, die keinesfalls vernachlässigt werden sollten.

Eine Harnsäure-senkende Therapie kann initial, das heißt in den ersten sechs Monaten, zur Mobilisierung von Harnsäure führen. Daher darf nicht der Colchicin-Schutz vergessen werden, sonst drohen erneute Gichtattacken. Die Glucocorticoid-Therapie bei Verdacht auf Riesenzellarteriitis darf keinesfalls durch die ausstehende Diagnostik verzögert werden: Es droht eine irreversible Erblindung.

Fazit

Mit einfachen Mitteln wie der Impfung immunsupprimierter Patienten (Tab. 2) kann in der Rheumatologie viel erreicht werden. Oft ist das „Weniger“ schwerer. Wenn zum Beispiel ein Patient überzeugt werden muss, dass der richtige Zeitpunkt für eine Bildgebung noch nicht gekommen ist.

Quellen

Hasenfuß G; Symposium „Klug entscheiden in der inneren Medizin“, DPG-Jahrestagung 2017, Stuttgart, 24.03.2017.

Fiehn C, et al. Klug entscheiden: ...in der Rheumatologie. Dtsch Arztebl 2016;113: A-1154 /B-969 /C-953.

Tab. 1. Negativempfehlungen [Fiehn C et al.]

Bei nichtspezifischem Kreuzschmerz unter sechs Wochen ohne „Red Flags“ soll eine Bildgebung nicht erfolgen.
Ohne typische Anamnese und Klinik soll eine Borrelien-Serologie nicht bestimmt werden.
Eine längerfristige Glucocorticoidtherapie in einer Dosis von mehr als 5 mg/Tag Prednisonäquivalent soll nicht durchgeführt werden.
Eine entzündlich-rheumatische Erkrankung soll als Diagnose nicht verworfen werden, nur weil die Laborwerte (Entzündungsmarker, Serologie) normal sind.
Eine Behandlung von Laborparametern (zum Beispiel RF positiv, ANA positiv) ohne passende Klinik soll nicht erfolgen.

Tab. 2. Positivempfehlungen [Fiehn C et al.]

Nach Gichtanfall soll eine Harnsäure-senkende Therapie nicht ohne niedrig-dosierten Colchicin-Schutz begonnen werden.
Jede unklare akute Gelenkschwellung soll unverzüglich durch Gelenkpunktion/ Punktatuntersuchung abgeklärt werden.
Bei konkretem klinischen Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis („A. temporalis“) soll unverzüglich mit einer Glucocorticoid-Therapie begonnen werden; die anstehende Diagnostik soll den Therapiebeginn nicht verzögern.
Bei allen Patienten unter immunsuppressiver Therapie soll regelmäßig der Impfstatus geprüft und Impfungen gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) aufgefrischt werden.
Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen soll bestimmt und gegebenenfalls reduziert werden.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Parathyroidhormon** (Natpar, Shire) bei Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus (siehe Notizen Nr. 4/2017)
- **Rolapitant** (Varuby, Tesaro UK) zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei mäßig bis hoch emetogener Chemotherapie (siehe Notizen Nr. 4/2017)

Zulassungsempfehlung für Beclometason/Formoterol/Glykopyrroniumbromid (Trimbow, Chiesi Farmaceutici): Die Dreifachkombination zur Inhalation bestehend aus inhalierbarem Glucocorticoid, langwirksamem Beta-2-Rezeptoragonisten und langwirksamem Muscarin-Antagonisten soll für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen werden, die nicht adäquat mit einer Kombination aus einem inhalierbaren Glucocorticoid und einem langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten behandelt werden können.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsempfehlung für Brodalumab (Kyntheum, Leo Pharma): Der Interleukinininhibitor soll zugelassen werden für die Behandlung von moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, bei denen eine systemische Therapie infrage kommt. Brodalumab ist ein rekombinanter vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an den humanen IL-17-Rezeptor bindet und die Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer sowie IL-25 hemmt.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsempfehlung für Cariprazin (Reagila, Gedeon Richter): Das Antipsychotikum soll zugelassen werden zur Therapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Cariprazin bindet primär an

Dopamin-D₃- und D₂-Rezeptoren sowie Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsempfehlung für Cenegermin (Oxervate, Dompe farmaceutici): Die Augentropfen sollen zugelassen werden zur Behandlung der mittelschweren bis schweren neurotrophen Keratopathie, einer seltenen Augenerkrankung, die zur Erblindung führen kann. Der Wirkstoff ist ein rekombinant hergestellter humaner Nervenwachstumsfaktor (NGF, nerve growth factor) und soll die körpereigenen Wundheilungsprozesse des Auges wiederherstellen und Schäden an der Hornhaut reparieren.
Bislang werden die Patienten abhängig vom Krankheitsstadium mit Tränenersatzmitteln, Antibiotika oder protektiven Kontaktlinsen behandelt, manchmal wird chirurgisch der Lidspalt verengt.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsempfehlung für Chondrozyten-therapie (Spherox, Co.don AG): Das Präparat bzw. Verfahren soll zugelassen werden zur Reparatur symptomatischer Knorpelschäden am Knie. Dem betroffenen Patienten werden Chondrozyten aus einem gesunden Knorpel entnommen. Diese werden in vitro vermehrt und zu Chondrozyten-Sphäroiden (kugelförmige Aggregate) verarbeitet. Diese werden anschließend arthroskopisch in das Knie des Patienten eingebracht, wo sich neues gesundes Knorpelgewebe bilden soll. Das Präparat hat Orphan-Drug-Status und wurde durch das Komitee für „advanced therapies“ bearbeitet.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsempfehlung für Patiromer (Veltassa, Vifor Fresenius Medical Care): Das Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension enthält ein nichtabsorbierbares Kationen-Austausch-Polymer und soll zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen werden. Freies Kalium im Magen-Darm-Trakt wird gebunden und über die Fäzes ausgeschieden.
Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

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

Zulassungserweiterung für Ceritinib (Zykadia, Novartis) *empfohlen*: Der ALK-Hemmer soll zukünftig auch in der Erstlinientherapie des ALK-positiven

fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) eingesetzt werden können, bisher war die Anwendung nur bei Patienten empfohlen, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt waren.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungserweiterung für Saxagliptin ± Metformin (Onglyza, Komboglyze, AstraZeneca) *empfohlen*: Die oralen Antidiabetika sollen künftig in Kombination mit verschiedenen anderen Antidiabetika einschließlich Insulin eingesetzt werden können, wenn mit diesen keine adäquate Kontrolle des Blutzuckers erreicht werden kann.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungserweiterung für Sevelamer-carbonat (Renvela, Sevelamer carbonate Zentiva, Genzyme Europe) *empfohlen*: Zukünftig soll der Phosphatbinder auch bei Kindern mit Hyperphosphatämie ab einem Alter von 6 Jahren und einer Körperoberfläche von mindestens 0,75 m² eingesetzt werden können, bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungserweiterung für Travoprost (Izba, Novartis) *empfohlen*: Die Augentropfen mit dem Prostaglandin-Analogen sollen künftig zur Augendrucksenkung bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren eingesetzt werden können, bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Zulassungsantrag zurückgezogen für Vosaroxin (Qinprezo, Sunesis Pharmaceuticals): Der Topoisomerase-II-Hemmer sollte in Kombination mit Cytarabin angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML). Nachdem das CHMP auf Basis der vorgelegten Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht abschließend positiv beurteilt hat, hat der Hersteller den Antrag auf Zulassung zurückgezogen.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Empfehlung einer neuen Kontraindikation für Selperipag (Uptravi, Actelion): Der Prostacyclin-Rezeptor-Agonist zur Anwendung bei pulmonaler arterieller Hypertonie darf nicht gleichzeitig mit starken Inhibitoren von CYP2C8 (z. B. Gemfibrozil) angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 18.5.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Durvalumab (Imfinzi, AstraZeneca): Der Anti-PD-L1-Antikörper wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelialkarzinom nach vorangegangener Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen.

Die Zulassung erfolgte in einem beschleunigten Verfahren bereits aufgrund der Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie. Derzeit wird die Therapie in einer Phase-III-Studie untersucht, die Fortsetzung der Zulassung ist von diesen Ergebnissen abhängig.

Mitteilung der FDA vom 1.5.2017

Zulassung für Edaravon (Radicava, Mitsubishi): Das als Orphan-Drug designierte Präparat zur Infusion wurde zur Behandlung von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) zugelassen. Damit steht 20 Jahre nach Zulassung von Riluzol eine zweite pharmakologische Behandlungsoption für Patienten mit ALS zur Verfügung.

Mitteilung der FDA vom 5.5.2017

Zulassung für Midostaurin (Rydapt, Novartis): Der oral applizierbare FLT3-Inhibitor wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML und einer FLT3-Mutation in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Voraussetzung für die Anwendung ist der Nachweis der Mutation mit einem zugelassenen Begleitdiagnostikum, dem LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay.

Mitteilung der FDA vom 28.4.2017

Zulassungserweiterung für Regorafenib (Stivarga, Bayer): Der Tyrosinkinasehemmer kann nun auch zur Therapie bei Patienten mit Leberkrebs eingesetzt werden, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Dies ist die erste Zulassung bei Leberkrebs in den USA seit einem Jahrzehnt. Bisher wurde Regorafenib bei Darmkrebs und gastrointestinalen Stromatumoren eingesetzt. Die Zulassung erfolgte mit „Orphan-Drug-“ und „Priority-Review-“Status. In Deutschland erfolgte 2016 eine Marktrücknahme aus wirtschaftlichen Gründen, nachdem der G-BA keinen Zusatznutzen bescheinigt hatte.

Mitteilung der FDA vom 27.4.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Sicherheitsempfehlungen für Propofol wegen Propofolinfusionssyndrom: Propofol ist ein Narkotikum, dessen wichtigste Eigenschaft die gute Steuerbarkeit mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer ist. Es gehört zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen in der Anästhesie; außerdem wird es regelhaft bei Sedierungen für diagnostische Maßnahmen und auch zur Sedierung im intensivmedizinischen Bereich angewandt. Bereits 2004 hat die AkdÄ auf schwere Arzneimittelnebenwirkungen in Form des sogenannten Propofolinfusionssyndroms (PRIS) hingewiesen: Seitdem sind weitere Fälle von PRIS berichtet und publiziert worden, die ein Update zum PRIS und dem Einsatz von Propofol erfordern (siehe akdae.de).

AkdÄ Drug Safety Mail 17–2017 vom 22.5.2017

Empfehlung der EU-Kommission zu SGLT-2-Inhibitoren wegen erhöhtem Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten: Die SGLT-2-Inhibitoren (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin) sind zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Mono- oder Kombinationsbehandlung als Ergänzung zu Diät und Bewegung.

In einer Langzeituntersuchung zu kardiovaskulären Endpunkten war für Canagliflozin ein erhöhtes Risiko für Amputationen der unteren Extremitäten beobachtet worden. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Da ein Gruppeneffekt der SGLT-2-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden kann, hat die Europäische Kommission auf Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) beschlossen, einen Warnhinweis zum Risiko von Zehenamputationen in die Produktinformationen der SGLT-2-Inhibitoren aufzunehmen. Alle Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, sollten auf die Notwendigkeit der routinemäßigen Fußpflege hingewiesen werden. Für Canagliflozin, das in Deutschland nicht verfügbar ist, wurden weitere Empfehlungen abgegeben. AkdÄ Drug Safety Mail 17–2017 vom 10.5.2017

Beschluss der EU-Kommission zu direkt wirkenden Virustatika (DAA) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C: Daklinza (Daclatasvir), Exviera (Dasabuvir), Harvoni (Sofosbuvir/Ledipasvir), Olysio (Simeprvir), Sovaldi (Sofosbuvir), Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir), Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) und Zepatier (Elbasvir/Grazoprevir): Auf Empfehlung des PRAC erließ die EU-Kommission folgenden Beschluss: Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit direkt wirkenden Virustatika wegen einer chronischen Hepatitis C auf Hepatitis B getestet werden. Patienten, die sowohl mit HBV als auch HCV infiziert sind, müssen überwacht und gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden. Zur Beurteilung des Risikos für Leberkrebs im Zusammenhang mit DAA sind weitere Studien erforderlich. Auslöser waren Fälle einer HBV-Reaktivierung bei Patienten mit einer gleichzeitig bestehenden Infektion mit HBV und HCV, die mit DAA behandelt worden waren. AkdÄ Drug Safety Mail 16–2017 vom 12.5.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Lonococog alfa (Afstyla, CSL Behring) bei Hämophilie A: Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate herangezogen, die den Behörden vorgelegten Studien waren allerdings nur einarmig und enthielten keinen Vergleich. Mitteilung des IQWiG vom 2.5.2017

Palbociclib (Ibrance, Pfizer Pharma) bei fortgeschrittenem Hormon-Rezeptor-positivem HER2-negativem Brustkrebs: Das Fazit der Dossierbewertung vom 23. November 2016 bleibt unverändert, d. h. „für die Mehrzahl der Patientengruppen liegt kein Zusatznutzen vor. Für die Erstlinientherapie nach der Menopause in Kombination mit Letrozol traten unter Palbociclib in Kombination mit Letrozol schwere Nebenwirkungen häufiger auf als bei Letrozol allein, woraus sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen ergibt (siehe Notizen Nr. 5/2017).“ Mitteilung des IQWiG vom 18.5.2017

Pembrolizumab (Keytruda, MSD) zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren und ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutation: *Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen, insbesondere aufgrund des verlängerten Gesamtüberlebens.* Nachdem Pembrolizumab zunächst nur für die Zweitlinientherapie zur Verfügung stand, wird es nach entsprechender Zulassungserweiterung nun auch in der Erstlinientherapie eingesetzt: Beim Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber den Vergleichstherapien, ebenso bei der Morbidität und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (etwa die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen oder der sozialen Funktion). Bei den unerwünschten Wirkungen ergab sich insgesamt

ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden. Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden Platin-haltige kombinierte Chemotherapien herangezogen. Mitteilung des IQWiG vom 15.5.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Fluciclovine: Da die Anwendung des Wirkstoffes Fluciclovine (18F) als Diagnostikum für die Positronen-Emissionstomographie (PET) zur Detektion von Rezidiven beim Prostatakarzinom Bestandteil einer neuen Untersuchungsmethode im Sinne des § 135 Abs.1 SGB V. 2 ist, unterliegt der Wirkstoff nicht dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. G-BA-Beschluss vom 18.5.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Olaratumab (Lartruvo, Lilly) – *beträchtlicher Zusatznutzen:* Der monoklonale Antikörper wird eingesetzt zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden: Da Olaratumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß stuft der G-BA als *beträchtlich* ein. G-BA-Beschluss vom 18.5.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Palbociclib (Ibrance, Pfizer Pharma) bei fortgeschrittenem Hormon-Rezeptor-positivem HER2-negativem Brustkrebs: Es liegt kein Zusatznutzen vor. Für die Erstlinientherapie nach der Menopause in Kombination mit Letrozol gibt es einen *Hinweis auf einen geringeren Nutzen* (siehe Meldungen des IQWiG). G-BA-Beschluss vom 18.5.2017

Bettina Christine Martini, Legau

Pressekonferenz

Prophylaxe venöser Thromboembolien

Auch bei bettlägerigen Patienten mit internistischen Erkrankungen erforderlich

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Auch hospitalisierte Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen können ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben. Nach der aktuellen S3-Leitlinie soll eine medikamentöse Thromboseprophylaxe risikoadaptiert erfolgen, wobei sowohl expositionelle als auch dispositionelle Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Niedermolekulares Heparin (NMH) oder Fondaparinux werden gegenüber unfractioniertem Heparin (UFH) bevorzugt. Für das nur einmal täglich in fixer Dosis subkutan zu applizierende NMH Certoparin belegen Studiendaten eine mit UFH vergleichbare Wirksamkeit bei einer deutlich geringeren Rate von Blutungskomplikationen. Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz ereigneten sich unter dem NMH im Vergleich zu UFH weniger Blutungen.

Ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) haben nicht nur chirurgisch-orthopädische Patienten. Auch bei Patienten, die aufgrund einer akuten internistischen Erkrankung (z. B. schwere Herzinsuffizienz [NYHA Grad

III–IV], akute Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [COPD], schwere akute Infektionserkrankungen) oder aufgrund einer Tumorerkrankung bettlägerig sind, besteht eine erhebliche Gefahr von thromboemboli-

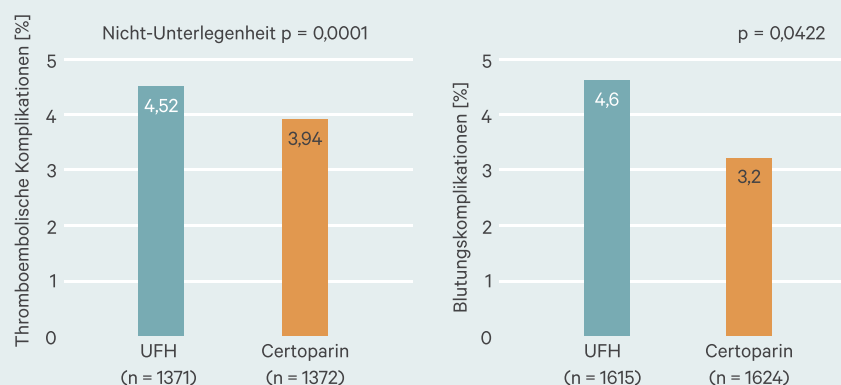


Abb. 1. CERTIFY-Studie: Wirksamkeit und Sicherheit von Certoparin (3000 I.E. 1-mal täglich s.c.) im Vergleich zu UFH (unfractioniertem Heparin) (5000 I.E. 3-mal täglich s.c.) [mod. nach 4].

Certoparin ist bei internistischen Patienten vergleichbar wirksam wie UFH. Unter Certoparin treten signifikant weniger Blutungen auf.

schen Komplikationen [5]. Nach der S3-Leitlinie der AWMF ist die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe und die Wahl der antithrombotischen Medikation unter Berücksichtigung expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren zu treffen [5]. Für internistische, bettlägerige Patienten sollen vorzugsweise NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung oder Fondaparinux eingesetzt werden [5]. Die Favorisierung von NMH gegenüber UFH ist durch die günstigeren pharmakologischen Eigenschaften (bessere Bioverfügbarkeit, längere Halbwertszeit) und durch die geringere Gefahr einer HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) bedingt [5].

Certoparin: unkomplizierte Anwendung, auch bei Niereninsuffizienz

Certoparin (Mono-Embolex®) ist das erste und bisher einzige NMH, das in der Prophylaxe und Therapie von VTE unabhängig vom Körpergewicht in fixer Dosierung eingesetzt werden kann (3000 I.E. s.c. zur Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen (TVT) und 2-mal täglich 8000 I.E. s.c. für die Therapie der TVT mit oder ohne Lungenembolie) [2, 3]. Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion stellt keine Kontraindikation dar [2, 3]. Auch bei der Antikoagulation während der Hämodialyse kann das NMH verwendet werden, dann aber in einer individuell angepassten Dosierung. Weiterhin ist Certoparin in einer Dosis von 1-mal täglich 3000 I.E. als einziges NMH explizit für die VTE-Prophylaxe nach akutem ischämischen Schlaganfall zugelassen [2]. Nach den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden,

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

aktiv kontrollierten Studie CERTIFY bei insgesamt 3239 hospitalisierten, bettlägerigen, internistischen Patienten ermöglicht Certoparin (3000 I. E. 1-mal täglich s. c.) eine im Vergleich zu UFH (5000 I. E. 3-mal täglich s. c.) mindestens ebenbürtige VTE-Prophylaxe bei einer signifikant verringerten Blutungsrate (3,2 % vs. 4,6 %, $p < 0,05$) (Abb. 1) [4]. Die Studienpopulation war repräsentativ für den klinischen Alltag und umfasste auch Hochrisikopatienten wie Personen mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Tumorleiden [4].

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse der CERTIFY-Studie wurde die Sicherheit und Verträglichkeit der VTE-Prophylaxe mit dem NMH versus UFH bei Studienteilnehmern mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≤ 30 ml/min; $n = 189$) untersucht [1]. Die Rate von Blutungsereignissen war in dieser Subgruppe deutlich höher als bei Patienten *ohne* schwere Niereninsuffizienz (9,52 % vs. 3,54 %, Odds-Ratio [OR] 2,87; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,70–4,83) [1]. Allerdings traten in der Subgruppe

der schwer niereninsuffizienten Patienten *unter Certoparin* gegenüber UFH bei vergleichbarer Wirksamkeit signifikant weniger Blutungen auf (5,15 % vs. 14,13 %, OR 0,33; 95%-KI 0,11–0,97; $p = 0,04$) [1].

Dauer der Prophylaxe

Vor dem Hintergrund der immer kürzeren Krankenhausverweildauer stellt sich häufig die Frage, ob oder wie lange die VTE-Prophylaxe ambulant fortgeführt werden soll. Gemäß der S3-Leitlinie sollte sie bei internistischen Patienten in der Regel für 6 bis 14 Tage erfolgen [5]. Eine prolongierte beziehungsweise poststationäre Prophylaxe kann im Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation erfolgen [5]. Gibt es eine Indikation für eine längere Dauer, sollte dies der Arzt in seinem Entlassungsbrief deutlich machen. Zudem sollte der Patient über die Notwendigkeit der Prophylaxe und Anwendung der Medikation aufgeklärt und mit einer ausreichenden Übergangsmedikation ausgestattet werden, um eventuelle Lücken bis zur weiteren Verordnung von vornherein zu schließen.

Quelle

Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Darmstadt; Meet-the-Expert: „Verlängerte Thromboseprophylaxe mit Certoparin (Mono-Embolex®) – Patientensicherheit im Fokus“, veranstaltet von Aspen Germany GmbH anlässlich des 123. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Mannheim, 1. Mai 2017.

Literatur

1. Bauersachs R, et al. CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. *Thromb Haemost* 2011;105:981–8.
2. Fachinformation Mono-Embolex® 3000 I. E. Prophylaxe Sicherheitsspritze, Stand Mai 2016.
3. Fachinformation Mono-Embolex® 8000 I. E. Therapie Sicherheitsspritze, Stand Mai 2016.
4. Riess H, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost* 2010;8:1209–15.
5. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html> (Letzter Zugriff am 19.06.17)

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



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



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidt
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 35 vom 1. 10. 2016

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen
Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich ge-
schützt. 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 insbeson-
dere 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 Zustim-
mung des Verlags unzulässig.
Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht un-
bedingt die Meinung der Redaktion wieder.
Der Verlag haftet nicht für unverlangt einge reichte
Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Ori-

nalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publi-
kationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsna-
men, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeit-
schrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche
Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden
dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte
eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als
solche gekennzeichnet sind.
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

Hinweis

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

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

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



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart