

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Aktuelle Therapie der Tuberkulose

Therapieadhärenz bei Osteoporosepatienten

Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchiale

Gatifloxacin und Moxifloxacin bei Tuberkulose

Nintedanib für die Zweitlinientherapie des NSCLC

Notizen



3

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 3
März 2015

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja SauBele
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Übersicht

Hartmut M. Lode und Ralf Stahlmann, Berlin

Aktuelle Therapie der Tuberkulose 47

Zertifizierte Fortbildung



Johann D. Ringe, Leverkusen

Therapieadhärenz bei Osteoporosepatienten 57

Klinische Studie

Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchiale 62

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 64

Gatifloxacin bei Tuberkulose ohne Antibiotikaresistenz: Stärkerer Effekt, aber auch mehr Rezidive – Moxifloxacin bei Tuberkulose ohne Antibiotika-Resistenz: Kombinationstherapien über vier Monate reichen nicht aus – Moxifloxacin als Kombinationspartner gegen Tuberkulose: Im dritten bis sechsten Therapiemonat nur einmal wöchentlich – Migräne: Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der häufigen episodischen Migräne – Monoklonaler Antikörper gegen CGRP: LY2951742 zur Migräneprophylaxe – Darapladib: Ohne Wirkung auf schwere koronare Ereignisse – Neue Therapieoption bei Herzinsuffizienz?: Kombinierte Blockade von Angiotensin-II-Rezeptor und Nephylisin ist ACE-Hemmer überlegen – Postperikardiotomie-Syndrom: Colchicin zur Prävention geeignet? – Inaktivierende Mutationen im NPC1L1-Gen: Niedrigere LDL-Spiegel und geringeres kardiovaskuläres Risiko

Therapiehinweise 73

Koronare Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz: Ivabradin senkt Herzfrequenz, bessert aber nicht das Outcome – Depressionen während der Schwangerschaft: Erhöht die Einnahme von Antidepressiva das Risiko für Herzfehler?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 75

Nintedanib bei NSCLC: EMA erteilt Zulassung für Zweitlinientherapie – Indolente Non-Hodgkin-Lymphome: Neue Therapieoption mit Idelalisib – Radioiodresistentes Schilddrüsenkarzinom: Lenvatinib vielversprechend – Rezidiertes Ovarialkarzinom: Längeres progressionsfreies Überleben mit Olaparib plus Cediranib – Interleukin-17-Rezeptor-Antagonist: Brodalumab – neue Therapieoption bei Psoriasis – Akutes Koronarsyndrom: Ticagrelor: Atlantic-Studie

Notizen 83

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 82

Aktuelle Therapie der Tuberkulose



Hartmut M. Lode und Ralf Stahlmann, Berlin

Die Tuberkulose ist weltweit mit fast 9 Millionen Erkrankten und 1,3 Millionen jährlichen Todesfällen unverändert eine gewaltige Herausforderung für die jeweiligen Gesundheitssysteme. Insbesondere HIV-Koinfektionen und die Zunahme von Tuberkulose-Erkrankungen durch multi- bzw. extensiv resistente Erreger (MDR/XDR) stellen beträchtliche therapeutische Probleme dar. Basis der Behandlung ist der Erreger-Nachweis mit Resistenzbestimmung. Die intensive Anfangsbehandlung über zwei Monate bei sensiblen Erregern erfolgt mit einer Vierfach-Kombination mit Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB), danach schließt sich eine Zweifach-Kombination über vier Monate zumeist mit Isoniazid und Rifampicin an. Der Versuch, mittels Fluorchinolonen die Behandlungszeit auf insgesamt vier Monate zu verkürzen, ist gescheitert. MDR/XDR-Infektionen sollten in erfahrenen Zentren behandelt werden, da hier Arzneimittel der WHO-Gruppen 2 bis 5 anhand der Resistenzergebnisse über lange Zeiträume (18 bis 24 Monate) kombiniert verabreicht werden müssen. Der Stellenwert der beiden neuen Antituberkulotika Bedaquilin und Delamanid in der Therapie der MDR-/XDR-Tuberkulose kann zurzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Arzneimitteltherapie 2015;33:47-53.

Im Jahr 1993 erklärte die WHO die weltweiten Tuberkulose-(Tb)-Erkrankungen zu einer globalen öffentlichen Notfallsituation. Der 18. WHO-Tuberkulose-Bericht von 2012 bezifferte die Anzahl von gesicherten Tuberkulose-Infektionen weltweit mit 8,6 Millionen, davon waren 2,9 Millionen Frauen und 530 000 Kinder betroffen. Insgesamt 1,3 Millionen Patienten verstarben an der Tuberkulose, davon hatten 320 000 zusätzlich eine HIV-Infektion. 170 000 Todesfälle wurden durch eine Infektion mit multiresistenten Tb-Bakterien verursacht. Weltweit wird von 450 000 Tb-Erkrankungen mit multiresistenten Erregern ausgegangen [20]. Multiresistente Erreger (MDR) werden definiert als Organismen mit einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin. Extensiv therapieresistente Erreger (XDR) umfassen MDR-Stämme mit zusätzlicher Resistenz gegenüber sämtlichen Fluorchinolonen und zusätzlich mindestens einer Substanz aus der Aminoglykosid-Gruppe (Capreomycin, Kanamycin und Amikacin) [8].

In Deutschland wurden dem Robert Koch Institut (RKI) 2013 insgesamt 4318 Tb-Erkrankungen übermittelt (5,3 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner), von denen etwa 3 % MDR-Fälle waren. Insgesamt ist der Rückgang der Tb-Inzidenz in Deutschland als erfreulich zu bezeichnen. Allerdings wird sie durch die Seltenheit nicht mehr ausreichend in differenzialdiagnostische Erwägungen integriert und dadurch nicht selten übersehen beziehungsweise zu spät diagnostiziert.

Vor 70 Jahren (1944) wurde das erste bakterizide Antibiotikum gegen *Mycobacterium tuberculosis* beschrieben, das Streptomycin [13]. In den 20 Jahren danach wurde eine Reihe weiterer hochwirksamer antituberkulotischer Sub-

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Vollständiger Begriff |
|-----------|--|
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefizienzsyndrom) |
| CYP | Cytochrom |
| EMB | Ethambutol |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| INH | Isoniazid |
| MDR-Tb | Tuberkulose durch multiresistente Erreger |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PTH | Protionamid |
| PZA | Pyrazinamid |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RMP | Rifampicin, Rifampin |
| SM | Streptomycin |
| Tb | Tuberkulose |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| XDR-Tb | Tuberkulose durch extensiv resistente Erreger |

stanzen entdeckt und entwickelt, und es zeigte sich, dass nur eine Kombinationstherapie zum Behandlungserfolg führt. Wegen der zunehmenden Resistenzprobleme gegen

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin und Research Center Charlottenburg for Outpatient Studies (RCCOS), Reichsstraße 2, 14052 Berlin, E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de

die herkömmlichen Substanzen in den letzten 20 Jahren und der bisher nicht möglichen Entwicklung einer wirksamen Vakzine gegen *M. tuberculosis* war es von besonderer Bedeutung, dass in den letzten Jahren neue Substanzen (Bedaquilin, Delamanid, ausführlich dargestellt unter „Neue Substanzen“) eingeführt wurden.

Die Diagnose einer Tuberkulose und die gezielte medikamentöse Behandlung beruhen auf zuverlässigen bakteriologischen Methoden und Resistenzergebnissen. Neben den üblichen mikroskopischen Verfahren und Untersuchungen in Kulturmedien werden heute Flüssigkulturen und Nukleinsäure-basierte Verfahren eingesetzt, die innerhalb kurzer Zeit die Diagnose einer Tuberkulose sichern können. Moderne Verfahren, wie der Diagnose-Test *Gene Xpert MTB/RIF*, bieten eine vollautomatisierte Echtzeit-PCR für *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex-spezifische DNA. Zusätzlich wird eine Untereinheit der bakteriellen RNA-Polymerase (*rpoB*) detektiert, die bei über 95 % der Rifampicin-Resistenzen beobachtet wird. Die Handhabung des Gene-Xpert-Tests ist einfach, und nach etwa zwei Stunden liegt ein Ergebnis vor [7]. Dieses diagnostische Verfahren dient vor allem der möglichst schnellen Identifikation einer MDR-Tuberkulose.

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Behandlungsgrundsätze

Das Prinzip der antituberkulotischen Chemotherapie ist für die Lungentuberkulose und für alle anderen Organtuberkulosen gleich. Bei offener Lungentuberkulose ist bei korrekt durchgeführter Therapie spätestens im zweiten Behandlungsmonat ein negativer bakteriologischer Befund des Sputums zu erwarten. Nicht mehr ansteckungsfähige Patienten können, wenn keine gravierenden Krankheitssymptome bestehen, ihrer gewohnten beruflichen Tätigkeit unter ambulanter Chemotherapie nachgehen [16]. Ruhe- und Klimatherapien haben ihre Bedeutung verloren. Ziel der antituberkulotischen Chemotherapie ist die Vernichtung der Tuberkulose-Erreger in möglichst kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Eine Resistenz gegenüber Arzneistoffen in *M. tuberculosis* entsteht spontan durch chromosomale Mutation. Die Häufigkeit dieser Mutationen schwankt zwischen 1 in 10⁶ und 1 in 10⁹ Zellteilungen und ist abhängig von dem jeweiligen Antituberkulotikum und seiner Wirkungsweise. Die antituberkulotische Therapie muss daher immer in Kombinationsform erfolgen, um Resistenzen zu verhindern. Die zur Verfügung stehenden Mittel besitzen unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Man unterscheidet bakteriostatisch wirksame Substanzen, die eine reversible Hemmung der Bakterienvermehrung auslösen, und bakterizid wirkende Substanzen, die die Bakterien irreversibel schädigen. In Abhängigkeit von Konzentration und Einwirkungsdauer gibt es zwischen Bakteriostase und Bakterizidie fließende Übergänge. Schließlich existieren noch sterilisierend wirkende Substanzen, die auch gegen Erreger mit eingeschränktem Stoffwechsel wirksam sind [16]. Da die Bakterienpopulationen bei Tuberkulose aus verschiedenen Fraktionen bestehen, die sich gegenüber Chemotherapeutika unterschiedlich verhalten, muss nicht nur um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen, sondern auch

aus diesem Grund immer eine Kombination aus mehreren Antituberkulotika verabreicht werden. Als Standard-Regime bei normaler Sensibilität des Erregers gilt heute eine Initialbehandlung von zwei Monaten Dauer (mittels einer Vierfach-Kombination) mit anschließender Stabilisierungsbehandlung von vier Monaten Dauer (mit einer Zweifach-Kombination), also eine insgesamt sechsmonatige antituberkulotische Therapie. Die Anfangstherapie muss auf der Basis der Resistenzergebnisse unbedingt angepasst werden. Eine initiale Resistenz von *M. tuberculosis* gegen Isoniazid liegt bei der deutschen Bevölkerung zurzeit um 8 %; gegenüber Rifampicin um 3 %. Bei Patienten aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz (Südosteuropa, Nachfolgestaaten der Sowjetunion, Asien, Afrika) liegen die Resistenzraten zum Teil erheblich höher, weshalb bei diesen Patienten möglichst schnelle diagnostische Verfahren zur Resistenzbestimmung eingesetzt werden sollten. Eine initiale Multiresistenz (MDR) gegen die wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin findet sich in der deutschen Bevölkerung bisher bei 2 % [16].

Therapiepraxis

Isoniazid und Rifampicin sind in Kombination mit Pyrazinamid die wichtigsten Antituberkulotika. Streptomycin und Ethambutol sowie Protionamid können unter bestimmten Indikationen die Therapie sinnvoll ergänzen. Diese Substanzen werden wegen ihrer hohen antimykobakteriellen Aktivität auch als „Basismedikamente“ zusammengefasst. Mit Ausnahme von Ethambutol haben sie bakterizide Potenzen. Diese Substanzen sind mit Handelsnamen in **Tabelle 1**, ihre Dosierung in **Tabelle 2** und die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in **Tabelle 3** dargestellt. Für die Anfangstherapie bei normaler Empfindlichkeit des nachgewiesenen Erregers wird in der Regel über zwei Monate die Kombination aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol verabreicht. Weitere Antituberkulotika sind in der primären Chemotherapie von untergeordneter Bedeutung. Sie kommen für Problemfälle mit multiresistenten Mykobakterien, bei Wiederholungsbehandlung, Unverträglichkeit auf einzelne Mittel und bei gravierenden Begleiterkrankungen in Betracht. Hierzu zählen Terizidon, Paraaminosalicylsäure und Amikacin. Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin), Linezolid und Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin) verfügen über eine gute antituberkulotische Wirkung, sind aber zur Tuberkulose-Therapie nicht zugelassen [16]. Hinsichtlich des neuen therapeutischen Ansatzes, durch Fluorchinolone (Moxifloxacin, Gatifloxacin) die Therapie der Tuberkulose auf vier Monate zu verkürzen, wurden drei prospektive randomisierte Studien durchgeführt. Diese

Tab. 1. Die in der Praxis wichtigsten Antituberkulotika

| INN | Abkürzung | Handelsname |
|----------------------|-----------|---|
| Isoniazid | (INH) | Isozid [®] , Tebesium [®] |
| Rifampicin, Rifampin | (RMP) | Eremfat [®] |
| Streptomycin | (SM) | Strepto-Fatol [®] |
| Ethambutol | (EMB) | Myambutol [®] , EMB-Fatol [®] |
| Pyrazinamid | (PZA) | Pyrafat [®] , Pyrazinamid Jenapharm [®] |
| Protionamid | (PTH) | Peteha [®] |

Tab. 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der wichtigsten Antituberkulotika

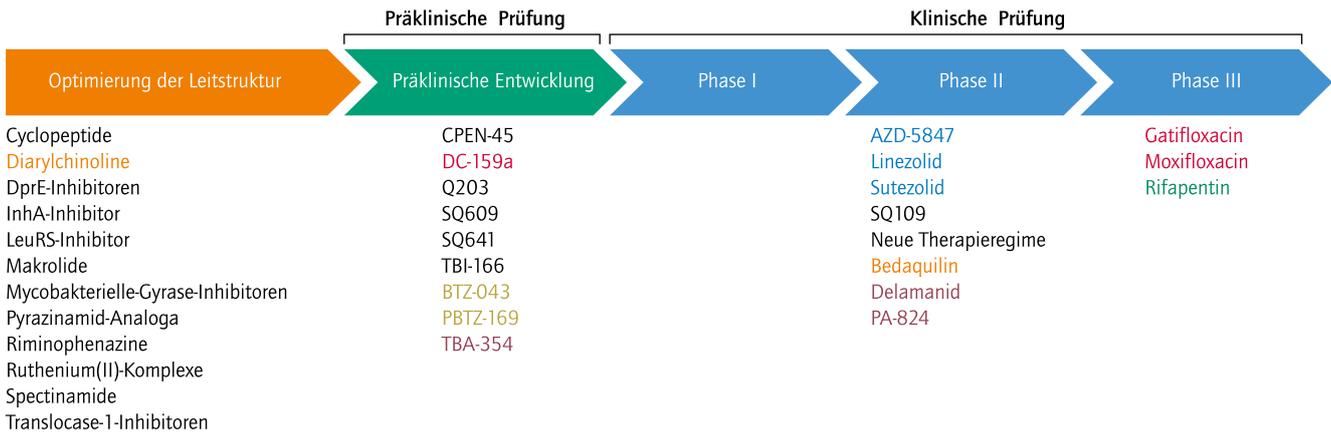
| Präparat | Häufig | Selten | Sehr selten |
|--------------|---|--|---|
| Isoniazid | Akne (bei Jugendlichen) | Transaminasenanstieg Hepatitis Periphere Neuropathie (spricht auf Pyridoxin-Behandlung an) Allergische Hautreaktionen | Schwindelgefühl Krämpfe Optikusneuritis Psychische Veränderungen Hämolytische Anämie Aplastische Anämie Agranulozytose Lupoide Reaktionen Arthralgien Gynäkomastie |
| Rifampicin | | Transaminasenanstieg Hepatitis Allergische Hautreaktionen Thrombozytopenische Purpura Influenza-ähnliche Symptome (nur bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme) | (Nur bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme: akutes Nierenversagen, hämolytische Anämie, Schock) |
| Pyrazinamid | Hyperurikämie Anorexie Breachreiz Flush | Transaminasenanstieg Hepatitis (dosisabhängig) Erbrechen Arthralgie Allergische Hautreaktionen | Sideroblastische Anämie Photosensibilisierung |
| Streptomycin | Allergische Hautreaktionen Schwindelgefühl Tinnitus | Drehschwindel Ataxie Hörverlust | Nephropathie Aplastische Anämie Agranulozytose |
| Ethambutol | | Retrobulbärneuritis (dosisabhängig) Arthralgien | Allergische Hautreaktionen Transaminasenanstieg Periphere Neuropathie |
| Protionamid | Gastrointestinale Störungen | Transaminasenanstieg Hepatitis | |

gie, Kopfschmerzen und Anstiege der Leberfunktionswerte; hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Bedaquilin immer zusätzlich mit mindestens drei bis fünf weiteren Substanzen eingenommen wurde. Zu beachten ist, dass Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, weshalb vor Behandlungsbeginn und einmal monatlich unter einer Bedaquilin-Therapie unbedingt ein Elektrokardiogramm erstellt werden sollte. Da Bedaquilin über die Cytochrom-P450(CYP)-abhängige Monoxygenase CYP3A4 metabolisiert wird, sollte das Arzneimittel nicht mit Induktoren (z. B. Rifampicin) oder Inhibitoren dieses Enzyms (z. B. Azol-Antimykotika) kombiniert werden.

Mit *Delamanid (Deltyba®)* ist seit einigen Monaten neben Bedaquilin ein weiteres Arzneimittel im Handel, das für Patienten mit MDR-Tb geprüft und zugelassen ist. Das Nitroimidazolderivat hemmt die Mehrzahl der M.-tuberculosis-Stämme bereits in Konzentrationen von 0,01 mg/l. Diese niedrigen MHK₉₀-Werte wurden bei Isolaten ermittelt, die sowohl empfindlich wie auch resistent gegenüber den üblichen Antituberkulotika waren [9]. Biochemische Untersuchungen ergaben, dass Delamanid die Synthese der Mykolsäuren hemmt. Dabei handelt es sich um einen charakteristischen Bestandteil der mykobakteriellen Zellwand. Die Substanz sollte möglichst mit einer Standardmahlzeit eingenommen werden, womit die Bioverfügbarkeit um das Doppelte bis Dreifache erhöht wird. Delamanid wird mit

einer Halbwertszeit von etwa 30 bis 38 Stunden eliminiert; es wird nicht mit dem Urin ausgeschieden. Über den Metabolismus von Delamanid ist derzeit noch wenig bekannt, allerdings kommt es zu einer Kumulation der identifizierten Metaboliten über sechs bis zehn Wochen bis zum Erreichen einer Steady-State-Konzentration. Delamanid wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose eingesetzt. Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über 24 Wochen.

Bereits 2012 wurden die ersten Ergebnisse einer klinischen Studie veröffentlicht, in der drei Gruppen von Patienten mit MDR-Tuberkulose verglichen wurden: Patienten, die zusätzlich zu der empfohlenen Kombinationstherapie Delamanid in einer Dosierung von 100 mg bzw. 200 mg täglich erhielten oder die stattdessen ein Placebo-Präparat bekamen. Insgesamt wurden 481 Patienten in dieser Studie erfasst. Nach zwei Monaten lag die Sputum-Konversionsrate in den Verum-Gruppen mit 45 % und 42 % signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 30 % (p=0,008 und p=0,04). Eine bessere Wirksamkeit des Präparats durch die höhere Dosierung von 200 mg war nicht ersichtlich [5]. Die Mehrzahl der in dieser Studie untersuchten Patienten wurde in einem offenen Design für weitere sechs Monate behandelt und anschließend weiter beobachtet. In einer Gruppe von 192 Patienten, die Delamanid für mindestens sechs Monate erhalten hatten, konnte zwei Jahre nach Beginn der Thera-



Strukturklassen: Fluorchinolon, Rifamycin, Oxazolidinon, Nitroimidazol, Diarylchinolon, Benzothiazinon

Abb. 2. Weltweite Entwicklung von neuen Antituberkulotika [21]

pie bei 75% ein positives Therapieergebnis festgestellt werden. Bei 229 Patienten, die das Arzneimittel für höchstens zwei Monate erhalten hatten, lag der Therapieerfolg dagegen bei 55%. Eine signifikant reduzierte Sterberate von 8% auf 1% ($p=0,001$) wurde bei den langfristig mit Delamanid behandelten Patienten nachgewiesen [15].

Die bisherige Datenlage deutet auf eine gute Verträglichkeit von Delamanid hin. In der zuvor erwähnten 2-Monats-Studie traten häufiger unerwünschte Ereignisse in der Gruppe mit der höheren Dosierung als in der Gruppe mit niedriger Dosierung auf. Parästhesien wurden beispielsweise bei 12,5% (200 mg), 10,6% (100 mg) und 7,5% (Placebo) der Patienten beobachtet. Obwohl in der Studie kein Todesfall durch Tachyarrhythmien aufgetreten war, ist der dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Diese EKG-Veränderung wurde bei 13,1% (200 mg täglich) bzw. 9,9% (100 mg täglich) bzw. 3,8% (Placebo) gemessen. Die Studien an gesunden Probanden zeigten darüber hinaus, dass durch die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45% reduziert wird.

Insgesamt kann bei zurzeit begrenzter Datenlage Delamanid als eine wichtige neue antituberkulotische Substanz in Kombination mit anderen geeigneten Antituberkulotika zur Behandlung der MDR-Tuberkulose beurteilt werden. Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit anderen Arzneimitteln, die zur Verlängerung eines QT-Intervalls führen, oder mit Substanzen mit hoher Potenz für eine CYP3A4-Induktion sollte vermieden werden.

Zahlreiche weitere neue Substanzen sind in präklinischer und klinischer Entwicklung und werden das Spektrum der antituberkulotischen Therapie in absehbarer Zeit erheblich erweitern (Abb. 2).

MDR-/XDR-Tuberkulose

Weltweit berichtete die WHO im Jahr 2012 über 450 000 Patienten mit MDR-/XDR-Tb. Nur 28% dieser Patienten sind offiziell bekannt und die Mehrzahl dieser Patienten stammt aus Osteuropa und Zentralasien [20]. 36 700 Patienten mit MDR-/XDR-Tb entfielen auf die europäische WHO-Region. Als führender Risikofaktor muss die vorangegangene anti-

tuberkulotische Behandlung eingestuft werden, da beispielsweise 77% der Patienten mit einer MDR-/XDR-Tb in Weißrussland mit einer neuen Tb-Manifestation schon eine vorangegangene Therapie erhalten hatten [14]. Weitere Risikofaktoren, wie Tb-Kontakte, HIV-Infektionen und Migration, spielen als Risikofaktoren nur eine untergeordnete Rolle [8]. Die Behandlung einer MDR-/XDR-Tb ist schwierig und die erreichbaren Erfolgsraten schwanken zwischen 36% und 79% [11]. In einem europäischen Konsensus-Papier wurden die wesentlichen Aspekte des Managements von Patienten mit MDR-/XDR-Tb kürzlich dargestellt [8]. Die folgenden Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen dieser Konsensus-Konferenz.

Zur Behandlung der MDR-Tuberkulose sollten mindestens vier wirksame Substanzen eingesetzt werden. Soweit die Resistenzergebnisse es erlauben, sollten die Arzneimittel der WHO-Gruppe 2 (Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin) und der WHO-Gruppe 3 (Fluorchinolone) die Basismedikamente darstellen, wobei Ethionamid/Protionamid und Cycloserin bei hohen Bakterienzahlen zusätzlich eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Fluorchinolonen müssen Arzneimittel der Gruppe 5, insbesondere Linezolid sowie hochdosiertes Isoniazid und Clofazimin, als zusätzliche Pharmaka eingesetzt werden. Kürzlich wurde auch über günstige Ergebnisse mit einer Kombination von Meropenem plus Clavulansäure zusätzlich zu einer Linezolid-enthaltenden Kombination mit signifikanten Konversionsraten in Sputumproben nach drei Monaten von 87,5% versus 56,3% ohne die Meropenem-Kombination berichtet [2]. Grundsätzlich sollten MDR-/XDR-Tb-Patienten in besonders erfahrenen Zentren behandelt werden, in denen die WHO-Empfehlung mit einer standardisierten MDR-Therapie, bestehend aus Pyrazinamid plus vier der zuvor genannten Substanzen, bestens bekannt ist. Die Position der beiden neuen Antituberkulotika Bedaquilin und Delamanid in der Therapie von MDR- und XDR-Tb kann zurzeit noch nicht eindeutig definiert werden und muss weiteren Studien vorbehalten werden. In Einzelfällen kann bei Patienten mit XDR-Tb und bei Fluorchinolon-resistenter MDR-Tb und lokalisiertem pulmonalem Befall auch die chirurgische Resektion diskutiert werden.

Hinsichtlich der Dauer der antituberkulotischen Behandlung gibt es keine klaren Evidenzdaten. Die WHO empfiehlt

auf der Basis einer Metaanalyse von mehr als 9000 Patienten eine initiale intensive Anfangsphase über 7 bis 8,5 Monate und eine Gesamtbehandlungszeit von 20 Monaten. Es laufen allerdings Studien, die zumindest bei begrenztem Krankheitsbild auch kürzere Behandlungszeiten anstreben. Wegen der nicht unbeträchtlichen Häufigkeit von gastro-intestinalen, dermatologischen, renalen, hämatologischen, psycho-neurologischen und hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen der erwähnten Antituberkulotika (Tab. 3) sollten Patienten mit derartigen Tuberkulose-Infektionen in erfahrenen Zentren behandelt werden.

HIV-Infektionen und Tuberkulose

Prinzipiell erhalten HIV-infizierte Patienten die gleiche antituberkulotische Therapie wie Patienten ohne HIV-Infektion. Umstritten war über längere Zeit der optimale Zeitpunkt, insbesondere bei Patienten mit AIDS und niedrigen CD4-Zellzahlen. In einem Review der wichtigsten randomisierten klinischen Studien wurde empfohlen, die antiretrovirale Therapie innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Tb-Behandlung zu beginnen, soweit der Patient weniger als 50 CD4-Zellen/mm³ aufweist. Bei Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen sollte mit dem Beginn der antiretroviralen Therapie bis zum Ende der Induktionsphase (8 bis 12 Wochen nach Beginn der Anti-Tb-Behandlung) gewartet werden [1, 12].

Kontrolle des Behandlungserfolgs

Bakteriologische Kontrollen (Sputum, gegebenenfalls Urin oder Menstrualblut) erfolgen im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen. Bei korrekter Therapie ist meist bereits nach vier Wochen keine Sputum-Untersuchung mehr möglich, da mit Ausnahme von sehr ausgedehnten kavernen Prozessen dann bereits kein Auswurf mehr vorhanden ist. Gegebenenfalls muss eine Anpassung der Therapie an eine veränderte Erregerempfindlichkeit erfolgen; dieses gilt insbesondere für MDR-/XDR-Patienten. Neben klinischen Verlaufskontrollen sind röntgenologische Kontrollen zunächst nach vier, später nach weiteren sechs bis acht Wochen angezeigt. Nach drei negativen Direktpräparaten (mikroskopisch) kann die Entlassung aus der stationären in die weitere ambulante antituberkulotische Behandlung erfolgen, auch bei radiologisch noch nachweisbaren Resthöhlen. Bei konsequenter Therapie und kooperativen Patienten ist zumeist ein Dauerergebnis mit einer Rezidivrate unter 3% zu erreichen. Bei unkompliziertem Verlauf ist eine zweijährige Überwachung ausreichend. Bei Risikofaktoren wie umfangreicher Ausdehnung des Restbefunds und Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz sollte die Nachbeobachtung über mehrere Jahre erfolgen.

Interessenkonflikterklärung

Im Zusammenhang mit diesem Beitrag existieren für beide Autoren keine Interessenkonflikte.

Current antituberculosis therapy

Authors of the 18th WHO Global Tuberculosis Report estimated that the number of incident cases of tuberculosis worldwide in 2012 was 8.6 million;

tuberculosis caused 1.3 million deaths, including 320,000 deaths in people with HIV. After 50 years of no antituberculosis drug development a range of novel drugs are in clinical development and two new substances, bedaquiline and delamanid, are recently approved in many countries. The basis of antituberculosis therapy is a microbiologically confirmed infection with resistance determination. Therapy starts with an intensive phase containing four standard drugs (INH, RMP, PZA, EMB) for two months followed by two drugs (mostly INH, RMP) for additional four months in sensitive Tb cases. Studies aiming to reduce the overall Tb therapy by means of fluoroquinolones to totally 4 months failed. MDR/XDR-Tb infections should be treated in experienced centers since these patients need a broad combination treatment consisting of WHO-group 2 to 5 drugs based on the resistance results; duration of therapy should be at least 18 to 24 months. The position of bedaquiline and delamanid in the current therapy of MDR/XDR-Tb cannot be finally assessed due to limited clinical data.

Key words: Tuberculosis, pharmacotherapy, MDR, XDR, HIV, bedaquiline, delamanid

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode ist

Leiter des Research Center Charlottenburg für Outpatient Studies (RCCOS) und Gastprofessor am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist Autor von mehr als 500 wissenschaftlichen Publikationen und Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften auf dem Gebiet der Inneren Medizin, Pneumologie, Infektiologie und Mikrobiologie.



Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann ist Arzt

für Pharmakologie und Toxikologie und Professor für Toxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zu den Schwerpunkten seiner wissenschaftlichen Arbeiten zählen reproduktionstoxikologische und immuntoxikologische Fragestellungen. Im Fokus stehen dabei die toxischen, unerwünschten Wirkungen von Antiinfektiva. Er leitet den weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie der Charité und ist Mitherausgeber der Zeitschrift für Chemotherapie.



Literatur

1. Curran A, Falco V, Pahissa A, Ribera E. Management of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012;14:231–46.
2. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgin G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-Tb. *Eur Respir J* 2013;41:1386–92.
3. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723–32.
4. Gillespie SH, Crook AM, Mc Hugh TD, Mendel CM, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1577–87.
5. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, et al. Delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151–60.
6. Jindani A, Hatrison TS, Nuun AJ, Phillips PJ, et al. High-dose rifampentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1599–608.
7. Knapp RO, Bös L, Bauer T, Schaberg T. State of the Art: Tuberkulose. *Kompodium Pneumologie* 2014;8:18–20.
8. Lange C, Abukabar J, Alffenaar JWC, Bothamley G, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014;44:23–63.

9. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med* 2006;3:2131–44.
10. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Grinafon M, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588–98.
11. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153–61.
12. Salub TG, Buchwald UK. Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten. *Pneumologie* 2014;68:666–75.
13. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;55:66–9.
14. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J* 2012;39:1425–31.
15. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013;41:1393–400.
16. Stahlmann R, Lode H. Antituberkulotische Therapie. In: Wolff HP, Wehrauch TR (Hrsg.). *Internistische Therapie* 2014/2015 (20. Aufl.). Urban & Fischer, München, S. 269–28117.
17. Stahlmann R. Bedaquilin – ein neues Antituberkulotikum. *Zeitschrift für Chemotherapie* 2014;35:55–7 (www.zct-berlin.de)
18. U.S. Food and Drug Administration. Full Prescribing Information Sirturo, Janssen Therapeutics.
19. Van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2310–1818.
20. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
21. Zumla AJ, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, et al. New antituberculosis drugs, regimens and adjunct therapies: needs, advances and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014;14:327–40.

— Bücherforum —

Taschenbuch Schmerz

Ein diagnostischer und therapeutischer Leitfaden

Von Michael Zenz, Andreas Schwarzer und Anne Willweber-Strumpf. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart* 2013. 4., völlig neu bearbeitete Auflage. XIV, 274 Seiten, 32 farbige Abbildungen, 82 farbige Tabellen. Flexibel 26,- Euro. ISBN 978-3-8047-2925-4. E-Book: PDF 26,- Euro. ISBN 978-3-8047-3169-1.

In Deutschland leiden sechs bis acht Millionen Menschen an chronischen Schmerzen. Neue Analysen zeigen, dass sogar etwa 23 Millionen Deutsche (28%) über chronische Schmerzen berichten, 95% davon über chronische Schmerzen, die nicht durch Tumorerkrankungen bedingt sind [1]. Unabhängig welchen epidemiologischen Daten man Glauben schenken will, zeigen sie doch eindrucksvoll, wie wichtig ein schmerzmedizinisches Basiswissen für jeden praktizierenden Arzt geworden ist. Nicht zuletzt auch die Aufnahme der „Schmerzmedizin“ in die ärztliche Approbationsordnung als Pflichtfach der studentischen Lehre unterstreicht die Bedeutung der Schmerzmedizin.

Das „Taschenbuch Schmerz“ gibt einen schnellen und fundierten Überblick über die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Schmerzmedizin, ohne sich dabei in Einzelheiten zu verlieren. Ein großes Kapitel des Buchs widmet sich den speziellen Schmerzerkrankungen wie Kopfschmerzen,

Schmerzen am Bewegungsapparat, Fibromyalgie-Syndrom und Tumorschmerz. Leider ist die Gliederung der einzelnen Kapitel vom Layout wenig übersichtlich, sodass man gerne einen Textmarker zur Hand nimmt, um einzelne Überschriftsebenen deutlicher hervorzuheben. Auch wird nicht klar, warum Anamnese und Diagnostik der einzelnen Erkrankungen im Kapitel Symptome eingeordnet sind. Positiv hervorzuheben sind demgegenüber die gut strukturierten und prägnanten Ausführungen zur Therapie der einzelnen Schmerzkrankheiten. Die Autoren unterscheiden zwischen der Therapie der ersten Wahl und alternativen Möglichkeiten. Daneben erläutern sie, was zu tun ist, wenn die Therapie der ersten Wahl unzureichend wirkt. Zu sämtlichen Arzneimitteln werden die Dosierungen angegeben, was im klinischen Alltag sehr hilfreich ist. Auch werden die typischen Gefahren, Fehler und Komplikationen aufgezeigt, an die bei der Behandlung von Schmerzen unbedingt gedacht werden sollte. Dies alles findet sich übersichtlich in Tabellenform zum schnellen Nachschlagen.

Ein weiteres großes Kapitel des Buchs widmet sich den einzelnen Arzneimitteln in der Schmerztherapie wie den Opioiden, den Nicht-Opioid-Analgetika, den Migräneprophylaktika, den Bisphosphonaten und den topisch anzuwendenden Arzneimitteln. Auch hier profitiert das Buch von der Tabellenform, in der die Dosierungen sowie Neben- und Wechselwirkungen der



Arzneimittel sehr übersichtlich aufgeführt werden.

Für eine Folgeauflage wäre zu überlegen, ob nicht auch die Erläuterung des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe sinnvoll wäre.

Abgerundet wird das Buch durch kürzere Kapitel zur Anamnese und Diagnostik, zur nichtmedikamentösen Schmerztherapie sowie zu invasiven schmerztherapeutischen Verfahren. Ein insgesamt preisgünstiges Buch, das im klinischen Alltag wertvolle und schnelle Hilfe bietet und zudem in jeder Kitteltasche Platz findet.

Literatur

1. Häuser W, et al. Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz* 2014;28:483–92.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Muskelerkrankungen

Von Stephan Zierz. Begründet von Felix Jerusalem. Thieme Verlag, Stuttgart, 2014. 4., überarbeitete Auflage. 392 Seiten, 402 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 139,99 Euro. ISBN: 978-3-13-567804-7.

Im weiten Bereich der Krankheitsfamilien zählen die Muskelerkrankungen seit langem zu den für den in der Klinik tätigen Arzt am wenigsten fassbaren Entitäten. Dies einerseits aufgrund ihrer Seltenheit, andererseits da die meisten Muskelerkrankungen bis auf deutliche schmerzhafte Myositiden und Atrophien klinisch prominente Zeichen fehlen lassen. Dazu kommen der meist schleichende Beginn und die oft zusätzlich unklare Grunderkrankung. Wie schon in den vorherigen Ausgaben hat sich Stephan Zierz in Nachfolge des Begründers Felix Jerusalem sowie nachfolgend Marco Mumenthaler nach mehr als einer Dekade mit zahlreichen Experten wieder dieser enormen Aufgabe gewidmet, hier eine komplett überarbeitete und aktualisierte Fassung den interessierten Kollegen vorzustellen. Da die entsprechende Ausbildung im Medizinstudium bei den meisten Kol-

legen sehr lange her ist, besitzen auch die ersten Kapitel zu Anatomie und Pathologie der Skelettmuskulatur eine entsprechende Bedeutung, um die solide Grundlage zu schaffen, die nachfolgenden Krankheitsbilder zu verstehen. Die Einführung wird ergänzt durch die Vorstellung der allgemeinen klinischen Symptomatik sowie der speziellen „Muskel“-Diagnostik. Auch hier ist die anschauliche Darstellung der Verfahren für diejenigen Kollegen hilfreich, die nicht jeden Tag deren Durchführung und Befundung begleiten. Entsprechend den Herkunftsgruppen der Erkrankungen erfolgen dann auch die Vorstellung und die Erläuterung der Krankheitsbilder eingeteilt in Genetik, Stoffwechseldefekte, Entzündung und Autoimmunität. Aufgeführt werden ebenfalls seltene Formen von Muskelerkrankungen, die sich keiner dieser Krankheitsgruppen zuordnen lassen. Dies gelingt den Autoren in hervorragender Form, sodass nicht nur für die Myologen oder Neurologen mit myologischem Schwerpunkt, sondern auch allen anderen Kollegen, die Hilfe bei der Diagnostik und Differenzialdiagnostik von häufigeren oder selteneren myo-



genen Erkrankungen suchen, ein prägnantes und die Krankheitsbilder sehr gut erläuterndes Werk zur Verfügung steht, das den Zugang zu diesen sehr komplexen Krankheitsbildern deutlich erleichtert. Für Neurologen ist dieses Buch sicher ein Muss für ihre Hausbibliothek, ansonsten kann es allen Kollegen, die Interesse an diesen Krankheitsbildern haben, zur regelmäßigen Verwendung mehr als empfohlen werden. Bei Kliniken, die noch eine Bibliothek besitzen, sollte dieses Buch ebenfalls zum stets einsehbaren Standard gehören.

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner,
Bad Nauheim

Immunologie – Die Immunabwehr des Menschen

Schutz, Gefahren, Erkrankungen

Von Hans-Harald Sedlacek. Walter de Gruyter GmbH, Berlin 2014. 804 Seiten, zahlreiche Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 199,95 Euro. ISBN: 978-3-11-033534-7.

Das Anfang 2014 in zweiter Auflage erschienene Immunologie-Lehrbuch behandelt alle wesentlichen Themen der Immunologie, wobei die wichtigsten Aspekte der einzelnen Kapitel in gut erfassbaren Listen und Texten zusammengefasst werden. Diese Aufstellungen ermöglichen dem Leser einen raschen Einstieg in neue Themen oder eine kurze Rekapitulation von Vergessenem, reichen jedoch nicht aus, sich in die verschiedenen Spezialthemen detailliert einzuarbeiten und sie umfassend zu verstehen. Hier bleibt der Leser auf die am Ende jeden Kapitels angegebene weiterführende Literatur und zusätzliche Quellen angewiesen.

Die Tabellen sind übersichtlich gestaltet und listen eine Fülle wichtiger Informationen auf, die in diesem Umfang sonst nicht in deutscher Sprache zur Verfügung stehen. Bedauerlicherweise wurde auf Abbildungen oder Grafiken, die wesentliche Aspekte der Kapitel integrieren, verzichtet – diese stellen heute grundlegende Bestandteile der breit verfügbaren Reviews in immunologischen Zeitschriften dar. Das Buch ist ein hilfreiches Referenzwerk für wissenschaftliche Mitarbeiter, ärztliche Kollegen und Pharmazeuten, die einen raschen Einstieg in und Antworten auf spezifische immunologische Fragen benötigen. Daher hat es insgesamt eher Lexikon- bzw. „Zettelkasten“-Charakter und wird nicht von Anfang bis Ende gelesen werden. Die Kompetenz und Belesenheit eines einzelnen Autors sind erstaunlich, gleichzeitig aber auch mit Nachteilen verbunden, da eine Einordnung und Bewertung spezifischer



Immunmechanismen und Probleme unterbleibt. Wünschenswert wäre es, wenn ein solches Referenzwerk nicht nur in der Handbibliothek immunologischer Lehrstühle, sondern in der E-Book-Version überall webbasiert verfügbar wäre!

Prof. Dr. Dr. Veronika Lukacs-Kornek und
Prof. Dr. Frank Lammert,
Homburg

Aktuelle Therapie der Tuberkulose

Fragen zum Thema

Welche Behauptung trifft zu?

1. Epidemiologie der Tuberkulose (Tb)

- A Tb betrifft v. a. Frauen und Kinder
- B Laut RKI wurden im Jahr 2013 in der BDR über 4000 neue Tuberkulosefälle gemeldet, Tendenz zunehmend
- C Das *Mykobacterium tuberculosis* wurde erstmals von Robert Koch beschrieben (1882)
- D Das erste, insbesondere bakteriostatisch wirkende Antituberkulotikum, war Streptomycin

2. Die Diagnose der Tuberkulose

- A Kann innerhalb zwei Stunden mittels proteinbasiertem Gene Xpert MTB/RIF Verfahren erstellt werden
- B Erfolgt unter anderem mittels vollautomatisierter qualitativer PCR-Methode
- C Wird erstellt anhand eines hochspezifischen ELISA
- D Erfolgt mittels Flüssigkultur, Detektion der Bakterien DNA und RNA-Polymerase (rpoB)

3. Grundlegendes zur Tuberkulosetherapie

- A Die Therapie der Tuberkulose erfolgt in Kombination, nicht nur um Resistenzen vorzubeugen
- B Ruhe- und Klimatherapien werden weiterhin als supportive Maßnahmen empfohlen
- C Die Therapie der Lungentuberkulose und der Organtuberkulose unterscheidet sich grundlegend
- D Die Tuberkulosetherapie unterscheidet lediglich zwischen bakteriziden und bakteriostatischen Substanzen

4. Tuberkulose: Resistenz

- A Die initiale Resistenz von Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) ist in der deutschen Bevölkerung vergleichbar
- B Spontanmutationen und genetische Prädisposition sind verantwortlich für die Resistenzentstehung
- C Die Häufigkeit der Spontanmutationen hängt vom Antituberkulotikum und seiner Wirkungsweise ab
- D Resistenzraten sind besonders ausgeprägt in Gebieten mit hoher Tuberkuloseprävalenz (Afrika, Asien, Südamerika)

5. Tuberkulose: Therapie

- A Tägliche und intermittierende Dosierung der Standardmedikamente INH und RMP unterscheiden sich
- B Als Initialbehandlung werden häufig die bakterizid wirkenden INH, RMP, PZA und EMB kombiniert
- C Der Einsatz von Streptomycin in der Tuberkulosetherapie gilt als obsolet
- D Laufende Studien zu Fluorchinolonen zur Verkürzung der Tuberkulosetherapie gelten als vielversprechend

6. Neue Substanzen – Bedaquilin (Sirturo®)

- A Der bakterizide Effekt von Bedaquilin beschränkt sich auf proliferierende Erreger
- B Bedaquilin wird zur besseren Resorption vor dem Essen eingenommen

- C Aufgrund der möglichen QTc-Verlängerung sollten zwingend allmonatliche EKGs erstellt werden
- D Interaktionen betreffen insbesondere den spezifischen Metabolismus über den P-Glykoprotein-Transporter

7. Neue Substanzen – Delamanid (Delyba®)

- A Delamanid ist ein Nitroimidazolderivat, welches den bakteriellen Mykolsäureabbau hemmt
- B Delamanid wirkt auf einen charakteristischen Bestandteil der bakteriellen Zellwand
- C Trotz seiner guten Wirksamkeit gilt es, die eher schlechte Verträglichkeit zu beachten
- D Eine bessere Wirksamkeit durch eine längere Therapiedauer als zwei Monate war nicht ersichtlich

8. MDR-/XDR-Tuberkulose

- A Wichtige Risikofaktoren der MDR/XDR-Tuberkulose sind Tb-Kontakte, HIV-Infektionen und Migration
- B Die Therapie der MDR/XDR-Tuberkulose ist schwierig und bei lediglich 36% der Fälle erfolgreich
- C Bei MDR/XDR-Tuberkulose empfiehlt die WHO eine Gesamtbehandlungsdauer von insgesamt 20 Monaten
- D Die Therapie erfolgt standardmäßig mit vier Substanzen aus den WHO-Gruppen 2, 3 und 5

9. Tuberkulose und HIV-Infektion

- A Die Induktionsphase der Anti-Tb-Behandlung beträgt in der Regel bis zu 12 Wochen
- B Die Art der Tuberkulosebehandlung bestimmt sich anhand der CD4-Zellzahl/mm³
- C Die Tuberkulosetherapie sollte erst bei Stabilisierung der CD4-Zellzahl (> 50 CD4-Zellen/mm³) begonnen werden
- D Bei stabilen CD4-Zellzahlen erfolgt der Beginn der Tb-Behandlung zeitgleich mit der HIV-Therapie

10. Verlaufskontrolle und Therapieerfolg

- A Für die bakteriologische Verlaufskontrolle werden Sputum, Urin und Stuhlproben verwendet
- B Bei der offenen Lungentuberkulose sind negative Befunde erst nach zwei Monaten zu erwarten
- C Nach drei negativen Direktpräparaten gilt der Patient als nicht mehr ansteckungsfähig
- D Aufgrund des Rezidiv-Risikos erfolgt die Überwachung in der Regel ein Leben lang

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Aktuelle Therapie der Tuberkulose

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 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

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

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. März 2014 bis
15. April 2014)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2015** (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 | | | | | |

Therapieadhärenz bei Osteoporosepatienten

Johann D. Ringe, Leverkusen

Osteoporose ist die häufigste und sozioökonomisch bedeutendste systemische Skeletterkrankung. Zur Behandlung steht heute eine Reihe wirksamer Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus zur Verfügung. Im Vordergrund stehen die anti-resorptiven Arzneistoffe der Bisphosphonat-Gruppe und Denosumab. Die Osteoporose ist eine chronische Erkrankung und die Behandlung muss entsprechend über viele Jahre durchgehalten werden. Daraus ergibt sich, dass – neben der für die einzelnen Substanzen in den Zulassungsstudien nachgewiesenen Effektivität (u. a. hinsichtlich Knochenmineraldichte, Rückenschmerzen und Frakturinzidenz) – auch die Datenlage zur Adhärenz der Patienten ein wichtiges Kriterium für die Auswahl eines Therapeutikums darstellt. Die Akzeptanz eines bestimmten Wirkstoffs durch den Patienten und daraus resultierend die wichtige langzeitige Adhärenz wird von der erwarteten Wirksamkeit, aber auch von der Verträglichkeit und dem Komfort der Anwendung beeinflusst.

Nahezu 50 % der Osteoporosepatienten brechen eine orale wöchentliche oder monatliche Bisphosphonat-Therapie innerhalb von ein bis zwei Jahren nach dem Behandlungsbeginn wieder ab. Nachfolgend wird die Datenlage hinsichtlich Compliance und Persistenz für Bisphosphonate und Denosumab dargestellt. Aufgrund der günstigen Nutzen-Risiko-Balance und der hohen Adhärenz erscheint Denosumab den Bisphosphonaten überlegen. Ergebnisse einer eigenen prospektiven Beobachtungsstudie mit Denosumab unterstützen diese Sicht. Ein zusätzliches positives Feedback an die Osteoporosepatienten basierend auf den sechsmonatlich gemessenen Knochendichtewerten, dem Therapieeffekt auf die Rückenschmerzen und dem guten Sicherheitsprofil führten zu einer Adhärenz der Patienten im Behandlungsalltag von mehr als 90 % für die zweite und dritte subkutane Denosumab-Injektion.

Arzneimitteltherapie 2015;33:57–61.

Osteoporose ist die häufigste und sozioökonomisch bedeutendste, systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch niedrige Knochenmasse und verschlechterte Knochenqualität, die zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. [18, 23]. Bei Frauen kommt es nach der Menopause häufig sehr schnell zu Knochensubstanzverlust und erhöhtem Frakturrisiko, das heißt, es manifestiert sich das Krankheitsbild „postmenopausale Osteoporose“ (PMO) [6]. Die aus den Osteoporose-assoziierten Frakturen resultierende erhöhte Morbidität und Mortalität führen zu erheblichen Einschränkungen für die betroffenen Individuen und ökonomischen Belastungen für das Gesundheitssystem [9]. Ungefähr 40 bis 50 % aller Frauen erleiden während ihrer Lebenszeit irgendeine osteoporotische Fraktur [27]. Osteoporose kann heute effektiv durch Inhibitoren der Knochenumbauvorgänge wie Raloxifen (z. B. Evista®), Bisphosphonate oder Denosumab (Prolia®) oder osteoanabole Wirkstoffe wie Parathormon-Peptide und Strontiumranelat behandelt werden [21]. Therapeutika können jedoch nur wirksam sein, wenn sie korrekt und kontinuierlich eingenommen werden. Adhärenz ist daher eine ständige Herausforderung für alle chronisch kranken Patienten bezie-

hungsweise für die behandelnden Ärzte. Dies gilt auch für das Krankheitsbild Osteoporose [4]. Die allgemein schlechte Compliance und Persistenz bei einer Osteoporosetherapie ist in zahlreichen Studien beschrieben worden. Ausreichende Daten für eine vergleichende Untersuchung liegen nur für die bezüglich Verordnungshäufigkeit mit Abstand führenden Bisphosphonate und das Denosumab vor.

Bisphosphonate

Das spezifisch Osteoklasten-hemmende Potenzial der Bisphosphonate wurde erstmals 1968 beschrieben [10]. Konsekutiv wurden die Bisphosphonate Etidronsäure, Alendronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure und Zoledronsäure nach Nachweis positiver Effekte auf die Knochendichte (BMD, bone mineral density) und signifikant Fraktur-senkender Wirksamkeit verfügbar. Die schwieri-

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Direktor des Westdeutschen Osteoporose Zentrums (WOZ) der Medizinischen Klinik 4, Klinikum Leverkusen, Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Am Gesundheitspark 11, 51307 Leverkusen, E-Mail: johann-diederich.ringe@klinikum-lev.de

gen EinnahmeprozEDUREN (z. B. nüchterne Einnahme morgens und aufrechte Haltung für mindestens 30 Minuten bis zur Nahrungsaufnahme) führen jedoch zu einer eingeschränkten Patientenzufriedenheit und einer schlechten Compliance beziehungsweise Adhärenz, weiter beeinträchtigt durch relativ häufige gastrointestinale Nebenwirkungen [22]. Ungefähr 50% der Patienten befolgen nicht die vorgegebene Anwendungsprozedur mit der Konsequenz erhöhter gastrointestinaler Nebenwirkungen und reduzierter Wirksamkeit und/oder brechen die Therapie innerhalb eines Jahres ab [8]. Eine Umstellung von täglich 10 mg Alendronsäure auf einmal wöchentlich 70 mg und nachfolgend analog für Natriumrisedronat von 5 mg täglich auf 35 mg/Woche ergaben keine entscheidende Besserung dieses Problems. Wir konnten zeigen, dass nach der Einführung der Alendronsäure-Generika mit auch einmal wöchentlicher oraler Applikation die Nebenwirkungsrate signifikant stieg und sich dadurch Adhärenz und therapeutische Effektivität (Anstieg der Knochendichtewerte) verschlechterten [25]. Die seinerzeit auch eingeführte einmal monatliche orale Einnahme von 150 mg des neuen Bisphosphonates Ibandronsäure ergab leider keine wesentliche Verbesserung bezüglich Compliance oder Adhärenz.

Die intravenösen Anwendung der Bisphosphonate Ibandronsäure 3 mg alle drei Monate und schließlich Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich als Infusion brachten leichte Verbesserungen in der Patiententreue von 10–20%. Diese waren allerdings individuell sehr variierend, da in bis zu 30% relativ häufig kurz nach der ersten i. v. Spritze von Ibandronsäure oder Infusion von Zoledronsäure die typische Nebenwirkung einer „Akute-Phase-Reaktion“ mit unterschiedlich stark ausgeprägten grippeartigen Beschwerden für ein bis zu drei Tagen auftritt. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass intravenöse Bisphosphonate bei der nicht selten eingeschränkten Nierenfunktion oder bestehenden Niereninsuffizienz älterer Osteoporosepatienten kontraindiziert sind.

Denosumab

Denosumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper gegen den RANK-Ligand (RANKL), einen Regulator von Osteoklastendifferenzierung, -aktivierung und -überleben. Die Substanz vermag es, die Aktivität von humanem RANKL ähnlich zu neutralisieren wie endogenes Osteoprotegerin (OPG). Denosumab wurde zunächst zur Prävention und Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen untersucht. Die Anwendung von 60 mg s. c. alle 6 Monate führt zu einer starken Reduktion des Knochenumbaus sowie einer konsequenten Erhöhung der BMD an Lendenwirbelsäule und proximalem Femur sowie zur Verminderung des Risikos für neue vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen [26]. Die Wirksamkeit von Denosumab im Vergleich zu Placebo bei postmenopausalen Frauen konnte in der Phase-III-Studie FREEDOM mit einer Risikoreduktion von 68% für neue vertebrale, 20% für nicht-vertebrale und 40% für Hüftfrakturen über drei Jahre gezeigt werden [7]. Eine weitere randomisierte Phase-III-Studie untersuchte den Einfluss einer Denosumab-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie mit Alendronsäure auf die Entwicklung der Knochendichte (BMD) innerhalb von

zwölf Monaten und konnte eine signifikant höhere Zunahme der BMD unter Denosumab zeigen [3]. Im Mai 2010 wurde Denosumab 60 mg s. c. in allen 27 Ländern der europäischen Union plus Norwegen, Island und Liechtenstein zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Die Wirksamkeit von Denosumab bei Männern mit primärer Osteoporose konnte innerhalb einer Phase-IIIb-Studie gezeigt werden [19]. Die Behandlung führte hier ebenfalls zu einer Steigerung der BMD an Lendenwirbelsäule, Hüfte und distalem Radius im Vergleich zu Placebo. Der BMD-Anstieg unter Denosumab bei primärer männlicher Osteoporose ist vergleichbar mit dem für postmenopausale Frauen sowie auch für Männer mit sekundärer Osteoporose aufgrund einer Androgendeprivationstherapie [17].

Grundsätzlich ist zu erwarten, dass längere Dosierungsintervalle zu einer verbesserten Persistenz und Adhärenz beitragen [33]. Daher sollte eine Behandlung mit Denosumab 60 mg s. c. zu einer verbesserten Adhärenz führen im Vergleich zu einer Behandlung mit einer wöchentlichen oder monatlichen Bisphosphonat-Therapie. Außerdem sollte die Gabe als subkutane Injektion besonders geeignet sein für die hausärztliche Versorgung. Hieraus resultieren Erwartungen einer sich selbst verstärkenden Adhärenz [17]. Bezüglich der intravenösen Bisphosphonat-Therapie könnte bei Denosumab neben der höheren therapeutischen Potenz auch der Vorteil keiner akuten Nebenwirkungen und auch nach bisherigen Erfahrungen eines insgesamt günstigeren Nebenwirkungsprofils die Adhärenz zusätzlich unterstützen. Denosumab kann unabhängig von der Nierenfunktion angewendet werden.

Eigene Erfahrungen Studie zur Adhärenz bei der Anwendung von Denosumab

Obwohl in den klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Denosumab und Placebo in der Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse oder Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten sind [7], lagen bei dieser neuen Therapie anfänglich Sicherheitsbedenken bei Patienten in der täglichen Praxis vor. Seit der Zulassung von Denosumab in Europa im Jahr 2010 wurde bisher nur eine prospektive Beobachtungsstudie veröffentlicht, die untersucht, ob Patienten eine verordnete Behandlung mit diesem Arzneimittel beibehalten oder frühzeitig abbrechen [12a].

Studiendesign

Um zu prüfen, ob im Vergleich zu oralen und/oder intravenösen Bisphosphonaten die Therapie-Akzeptanz und -Adhärenz mit der halbjährigen subkutanen Injektionsbehandlung mit Denosumab überlegen sei, haben wir eine prospektive Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Adhärenz unter dieser neuen Therapie bei Osteoporosepatienten im klinischen Praxisalltag durchgeführt. Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Untersuchung, ob ein positives Feedback bezüglich des Anstiegs der gemessenen BMD und gutem Sicherheitsprofil im Arzt-Patienten-Gespräch einen Einfluss auf die Adhärenz der Patienten unter Realbedin-

gungen hat [24]. Eine kontrollierte Studie mit direktem Vergleich mit Bisphosphonaten kam im Praxisalltag aus ethischen Gründen aktuell nicht infrage, da die Mehrzahl der Patienten von vorheriger Bisphosphonat-Therapie oder anderen Vortherapien wegen Unverträglichkeiten oder ungenügendem Therapieerfolg auf diese neue Behandlung umgestellt wurden. Alle Patienten, die mit einer Therapie mit Denosumab 60 mg s. c. starteten, wurden aufgefordert, zunächst in sechsmonatigen Intervallen jeweils zeitnah vor der nötigen weiteren Injektion zu einer Kontrolluntersuchung wiederzukommen, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser neuen Therapie zu besprechen und gemeinsam über die Fortsetzung der Therapie zu entscheiden.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen trotz Vortherapie noch ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko bestand beziehungsweise bislang unbehandelte Patienten, die sich im gleichen Zeitraum vorstellten.

110 Patienten (69 mit postmenopausaler Osteoporose, 41 mit Osteoporose des Mannes) wurden in die Studie aufgenommen. Davon waren 17 Patienten nicht antiosteoporotisch vorbehandelt und 93 (85%) hatten vor der Therapie mit Denosumab eine Vortherapie mit einem anderen spezifischen Osteoporosemedikament erhalten. Die Einschlusskriterien und initiale Charakteristika der Patienten sowie die Methoden dieser offenen, in der klinischen Praxis durchgeführten, prospektiven Beobachtungsstudie sind publiziert [24]. Neben Knochendichtewerten an Lendenwirbelsäule und proximalem Femur sowie unerwünschten Ereignissen wurden auch die Rückenbeschwerden mit VAS (visuelle Analogskala) 0–10 zu Studienbeginn und nach sechs und zwölf Monaten evaluiert. Alle Patienten erhielten eine tägliche Basistherapie mit 1200 mg Calcium und 800 I. E. Vitamin D.

Studienergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach der ersten Denosumab-Injektion gaben von 106 Patienten nur vier ein unerwünschtes Ereignis (UE) an. Diese UE waren jedoch leicht bis moderat, verschwanden ohne Behandlung und waren eher nicht auf die Denosumab-Behandlung zurückzuführen. Zu Beginn hatten 78 der 110 Patienten (71%) über Rückenbeschwerden geklagt. Nach sechs Monaten waren diese bei 70 Patienten (90%) deutlich gebessert. Neben der guten Verträglichkeit und Schmerzreduktion waren die Patienten vor allem durch die ausführliche Demonstration und Diskussion der Ergebnisse der BMD-Messung mit DXA-Technik (Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie) beeindruckt, die signifikante Zunahmeraten der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und/oder der Hüfte innerhalb dieses kurzen Zeitraumes zeigten. Die Zunahme der BMD am Ende der Wirkdauer der ersten Injektion (6 Monate) lag zwischen +2,2% und +11,1% an der Lendenwirbelsäule sowie +0,9% und +6,9% an der Gesamthüfte. Die durchschnittliche Zunahme der BMD für alle 110 Patienten innerhalb dieses Zeitraums betrug +4,9% an der Lendenwirbelsäule und +2,0% an der Hüfte. Es waren keine neuen vertebraalen und nur eine neue nicht-vertebrale Fraktur zu verzeichnen. Durch diese sorgfältige individuelle Befundinformation im Sinne eines positiven Feedbacks nach der ersten Deno-

sumab-Injektion erreichten wir bei 109 Patienten (99%) die Bereitschaft zu einer zweiten Denosumab-Injektion nach sechs Monaten.

Alle 109 Patienten, die eine zweite Injektion bekommen hatten, stellten sich auch zur zweiten Kontrolle nach zwölf Monaten vor. Die hochsignifikanten weiteren mittleren Änderungen an der Lendenwirbelsäule für die zwei verschiedenen Osteoporoseformen und das Gesamtkollektiv sind in **Abbildung 1** dargestellt. An der Gesamthüfte betrug die mittlere BMD-Zunahme nach zwölf Monaten 3,7%. Der Rückenschmerz-Score fiel weiter signifikant ab.

Unerwünschte Ereignisse wurden im ärztlichen Gespräch erfragt und in der Patientenakte dokumentiert. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist mit 7 pro 109,5 Patientenjahre (6,4%) niedrig. Nach unserer Einschätzung war allenfalls ein Fall von Hautrötung am rechten Unterschenkel auf das Arzneimittel zu beziehen. Andererseits berichtete der Patient, auch schon früher ähnliche, passagere Erytheme am gleichen Bein beobachtet zu haben. Auch die Raten von insgesamt drei vertebraalen und drei nicht-vertebraalen Frakturen bezogen auf 109,5 Patientenjahre sind als sehr niedrig einzustufen.

Die Anzahl der Patienten, die nach der zweiten Kontrolle nach einem Jahr eine dritte Injektion akzeptierten, betrug 107, das heißt, bis zum Monat 18 wurde in unserer Studie eine Adhärenz von 97,3% erreicht.

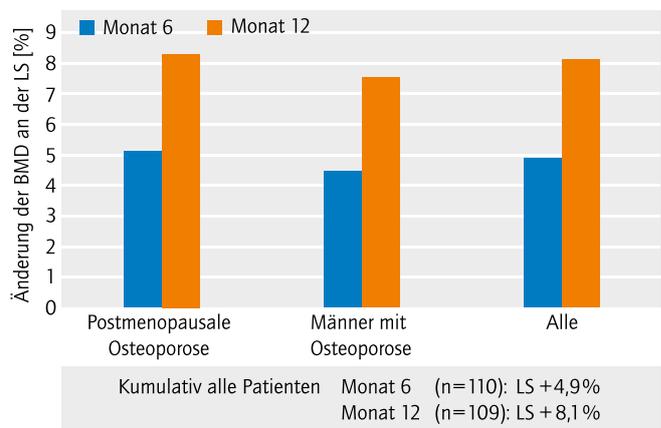


Abb. 1. Durchschnittliche prozentuale Änderungen der BMD (bone mineral density) an der Lendenwirbelsäule (LS) nach 6 und 12 Monaten. Die BMD-Änderungen der zwei Behandlungsgruppen waren jeweils signifikant vs. Baseline. Monat 6: $p < 0,01$, Monat 12: $p < 0,001$; keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diskussion

Studien sowohl in Europa als auch in den USA zeigen, dass eine schlechte Adhärenz mit einer verminderten Frakturrisikominderung assoziiert ist [29, 32]. Nur 21% der Patienten befolgen das Einnahmeschema korrekt und erreichen damit die Chance einer bestmöglichen Wirksamkeit [29]. In der Studie von Siris wurde gezeigt, dass Nicht-Adhärenz eine Erhöhung des Frakturrisikos um 45% im Vergleich zu Patienten mit einer hohen Adhärenz bewirkt [29]. In einer weiteren Studie führte eine schlechte Adhärenz zu einem um 16 bis 35% erhöhten Frakturrisiko und einer um 37% erhöhten Hospitalisierungsrate [14]. Eine Übersichtsarbeit von 17 Beobachtungsstudien beschreibt, dass das Fraktur-

risiko bei schlechter Adhärenz unabhängig von der Osteoporosemedikation und der Frakturlokalisierung steigt [30]. Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass eine gute Compliance und Langzeit-Persistenz mit einer effektiven Osteoporosemedikation zu einer hohen Frakturrisikoreduktion führen kann.

Unsere Untersuchung war für eine Messung der BMD-Zunahme unter Behandlung mit Denosumab 60 mg und für eine Beschreibung des Patientenverhaltens hinsichtlich Persistenz und Adhärenz in einer nicht-interventionellen klinischen Praxisumgebung ausgelegt. Zusätzlich wurde das Sicherheitsprofil von Denosumab im Behandlungsalltag durch Erfassung von unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignissen untersucht. Die Ergebnisse dieser prospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass die geringen Nebenwirkungen, das lange Dosisintervall und die Schmerzreduktion zusammen mit einer konsistent schnellen und starken Knochendichtezunahme nach sechs und zwölf Monaten Denosumab-Therapie als positive Verstärkung im Arzt-Patienten-Gespräch einen positiven Einfluss auf die Adhärenz der Patienten haben und zu einer Fortführung der Therapie nach sechs und zwölf Monaten führen.

Eine andere zwölfmonatige Untersuchung zur Adhärenz unter Denosumab-Therapie, die DAPS-Studie (Denosumab adherence, preference and satisfaction), konnte bei 250 Frauen mit Osteoporose zeigen, dass Patienten mit halbjährigen Denosumab-Injektionen eine signifikant reduzierte Nicht-Adhärenz (um 58 %) und Nicht-Persistenz (um 54 %) im Vergleich zur wöchentlichen Alendronsäure-Anwendung aufweisen [15]. Diese Studie zeigte auch, dass die Patientenbewertungen für eine Behandlungsnotwendigkeit, -präferenz und -zufriedenheit signifikant höher für Denosumab ausfallen [15].

Obwohl diese Daten die Wahl eines längeren Dosierungsintervalls bei der Osteoporosebehandlung unterstützen, ist zu bedenken, dass die Präferenz- und Adhärenzdaten in der DAPS-Untersuchung in einer randomisierten klinischen Studie erhoben wurden. Dies dürfte häufig nicht die Bedingungen in der täglichen klinischen Praxis widerspiegeln. Dagegen evaluiert unsere nicht-interventionelle Beobachtungsstudie die Adhärenz im Behandlungsalltag. Andererseits beeinflusst die Teilnahme an jeder prospektiven Studie das Verhalten der Patienten (Hawthorne-Effekt), was möglicherweise dadurch auch schon zu einem erhöhten Adhärenz- und Persistenz-Level führt. Wie bei jeder prospektiven Studie ist durch die dargestellten Einschlusskriterien ein Selektions-Bias mit eventuellen Auswirkungen auf die Endpunkte gegeben.

Die suboptimale Persistenz und Adhärenz von Bisphosphonat-Therapien bei Osteoporosepatienten im Behandlungsalltag ist wiederholt dokumentiert worden. Ein systematischer Review mit Metaanalyse von 24 Beobachtungsstudien zur Adhärenz kam zu dem Ergebnis, dass zwischen einem Drittel und der Hälfte der Osteoporosepatienten ihre Medikation nicht wie vorgegeben einnehmen. Eine hohe Nicht-Adhärenz tritt schon kurz nach Behandlungsbeginn ein [16]. Die deutsche retrospektive Kohortenanalyse GRAND bestätigt die schlechte 1-Jahres-Persistenz unter oraler Bisphosphonat-Therapie [12]. Die Studie konnte außerdem erneut zeigen, dass Patienten unter oraler Bisphosphonat-

Glossar

- **Persistenz:** Zeitdauer, in der ein Patient ein verordnetes Medikament anwendet vom Therapiebeginn bis zum Abbruch. Nicht-Persistenz ist definiert als eine Therapielücke, die größer ist als ein festgelegter Wert, z. B. 90 Tage.
- **Compliance:** Anteil von Medikationen, die ein Patient wie verordnet einnimmt, z. B. Anzahl an Dosen und Einnahmezeitpunkt der Dosen. Non-Compliance ist definiert als ein Prozentwert, unterhalb dessen die Behandlungstage nur korrekt eingehalten wurden, z. B. < 80 %.
- **Adhärenz:** Kombination von Compliance und Persistenz
- **MPR:** Medical Possession Ratio:
Therapieanwendungstage/365 Tage

Therapie mit hoher Compliance ein geringeres Frakturrisiko aufweisen als Patienten mit schlechterer Compliance [12].

Eine weitere Analyse von Krankenkassen-Abrechnungsdaten in Deutschland belegte, dass nur 35 % der Patienten, die mit einem i. v. Bisphosphonat einmal im Quartal behandelt wurden, nach einem Jahr noch die Therapie erhielten. Eine Limitierung dieser Studie war allerdings, dass die Patienten eine schlechtere Prognose und kürzere Lebenserwartung besaßen als vergleichbare Patienten unter oralen Bisphosphonaten [13]. Insofern haben Patientenkriterien eine zentrale Bedeutung bei der Ermittlung der Persistenz. In weiteren Analysen innerhalb der GRAND-Kohortenstudien unter Einbeziehung von i. v. Bisphosphonaten sowie auch Denosumab konnte gezeigt werden, dass im direkten Vergleich in Deutschland die Ein-Jahres-Persistenz für orale Bisphosphonate bei durchschnittlich 30 %, für i. v. Bisphosphonate bei 46 % und für Denosumab bei 68 % liegt [11].

Einhergehend mit einer hohen Adhärenz als Voraussetzung für die Möglichkeit einer Langzeittherapie sollten auch entsprechende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für eine Langzeitanwendung aus klinischen Studien vorliegen. Für Denosumab wurden vor kurzem 8-Jahres-Daten publiziert, die weiterhin einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule sowie an der Hüfte zeigen [20]. Es findet hier keine Plateaubildung wie bei Bisphosphonaten statt [1, 2]. Die Frakturinzidenzen für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen bleiben auch nach achtjähriger Therapie mit Denosumab kontinuierlich niedrig. Ein Erklärungsansatz für diese unterschiedliche Wirksamkeit könnte eine stärkere Wirkung von Denosumab auf den kortikalen Knochen sein. Dies wurde im direkten Vergleich zu Alendronsäure auch durch spezifische qCT-Messungen (quantitative Computertomographie) an der Kortikalis bestätigt [28]. Das Sicherheitsprofil von Denosumab bleibt auch in der Langzeitanwendung bisher unauffällig [20]. Diese Langzeitdaten in Kombination mit der im Vergleich zu den Bisphosphonaten besseren Adhärenz stellen eine sehr gute Voraussetzung zum breiten Einsatz von Denosumab in der Osteoporose-Langzeittherapie dar.

Therapy adherence of patients with osteoporosis

Osteoporosis is the most common and socio-economically most frequent systemic bone disease. For treatment, a number of effective drugs with different modes of action are available. The most adopted substances are the antiresorptive drugs bisphosphonates and denosumab. Since osteoporosis

is a chronic disease a treatment of several years is required. Accordingly it is evident that besides the efficacy of the different approved substances also existing data on adherence is important when choosing a drug for a specific patient. The acceptance of a drug by the patient and the consequent adherence depends on the information about efficacy, safety and easiness of application. About 50% of osteoporosis patients stop an oral weekly or monthly bisphosphonate therapy within one to two years.

The existing data on bisphosphonates and denosumab concerning compliance and persistence is discussed in this review. Due to the positive efficacy-risk-balance and the superior adherence result, denosumab seems to be advantageous over bisphosphonates. The results of an own prospective observational study supports this view. An additional positive feedback to patients based on 6-monthly BMD-results, positive effect on back pain and the safety profile of denosumab resulted in an adherence ratio of over 90% for the second and third injections.

Key words: Osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, adherence

Interessenkonflikterklärung

JDR berät gelegentlich und hält wissenschaftliche Vorträge für die Firmen Amgen, Madaus, Novartis und Servier.

Literatur

- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927–38.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-pivotal fracture trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243–54.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–61.
- Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet* 2006;368:973–4.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44–7.
- Cree MW, Juby AG, Carriere KC. Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. *Osteoporos Int* 2003;14:722–7.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: Results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008;23:1435–41.
- Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:617–29.
- Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30–34.
- Hadji P, Intorcchia M, Thellmann K, et al. Grand 3: The German retrospective cohort analysis on non-adherence in osteoporotic patients 3. Persistence analysis of female patients treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2013;24(Suppl. 1):S258–9.
- Hadji P, Claus V, Ziller V, et al. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2011;23:223–31.
- Hadji P, Papaioannou NA, Gielen E, et al. 12-Month persistence with denosumab in women with postmenopausal osteoporosis: interim results of a 24-month prospective observational study in Germany, Austria, Greece and Belgium. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. Poster 150.
- Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G. Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:896–903.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–8.
- Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011;22:1725–35.
- Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1493–501.
- McClung MR, Devogelaer J-P, Kendler D, et al. Effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and bone resorption marker in men with low BMD compared with men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy and women with postmenopausal osteoporosis (PMO). *J Bone Miner Res* 2012;17(Suppl 1):S458.
- National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement* 2000;17:1–36.
- Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A Randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161–9.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2013;28(Suppl. 1):LB-MO30.
- Papapoulos S, Makras P. Selection of antiresorptive or anabolic treatments for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:514–23.
- Papapoulos SE. Who will benefit from antiresorptive treatment (bisphosphonates)? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:965–73.
- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–9.
- Ringe JD, Farahmand P. Improved Real-life adherence of 6-monthly denosumab injections due to positive feedback based on rapid 6-months BMD increase and good safety profile. *Rheumatol Int* 2014;34:727–32.
- Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart analysis. *Rheumatol Int* 2009;30:213–21.
- Ringe JD. Denosumab – das erste Biologikum in der Osteoporosetherapie. *Grundlagen, Wirksamkeit und Indikationen*. *Arzneimitteltherapie* 2011;29:142–8.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010–8.
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1886–94.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013–22.
- Siris ES, Selby PL, Saag KG, et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122:S3-S13.
- Strom O. Osteoporosis: Burden, health care provision and opportunities in the European Union. *Arch Osteoporos* 2011;6:215–6.
- Tarantino U. Analysis of the costs and consequences of adherence to therapy in hip fracture patients. Results of a longitudinal analysis of administrative databases. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2011;8:57–62.
- Warriner AH, Curtis JR. Adherence to osteoporosis treatments: room for improvement. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:356–62.

Klinische Studie

Interleukin-5-Antagonist

Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchiale

Mepolizumab (vorgesehenes Warenzeichen Bosatria®) ist ein neuer monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 5, der zur Behandlung von Patienten mit einem schweren allergischen Asthma bronchiale erprobt wird. Bei dieser Asthmaform spielen die eosinophilen Granulozyten eine Schlüsselrolle.

Mepolizumab konnte in zwei Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit Glucocorticoid-resistentem Asthma bronchiale, das durch eine Eosinophilie begleitet wurde, sowohl die Zahl der Exazerbationen als auch die benötigte Menge an oralen Glucocorticoiden senken.

Bei einem Teil der Patienten mit schwerem allergischem Asthma spielen die Eosinophilen eine Schlüsselrolle; bei ihnen ist deren Anzahl im Blut und im Lungengewebe erhöht. Bei Patienten mit einem solchen eosinophilen Asthma werden unter dem Einfluss von Interleukin 5 vermehrt eosinophile Granulozyten gebildet, aktiviert und aus dem Knochenmark freigesetzt. Von dort aus wandern sie in die Atemwege und die Lunge, wo sie Entzündungsreaktionen unterhalten.

Bindung an Interleukin-5-Rezeptoren

Der humanisierte monoklonale IgG1-Antikörper Mepolizumab richtet sich gegen das Zytokin Interleukin 5, das eine zentrale Rolle bei dieser Mobilisierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten spielt. Mepolizumab bindet an den Interleukin-5-Rezeptor auf der Oberfläche der Eosinophilen und verhindert so die Bindung von Interleukin 5. Als Folge sinkt die Zahl der Eosinophilen in Blut, Gewebe und Sputum.

Zwei Phase-III-Studien

Kürzlich wurden die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien veröffentlicht, in denen Mepolizumab zur Behandlung von Patienten mit einem „eosinophilen“ Asthma bronchiale untersucht wurde. Die Patienten waren unter einer Behandlung mit inhalativen oder oralen Glucocorticoiden und

zusätzlichen Therapeutika wie langwirksamen Beta₂-Agonisten weiterhin symptomatisch. Das Kriterium für ein solches „eosinophiles“ Asthma war eine Zellzahl von mindestens 150/μl beim Screening oder mindestens 300/μl bei einer Untersuchung im vorangegangenen Jahr.

MENSA-Studie: weniger Exazerbationen

Die MENSA-Studie (Mepolizumab as adjunctive therapy in patients with severe asthma) wurde als Parallelgruppen-Multicenterstudie randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt. Eingeschlossen waren 576 Patienten mit schwerem Asthma bronchiale, die auf eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden und anderen Wirkstoffen nicht mehr ausreichend angesprochen hatten. Sie hatten trotz der konventionellen Behandlung im Durchschnitt 3,6 Exazerbationen pro Jahr, jeder fünfte musste sogar einmal im Jahr wegen einer Exazerbation in der Klinik behandelt werden [2].

Alle Patienten erhielten nach einer Anfangsphase randomisiert 32 Wochen lang alle vier Wochen entweder 75 mg Mepolizumab intravenös, 100 mg Mepolizumab subkutan oder ein Placebo. Primärer Endpunkt war die Zahl der Exazerbationen.

Studienergebnisse

Die Zahl der Exazerbationen sank in der Studie bereits unter der Placebo-

Behandlung auf 1,75 pro Jahr – eine Folge der höheren Adhärenz zur fortgeführten konventionellen Behandlung unter den Studienbedingungen. Unter der Therapie mit Mepolizumab verstärkte sich diese Wirkung: Die Zahl der Exazerbationen sank nochmals um 47 (75 mg i. v., $p < 0,001$) bzw. um 53% (100 mg s. c., $p < 0,001$) versus Placebo. Nach der intravenösen Gabe kam es im Durchschnitt nur noch zu 0,93 Exazerbationen pro Jahr, nach der subkutanen Therapie waren es 0,81.

Mepolizumab verbesserte im Vergleich zu Placebo auch weitere Parameter: die Lungenfunktion, gemessen als Einsekundenkapazität (FEV₁ 186 bzw. 183 ml Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert vs. 86 ml unter Placebo, $p = 0,03$ bzw. 0,02), die Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) und die Asthmakontrolle, gemessen mit dem Asthma Control Questionnaire (ACQ). Außerdem reduzierte sich die Zahl der Eosinophilen im Blut der Patienten, die Mepolizumab erhielten, um 83% (i. v.) und um 86% (s. c.) von der zwölften Studienwoche an bis Studienende. Auch Exazerbationen, die einen notfallmäßigen Krankenhausaufenthalt erforderten, waren unter Mepolizumab um 32% (i. v.) und um 61% (s. c.) seltener als unter Placebo.

Am meisten profitierten die Patienten mit der höchsten Anzahl von Eosinophilen im Blut. Bei Patienten, bei denen mehr als 500 Eosinophile pro Mikroliter nachweisbar waren, reduzierte sich die Anzahl der Exazerbationen um 74% (75 mg i. v.) und um 80% (100 mg s. c.).

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil bei Anwendung von Mepolizumab entsprach dem von Placebo. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen gehörten eine Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

SIRIUS-Studie: weniger Glucocorticoide

An SIRIUS (The steroid reduction with mepolizumab study) nahmen 135 Pa-

tienten mit schwerem eosinophilem Asthma bronchiale teil, die zur Kontrolle ihrer Asthmasymptome auf die Einnahme von Glucocorticoiden und eine zusätzliche Medikation, beispielsweise mit Beta₂-Sympathomimetika, angewiesen waren. Primärer Endpunkt der Studie war die Reduktion der Glucocorticoid-Dosis nach 20 bis 24 Wochen [1].

Die Patienten erhielten alle vier Wochen entweder 100 mg Mepolizumab (n=69) oder Placebo (n=66) subkutan. Nach vier Wochen wurde dann bis zu 20 Wochen lang die Glucocorticoid-Dosis bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung soweit wie möglich reduziert.

Studienergebnisse

Die Wahrscheinlichkeit der Reduktion der Glucocorticoid-Dosis war unter der Therapie mit Mepolizumab 2,39-mal höher als unter Placebo (Odds-Ratio 2,39; p=0,008). Der tägliche Bedarf an oralen Glucocorticoiden nach 20 bis 24 Wochen verringerte sich unter der Behandlung mit Mepolizumab um durchschnittlich 50% der Ausgangsmenge, unter Placebo hingegen nicht (p=0,007). 14% der Patienten unter Mepolizumab konnten vollständig auf eine Behandlung mit oralen Glucocorticoiden verzichten, im Placebo-Arm war dies bei 8% der Fall; dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,41).

Darüber hinaus verbesserten sich bei den Patienten unter der Mepolizumab-Therapie Asthmakontrolle und Lebensqualität. Trotz einer niedrigeren Glucocorticoid-Dosis als in der Placebo-Gruppe reduzierte sich bei den Patienten unter Mepolizumab die jährliche Exazerbationsrate um 32% (1,44 vs. 2,12; p=0,04).

Verträglichkeit

Auch in dieser Studie entsprach das Sicherheitsprofil bei Anwendung von Mepolizumab dem von Placebo, und auch hier gehörten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen.

Zulassung wurde beantragt

Die gute Wirkung von Mepolizumab hatte sich zuvor bereits in einer kleineren Studie mit 61 Patienten mit eosinophilem Asthma gezeigt, bei denen es trotz einer Glucocorticoid-Behandlung wiederholt zu Exazerbationen der Erkrankung gekommen war [3]. Auch hier hatte Mepolizumab sowohl die Zahl der Eosinophilen im Blut und im Sputum als auch die Zahl der Exazerbationen gesenkt. Letztere wurden während der 50-wöchigen Therapie im Vergleich zu Placebo von 3,4 auf 2,0 nahezu halbiert.

Aufgrund der guten Datenlage hat der Hersteller GlaxoSmithKline die Zulassung zur Behandlung des schweren eo-

sinophilen Asthmas beantragt. Mepolizumab wäre nach dem IgE-Antikörper Omalizumab der zweite Antikörper, der zur Behandlung eines schweren allergischen Asthmas zur Verfügung stünde.

Außerdem wird Mepolizumab derzeit zur Behandlung der eosinophilen chronisch obstruktiven Bronchitis und der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, auch Churg-Strauss-Syndrom) erprobt. Das Churg-Strauss-Syndrom ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die mit einer starken Vermehrung eosinophiler Granulozyten im Gewebe einhergeht und häufig tödlich endet, wenn der Herzmuskel betroffen ist. GlaxoSmithKline hat 2013 bei der europäischen Arzneimittel-Agentur einen Orphan-Drug-Status in dieser Indikation erhalten.

Literatur

1. Bel E, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
2. Ortega HG, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
3. Haldar P, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel

Digitalis bei Herzinsuffizienz –
Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen?

Levosimendan –
zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz

Aus Forschung und Entwicklung

Gatifloxacin bei Tuberkulose ohne Antibiotika-Resistenz Stärkerer Effekt, aber auch mehr Rezidive

Im Jahr 2013 erkrankten weltweit neun Millionen Menschen an Tuberkulose. 1,5 Millionen Menschen starben an der Erkrankung, von denen 360 000 HIV-positiv waren. Die Tuberkulose-Behandlung dauert selbst bei Patienten mit Antibiotika-sensiblen Stämmen derzeit sechs bis neun Monate. Eine Gatifloxacin enthaltende, viermonatige Kombinationstherapie hat sich in einer randomisierten, kontrollierten Studie nicht bewährt.

Mangelnde Adhärenz – teils bedingt durch unerwünschte Wirkungen oder durch die ungünstigen Lebensumstände der Patienten in sich entwickelnden Ländern – ist ein wichtiges Hindernis für den Therapieerfolg bei Tuberkulose. So werden die oft 10 bis 20 Tabletten pro Tag meist unter medizinischer Aufsicht verabreicht. Dazu müssen die Tuberkulosekranken, sofern sie nicht hospitalisiert sind, täglich die ambulanten Behandlungszentren aufsuchen.

Kürzere und einfachere Therapieregime werden also dringend benötigt. Im New England Journal of Medicine wurde kürzlich – neben zwei anderen Studien mit ähnlichen Ansätzen – die zweiarmige randomisierte, kontrollierte OFLOTUB-Studie publiziert, in der eine Kombinationstherapie mit Gatifloxacin, einem Fluorchinolon der vierten Generation, über nur vier Monate untersucht wurde.

Eingeschlossen waren 1836 afrikanische Patienten; 1356 Datensätze gingen in die modifizierte Intention-to-treat-Analyse für den primären Endpunkt ein. Der Anteil der Patienten mit HIV-Koinfektion variierte stark zwischen den einzelnen Ländern, von 1% im Senegal bis 49% in Südafrika; er war aber zwischen den beiden Therapiegruppen ausgeglichen.

Tabletten mit Fixkombinationen speziell für die Studie produziert

Eine Besonderheit der Studie war die Verwendung eigens dafür produzierter Tabletten mit Fixkombinationen,

um die Therapie zu vereinfachen. Eine genaue körperrgewichtsadaptierte Gabe war damit allerdings nicht möglich; die Patienten wurden in nur zwei Gewichtsklassen eingeteilt: <50 kg und ≥50 kg.

So erhielten die Teilnehmer des *experimentellen Studienarms* in den ersten zwei Monaten (Intensivphase) je nach Gewicht an sechs Tagen pro Woche drei bzw. vier Tabletten mit je 75 mg Isoniazid, 150 mg Rifampicin und 400 mg Pyrazinamid, dazu eine Tablette mit 400 mg Gatifloxacin. In der verkürzten Erhaltungsphase im dritten und vierten Monat wurde die Behandlung mit Isoniazid, Rifampicin und Gatifloxacin in der gleichen Dosis fortgeführt.

Im *Kontrollarm* wurden die Patienten an sechs Tagen pro Woche zunächst mit Fixkombinationen aus drei bis vier Tabletten mit je 75 mg Isoniazid, 150 mg Rifampicin, 400 mg Pyrazinamid und 275 mg Ethambutol behandelt – eine Standardtherapie. Während der Erhaltungsphase in Monat drei bis sechs bekamen sie nur noch Isoniazid und Rifampicin.

Nachweis der Nichtunterlegenheit verfehlt

Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten mit „unvorteilhaftem Outcome“ 24 Monate nach Beendigung der Therapie. Dies umfasste alle Patienten, bei denen keine Eradikation der Erreger zu erreichen war, ein Rezidiv erlitten oder/und während der Therapie aus der Studie ausschieden oder verstarben.

Das Therapieregime mit Gatifloxacin über vier Monate konnte die Nichtunterlegenheit mit der notwendigen 6%igen Differenz nicht nachweisen: Die Länder-adjustierte Differenz zwischen dem Anteil der Patienten mit unvorteilhaftem Outcome (experimentelle Gruppe minus Kontrollgruppe) betrug nur 3,5 Prozentpunkte (obere Grenze des einseitigen 97,5%-Konfidenzintervalls [KI] 7,7 Prozentpunkte).

Die Gründe für ein unvorteilhaftes Outcome der Patienten waren in beiden Gruppen unterschiedlich: Während in der Kontrollgruppe häufiger (2,4% vs. 1,7%) Therapieversagen festgestellt wurde, gab es in der experimentellen Gruppe mehr Rezidive: Sie wurden bei 7,1% der Kontroll- vs. 14,6% der Gatifloxacin-Patienten nachgewiesen.

Der Anteil der Patienten mit negativem Outcome war heterogen verteilt zwischen den Subgruppen. So trat der primäre Endpunkt bei Patienten mit einem Body-Mass-Index ≥16 kg/m² oder mit Kavernenbildung unter Standardtherapie seltener auf als unter einer Gatifloxacin enthaltenden Behandlung.

Fazit

Möglicherweise, so folgerten die Studienautoren, reichte insbesondere für diese Patienten die fixe Gatifloxacin-Dosis an sechs Tagen pro Woche über vier Monate nicht aus.

In der Studie wurde unter Gatifloxacin-Gabe weder eine Häufung von QT-Intervall-Verlängerungen noch von Dysglykämien beobachtet.

Quelle

Merle CS, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med 2014;371:1588–98.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Moxifloxacin bei Tuberkulose ohne Antibiotika-Resistenz

Kombinationstherapien über vier Monate reichen nicht aus

Präklinische Studien mit Moxifloxacin, einem Fluorchinolon der vierten Generation, haben dessen starke bakterizide Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* gezeigt. Dies gab Anlass zu der Hoffnung, dass eine Kombinationstherapie mit Moxifloxacin die Behandlungsdauer bei Tuberkuloseerkrankungen durch Erreger ohne Resistenzen von sechs auf vier Monate verkürzen kann. Gleich zwei solcher Vier-Monats-Regime mit Moxifloxacin wurden in einer Studie von Gillespie et al. untersucht, leider ohne Erfolg.

In die dreiarmige doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte REMoxTB-Studie wurden 1931 Patienten aus Afrika, Asien und Mexiko eingeschlossen; 7% von ihnen litten an einer HIV-Koinfektion.

Im Rahmen der Studie wurden folgende Arzneistoffe – meist gewichtsadaptiert – einmal täglich verabreicht:

- E: 500 bis 1600 mg Ethambutol,
- H: 300 mg Isoniazid (Isonicotinsäurehydrazid),
- R: 450 bzw. 600 mg Rifampicin,
- Z: 1000 bis 2000 mg Pyrazinamid oder/und
- M: 400 mg Moxifloxacin (Avalox®) als Studienmedikation

Unterschiedlich waren lediglich die Zusammensetzung der Kombinationen und die Therapiedauer.

- So erhielt die *Kontrollgruppe* (n=640) das Standardregime *EHRZ* über acht Wochen sowie *HR* über weitere 18 Wochen.
- Im *Isoniazid-Arm* (n=655) wurde in den ersten zwei Monaten *MHRZ* und in den Monaten drei und vier nur noch *MHR* gegeben. Hier kam also kein Ethambutol zum Einsatz, dafür aber Moxifloxacin; die Therapie war auf insgesamt vier Monate verkürzt.
- Im *Ethambutol-Arm* dagegen (n=636) wurde Ethambutol beibehalten, dafür aber Isoniazid weggelassen

und stattdessen Moxifloxacin hinzugefügt. Die Patienten starteten mit *EMRZ* und bekamen im dritten und vierten Monat nur noch *MR*.

Die im jeweiligen Studienarm „fehlenden“ Arzneistoffe wurden durch Placebo ersetzt. Insgesamt konnten je nach Körpergewicht des Patienten täglich 9 bis 14 Tabletten anfallen.

Bei Viermonatstherapie häufiger unvorteilhaftes Outcome

Der primäre Studienendpunkt war definiert als der Anteil der Patienten, die innerhalb von 18 Monaten ab Randomisierung ein bakteriologisch oder klinisch definiertes Therapieversagen oder Rezidiv, also ein „unvorteilhaftes Outcome“ (einschließlich Tod, außer durch Unfall usw.), aufwiesen.

Dieser negative Endpunkt war in der Per-Protocol-Auswertung bei 8% der Kontroll-, 15% der Isoniazid- und 20% der Ethambutol-Patienten erfüllt. Die absolute Differenz betrug 6,1 Prozentpunkte zu Ungunsten der Isoniazid-Gruppe (97,5%-Konfidenzintervall [KI] 1,7–10,5) sowie 11,4 Prozentpunkte zu Ungunsten der Ethambutol-Gruppe (97,5%-KI 6,7–16,1), jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Damit waren die Patienten der beiden Gruppen mit viermonatiger Therapie, auch wenn diese Moxifloxacin

enthielt, im Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe mit sechsmonatiger Standardtherapie. Die vordefinierten Kriterien der Nichtunterlegenheit mit einer Spanne bis 6,0 Prozentpunkte wurden in beiden Verum-Gruppen verfehlt.

Verträglichkeit in allen Gruppen vergleichbar

Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Auswertung der modifizierten Intention-to-treat-Population: Hier hatten 16% (Kontrollgruppe) vs. 23% (Isoniazid-Gruppe) vs. 24% (Ethambutol-Gruppe) der Patienten ein negatives Outcome. Die Ergebnisse waren auch in den Subgruppen konsistent: Region, Lebensalter, HIV-Status und Kavernenbildung spielten keine Rolle.

Der häufigste Grund für ein unvorteilhaftes Outcome in den Moxifloxacin-Gruppen war ein Krankheitsrezidiv nach Beendigung der aktiven Therapie. Dies machte den Vorteil der rascheren Konversion zur Seronegativität in den Verum-Gruppen wieder zunichte.

Die Verträglichkeit der Behandlung war in allen Gruppen vergleichbar: Schwere unerwünschte Ereignisse kamen bei 19% der Kontroll-, 19% der Isoniazid- und 17% der Ethambutol-Patienten vor. Insbesondere wurden keine Sicherheitssignale hinsichtlich Hyper- oder Hypoglykämien, Anfälle, Leber- oder Kardiotoxizität oder Tendinopathien gesehen. Zudem war die Therapieadhärenz (80% der Dosen eingenommen) mit 89% vs. 89% vs. 92% in allen drei Gruppen recht hoch.

Quelle

Gillespie SH, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *New Engl J Med* 2014;371:1577–87.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Moxifloxacin als Kombinationspartner gegen Tuberkulose

Im dritten bis sechsten Therapiemonat nur einmal wöchentlich

Kürzere und unkompliziertere Therapieschemata bei Tuberkulose werden dringend benötigt. In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten RIFAQUIN-Studie wurde einerseits eine verkürzte und andererseits eine vereinfachte Variante der sonst üblichen Standardtherapie untersucht, jeweils unter Einsatz von Moxifloxacin. Während das Kurzregime über vier Monate keinen Vorteil brachte, war das vereinfachte Regime über sechs Monate genauso wirksam wie die Standardtherapie.

Die Ergebnisse der internationalen randomisierten, kontrollierten RIFAQUIN-Studie mit Moxifloxacin-haltigen Kombinationstherapien könnten dazu beitragen, Patienten und Personal künftig wenigstens im dritten bis sechsten Therapiemonat zu entlasten.

Ein experimenteller Studienarm hatte Erfolg ...

Eingeschlossen waren insgesamt 827 Patienten aus mehreren afrikanischen Ländern; 28% litten an einer HIV-Koinfektion. Die Teilnehmer wurden auf drei Studienarme randomisiert (Tab. 1).

In einem der experimentellen Studienarme wurden zunächst, wie üblich, über acht Wochen jeden Tag die folgenden Antituberkulotika verabreicht. Die Patienten bekamen gewichtsadaptiert jeweils 600 bis 1400 mg Ethambutol, 450 bis 600 mg Rifampicin, 1000 bis 2000 mg Pyrazin-

amid und dazu 400 mg Moxifloxacin. Aber anschließend, in den Wochen 9 bis 26, mussten sie nur noch einmal wöchentlich erscheinen und wurden jeweils nur noch mit 400 mg Moxifloxacin und 1200 mg Rifapentin (1-mal/Woche) behandelt. Rifapentin wurde mit einer Mahlzeit aus hartgekochten Eiern und Brot verabreicht.

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe dagegen erhielten anfangs Ethambutol, Rifampicin und Pyrazinamid in den oben angegebenen Dosen, dazu noch 25 mg Pyridoxin und 300 mg Isoniazid. Ab dem dritten Monat fielen Ethambutol und Pyrazinamid weg; die Patienten mussten aber trotzdem weiterhin jeden Tag Tabletten einnehmen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten (Per-Protocol-Population) mit unvorteilhaftem Outcome 18 Monate nach Studieneinschluss. Er war in diesen beiden Gruppen vergleichbar: 3,2% der Moxifloxacin- vs. 4,9% der Kontrollpatienten hatten ein Therapieversagen oder Rezidiv erlitten. Die adjustierte Differenz betrug 1,8 Prozentpunkte zugunsten der vereinfachten Therapie mit Moxifloxacin über sechs Monate (90%-Konfidenzintervall [KI] -6,1 bis 2,4).

... der andere verfehlte das Ziel

Ein weiterer experimenteller Studienarm, in dem ebenfalls Moxifloxacin zum Einsatz kam, sollte die Nichtunterlegenheit einer Therapie mit nur vier Monaten Gesamtdauer belegen. Die Patienten begannen mit einmal täglicher Einnahme von Ethambutol, Rifampicin, Pyrazinamid und Moxifloxacin. Im dritten und vierten Monat nahmen sie nur noch zweimal wöchentlich 400 mg Moxifloxacin und

900 mg Rifapentin und im fünften und sechsten Monat keinerlei Antibiotika.

Der Nachweis der Nichtunterlegenheit dieser Kurztherapie schlug aber fehl: In dieser Gruppe fanden sich 18 Monate nach Studieneinschluss 18,2% Patienten mit nachteiligem Outcome; die Differenz zur Kontrollgruppe betrug 13,6 Prozentpunkte (90%-KI 8,1–19,1).

Die Studienautoren vermuten, dass ruhende Bakterien in Läsionen, etwa in Kavernen, die Ursache für das ungünstige Abschneiden der experimentellen Viermonatsgruppe sein könnten: Sie könnten den bakteriziden Effekt von Moxifloxacin und Rifapentin durchbrochen haben, zumal in dieser Gruppe nur 900 mg Rifapentin gegeben wurden, wenn auch zweimal wöchentlich.

Einmal wöchentliche Therapie – höhere Adhärenz

Die Therapieadhärenz war während der Intensivphase in allen drei Gruppen hoch: Etwa 87% der Patienten schafften es, mindestens 71% ihrer Tuberkulose-Arzneimittel einzunehmen, und etwa 77% nahmen mindestens 95% aller Dosen ein.

In der Erhaltungsphase zeigten etwa 80% der Patienten jeder Gruppe eine 71%ige Therapieadhärenz. In dieser Zeit erlaubte das Studiendesign den Patienten der Kontrollgruppe, die Arzneimittel unter Aufsicht eines Verwandten zu Hause einzunehmen, damit sie nicht weitere vier Monate täglich die Ambulanz aufsuchen mussten.

Nun sank der Anteil der Patienten mit 95%iger Therapieadhärenz in der Kontrollgruppe deutlich auf nur noch 49%. Dagegen erreichten weiterhin je 77% der Patienten mit ein- oder zweimal wöchentlich im Gesundheitszentrum verabreichter Moxifloxacin-Rifapentin-Kombination eine 95%ige Adhärenz.

Quelle

Jindani A, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1599–608.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Tabelle 1. Interventionen

| Studienarm 1 | Studienarm 2 | Kontrolle |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Monat 1–2 | | |
| Ethambutol | Ethambutol | Ethambutol |
| Rifampicin | Rifampicin | Rifampicin |
| Pyrazinamid | Pyrazinamid | Pyrazinamid |
| Moxifloxacin | Moxifloxacin | Pyridoxin |
| - | - | Isoniazid |
| Folgetherapie | | |
| 9 Wochen ¹ | 18 Wochen ² | 18 Wochen ³ |
| Rifapentin | Rifapentin | Rifampicin |
| Moxifloxacin | Moxifloxacin | Pyridoxin |
| - | - | Isoniazid |

¹ Rifapentin (900 mg) plus Moxifloxacin (400 mg) 2-mal/Woche; ² Rifapentin (1200 mg) plus Moxifloxacin (400 mg) 1-mal/Woche; ³ Dosierung aus Monat 1–2 wird beibehalten

Migräne

Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der häufigen episodischen Migräne

Der CGRP-Antikörper ALD403 wird bei der Prävention der häufigen episodischen Migräne über einen Zeitraum von zwölf Wochen gut vertragen. Eine amerikanische Multicenter-Studie zeigt einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt auf die Häufigkeit der Migränetage.

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

CGRP (Calcitonin gene-related peptide) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. CGRP ist während der Migräneattacke im Plasma erhöht und die subkutane Gabe von Sumatriptan reduziert signifikant die Blutspiegel von CGRP. Daher wurden zunächst CGRP-Rezeptor-Antagonisten eingeführt, die bei der Behandlung akuter Migräneattacken wirksam waren. Bei der Langzeitgabe von CGRP-Rezeptor-Antagonisten kam es allerdings bei einzelnen Patienten zu Leberschäden, sodass diese Entwicklung eingestellt wurde.

In der Folgezeit wurden humanisierte Antikörper entweder gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor entwickelt. ALD403 ist ein solcher Antikörper gegen CGRP, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet und eine lange Plasmahalbwertszeit von 31 Tagen hat. Die Substanz wurde jetzt erstmals in einer Phase-II-Studie untersucht.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Proof-of-Concept-Studie, in die Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit 5 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten entweder über einen Zeitraum von 12 Wochen alle zwei Wochen eine intravenöse Infusion von 1000 mg ALD403 oder Placebo. Die Studie war primär eine Sicherheitsstudie. Zusätzlich sollte die Häufigkeit der Migränetage in den Wochen 5 bis 8 im Vergleich zur Baseline untersucht werden.

Ergebnisse

Es wurden 81 Patienten in die ALD403-Gruppe und 82 Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 39 Jahre alt und 80% waren Frauen. Die Zahl der Migränetage pro 28 Tage betrug im Mittel 8,6 und die Zahl der Migräneattacken zwischen 6,0 und 6,7. Nebenwirkungen wurden von 46 (57%) der 81 Patienten

in der ALD403-Gruppe berichtet und von 43 (52%) der 82 Patienten in der Placebo-Gruppe. Unter ALD403 waren die häufigsten Nebenwirkungen Husten, Schnupfen und Heiserkeit, alle anderen Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich häufig. Bei den Laborwerten zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die mittlere Reduktion der Migränetage in den Wochen 5 bis 8 verglichen mit der Baseline betrug -5,6 Tage für die ALD403-Gruppe und -4,6 Tage für die Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0306$).

Kommentar

Die Antikörper gegen CGRP sind eine wichtige neue Entwicklung für die Prophylaxe der Migräne. Ein 12-wöchiger Beobachtungszeitraum ist allerdings viel zu kurz um auszuschließen, dass die Antikörper ähnlich wie die CGRP-Antagonisten zu Nebenwirkungen führen können. Der klinische Effekt auf die Migräne-Häufigkeit war relativ gering. Jetzt müssen größere Phase-III-Studien zeigen, ob hier eine bessere Wirksamkeit erzielt werden kann. Diese befinden sich im Moment in Vorbereitung.

Quelle

Dodick DW, 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.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Monoklonaler Antikörper gegen CGRP

LY2951742 zur Migräneprophylaxe

Mit dem Anti-CGRP-Antikörper LY2951742 stehen ein neues Therapieprinzip und potenziell eine neue wirksame Substanz zur Migräneprophylaxe zur Verfügung, die über einen Zeitraum von zwölf Wochen ein relativ gutes Nebenwirkungsprofil hat.

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

Es gibt eine Reihe von Arzneimitteln zur Migräneprophylaxe, die relativ gut wirksam sind. Allerdings haben sie den Nachteil, dass sie nicht unerhebliche Nebenwirkungen haben. Für

die meisten Migräneprophylaktika wie Betablocker, Flunarizin, Valproinsäure oder Amitriptylin gilt, dass sie zu einer Gewichtszunahme führen. Daher besteht ein dringender Bedarf für neue

Arzneimittel zur Migräneprophylaxe, die die Nebenwirkungen der bisher eingesetzten Substanzen nicht haben und vergleichbar wirksam sind.

CGRP (Calcitonin gene-related peptide) spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. Der Neurotransmitter wird beispielsweise während der Migräne-Attacken freigesetzt und die Ausschüttung von CGRP wird durch Sumatriptan blockiert. LY2951742 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der CGRP bindet. Nach einer subkutanen Injektion von LY2951742 werden die maximalen Serumspiegel nach 7 bis 13 Tagen erreicht; die mittlere Halbwertszeit beträgt 28 Tage.

Methodik

Um das Therapiekonzept LY2951742 zur Migräneprophylaxe zu überprüfen, wurde der Wirkstoff in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie untersucht. Die Studie wurde in 35 Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat. Sie erhielten entweder Placebo oder 150 mg LY2951742 als subkutane Injektion alle zwei Wochen für zwölf Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Zahl der Migränetage im Zeitraum zwischen der neunten und zwölften Woche der Studienteilnahme. Daten zur Sicherheit und unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen erfasst.

Ergebnisse

In die Studie wurden 218 Patienten randomisiert. 85% der Patienten

waren Frauen. Das mittlere Alter betrug 41 Jahre. Im Mittel hatten die Patienten 6,8 Migränetage pro Monat und etwa fünf Migräneattacken. Für den primären Endpunkt kam es unter einer Behandlung mit LY2951742 zu einer Reduktion der Migränetage um 4,2 in den Wochen neun bis zwölf und um 3,0 unter Placebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Migräneattacken gingen um durchschnittlich 3,1 Attacken unter Verum und 2,3 Attacken unter Placebo zurück. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sich unter Verum häufiger als bei Placebo Infektionen der Halswege und Schmerzen an der Injektionsstelle. Alle anderen unerwünschten Ereignisse waren gleich häufig.

Kommentar

Ein wichtiges und bisher ungelöstes Problem bei diesem neuen therapeutischen Ansatz ist die Tatsache, dass

bisher nicht bekannt ist, ob eine Langzeitanwendung von CGRP-Antikörpern tatsächlich sicher ist. Unbekannt ist auch, bei wie viel Prozent der Patienten es zu einer Bildung von Antikörpern gegen den Antikörper kommt. Ein Nachteil ist, dass die Substanz alle zwei Wochen subkutan injiziert werden muss. Es ist allerdings bekannt, dass Patienten die unter einer schweren Migräne leiden, durchaus bereit sind, sich regelmäßig selbst Injektionen zu verabreichen.

Literatur

Dodick DW 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.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Darapladib

Ohne Wirkung auf schwere koronare Ereignisse

Eine Hemmung der Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) mit Darapladib konnte nach akutem Koronarsyndrom das Risiko für erneute schwere koronare Ereignisse nicht reduzieren.

Von der Lipoprotein-assoziierten Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) wird vermutet, dass sie eine kausale Rolle bei der Entwicklung von Arteriosklerose spielt und über entzündliche Prozesse zur Plaque-Instabilität beiträgt. Gebildet wird das Enzym vor allem von Makrophagen, Monozyten, T-Zellen und Mastzellen. In verschiedenen epidemiologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine höhere Aktivität oder Konzentration der Lp-PLA₂ mit einem erhöhten Risiko für koronare Ereignisse verbunden ist.

Darapladib ist ein selektiv und oral wirksamer Inhibitor der Lp-PLA₂. Die Substanz reduziert die Lp-PLA₂-Aktivität im Plasma und in arteriosklerotischen Plaques.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden SOLID-TIMI-52-Studie (Stabilization of plaque using

darapladib – thrombolysis in myocardial infarction 52) war es, Wirksamkeit und Sicherheit einer gezielten Hemmung von Lp-PLA₂ mit Darapladib zu untersuchen. Durchgeführt wurde die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie zwischen Dezember 2009 und Dezember 2013 mit insgesamt 13 026 Patienten aus 868 klinischen Zentren in 36 Ländern. Alle Probanden waren wegen eines akuten Koronarsyndroms (Herzinfarkt mit oder ohne ST-Erhöpfung) hospitalisiert. Die Studienteilnehmer wurden innerhalb von 30 Tagen nach der Klinikeinweisung randomisiert in folgende zwei Studienarme aufgeteilt:

- Darapladib, einmal täglich 160 mg (6504 Patienten)
- Placebo, einmal täglich (6522 Patienten)

Zusätzlich erhielten alle Probanden eine leitliniengerechte Therapie. Die

mediane Nachbeobachtungszeit belief sich auf 2,5 Jahre. Studienendpunkt war ein schweres koronares Ereignis (Tod infolge einer koronaren Herzkrankheit, Herzinfarkt oder notfallmäßige Revaskularisierung bei Ischämie).

Studienergebnis

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 Jahren trat der primäre Studienendpunkt bei 903 Patienten in der Darapladib-Gruppe und bei 910 im Placebo-Arm auf. Das entspricht 16,3% unter Verum gegenüber 15,6% mit Placebo nach drei Jahren (Hazard-Ratio [HR] 1,00; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,09; p=0,93).

Der zusammengesetzte Endpunkt aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Herzinfarkt oder Schlaganfall wurde bei 824 Patienten in der Darapladib-Gruppe und bei 838 im Placebo-Arm beobachtet; dies entspricht 15% nach drei Jahren in jeder der beiden Studiengruppen (HR 0,99; 95%-KI 0,90–1,09; p=0,78).

Signifikante Unterschiede im Blick auf zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden zwischen den beiden Studienarmen nicht gefunden. Dies galt auch für die Häufigkeit und Anzahl der Ereignisse für die einzelnen Komponenten

des primären Studienendpunkts sowie die Gesamtsterblichkeit. So wurden in der Darapladib-Gruppe 371 Todesfälle registriert und 395 unter Placebo. Dies entspricht 7,3% versus 7,1% nach drei Jahren (HR 0,94; 95%-KI 0,82–1,08; $p=0,40$).

Schwere unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen ebenfalls gleichmäßig verteilt. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, beliefen sich auf 17% unter Darapladib und 12% in der Placebo-Gruppe. Probanden, die mit Darapladib behandelt wurden, klagten häufiger über Körpergeruch als solche unter Placebo (11,5% versus 2,5%) sowie über Diarrhö (10,6% gegenüber 5,6%).

Diskussion

Bei Patienten mit einem akuten koronaren Ereignis konnte die Kombinati-

on des Lp-LPA₂-Inhibitors Darapladib mit einer leitliniengerechten Therapie, eingeleitet innerhalb von 30 Tagen nach der Hospitalisierung, das Risiko für ein größeres koronares Ereignis innerhalb einer zweieinhalbjährigen Nachbeobachtungszeit nicht reduzieren. Die Hoffnung, mit einer gezielten Hemmung des inflammatorischen Enzyms Lp-PLA₂ koronare Folgeereignisse bei stabilisierten Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom positiv beeinflussen zu können, hat sich bislang nicht bestätigen lassen. Allerdings nicht bestätigen lassen. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie die Probanden nicht auf der Basis ihrer Lp-PLA₂-Aktivitätsspiegel ausgewählt. Möglicherweise könnten Patienten mit höheren Enzymausgangswerten von einer Behandlung mit Darapladib profitieren. Außerdem können vielen kardiovaskulären Ereignissen, die nach einem akuten Koronarsyndrom

auftreten, thrombotische Mechanismen zugrunde liegen, die nicht durch eine Hemmung der Lp-LPA₂ beeinflussbar sind. Insgesamt gesehen belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie erneut, wie groß die Herausforderungen für die Entwicklung neuer Therapeutika sind, die in die komplexe inflammatorische Kaskade eingreifen sollen.

Quelle

O'Donoghue ML, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome. The SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. JAMA 2014;312:1006–15.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Neue Therapieoption bei Herzinsuffizienz?

Kombinierte Blockade von Angiotensin-II-Rezeptor und Nephrylsin ist ACE-Hemmer überlegen

Eine Fixkombination mit dem Nephrylsin-Inhibitor Sacubitril und dem Angiotensin-Rezeptorblocker Valsartan (LCZ696) reduziert Letalität und Morbidität von Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen II bis IV und einer reduzierten Ejektionsfraktion bedeutend besser als das bisherige Standardtherapeutikum Enalapril. Durch die Kombination mit Valsartan konnten die Raten schwerer bis lebensbedrohlicher Angioödeme, die bisher den Einsatz von Nephrylsin-Inhibitoren limitierten, deutlich vermindert werden.

Mit einem Kommentar von Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Angiotensin-Konversionsenzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) sind zentraler Bestandteil der Herzinsuffizienz-Behandlung. Die Langzeittherapie mit Enalapril reduziert das relative Risiko für Tod bei Patienten mit leichten bis mäßigen Symptomen um 16%. Der mortalitätsreduzierende Effekt von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartanen) bildet sich dagegen in Studienergebnissen bisher nur inkonsistent ab, weshalb diese Substanzgruppe lediglich als Mittel der zweiten Wahl, beispielsweise bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeiten wie Husten, eingesetzt wird. Die zusätzliche Gabe von

Betablockern und Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten zur ACE-Hemmer-Basistherapie vermindert die Letalitätsrate weiter.

Eine neue therapeutische Angriffsmöglichkeit in der komplexen Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bietet Nephrylsin, eine neutrale Endopeptidase, die zahlreiche endogene vasoaktive Peptide wie natriuretische Peptide, Bradykinin und Adrenomedullin abbaut. Eine Nephrylsin-Blockade erhöht die Konzentration dieser Peptide, wodurch die neurohormonelle Überaktivierung – verbunden mit Vasokonstriktion, Natriumretention und nicht

angepasstem Remodeling – antagonisiert wird. In einer Experimentalstudie zeigte die kombinierte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und von Nephrylsin eine gute Wirksamkeit. In klinischen Studien traten unter der doppelten Blockade jedoch schwere Angioödeme auf.

Beim kombinierten Einsatz des Nephrylsin-Inhibitors Sacubitril (AHU377) plus dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan (Kombination: LCZ696) ließ sich das Angioödem-Risiko deutlich reduzieren, da Valsartan – im Gegensatz zu ACE-Hemmern – den Abbau von Bradykinin nicht blockiert. Die hämodynamischen und neurohormonellen Effekte der Kombination waren in Pilotstudien deutlich ausgeprägter als unter einer Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten-Monotherapie. Nun wurde eine große Studie mit der Fixkombination gegen Enalapril durchgeführt.

Methodik

Einbezogen in die Studie waren 8442 Patienten mit einer Herzinsuffizienz der Klassen II, III oder IV und einer Ejektionsfraktion von 40% oder weniger. Randomisiert und doppelblind erhielten sie entweder die Kombination LCZ696 in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich oder Enalapril in einer Dosis von 10 mg

zweimal täglich zusätzlich zu der ansonsten erforderlichen Medikation. Der primäre kombinierte Studienendpunkt setzte sich zusammen aus Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Zusätzlich konnten durch die spezielle Studienkonzeption beide Einzelendpunkte auch differenziert betrachtet werden.

Ergebnisse

- Nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten wurde die Studie entsprechend präspezifizierter Regeln vorzeitig wegen einer deutlichen Überlegenheit von LCZ696 gegenüber Enalapril abgebrochen.
- Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs war der primäre Endpunkt bei 914 Patienten (21,8%) in der LCZ696-Gruppe und bei 1117 Patienten (26,5%) in der Enalapril-Gruppe erreicht (Hazard-Ratio [HR] in der LCZ696-Gruppe 0,80; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–0,87; $p < 0,001$).
- Insgesamt 711 Patienten (17,0%) der LCZ696-Gruppe und 835 Patienten (19,8%) in der Enalapril-Gruppe starben (HR für Tod aus jedwedem Grund 0,84; 95%-KI 0,76–0,93; $p < 0,001$).
- Kardiovaskuläre Todesursachen wurden bei 558 (13,3%) bzw. 693 (16,5%) angegeben (HR 0,80; 95%-KI 0,71–0,80; $p < 0,001$).

- Verglichen mit Enalapril reduzierte LCZ696 außerdem das Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungsrisiko um 21% ($p < 0,001$) sowie die Symptome und körperlichen Einschränkungen aufgrund der Herzinsuffizienz ($p = 0,001$).
- Patienten der LCZ696-Gruppe hatten häufiger eine Hypotonie und leichte bis mäßiggradige Angioödem, die Raten an Nierenfunktionsverschlechterungen, Hyperkaliämie und Husten waren dagegen niedriger als bei den Patienten in der Enalapril-Gruppe.

Diskussion

In der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen II bis IV ist die neuartige Fixkombination mit dem Nephilysin-Inhibitor Sacubitril und dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan (LCZ696) einer ACE-Hemmer-Monotherapie mit Enalapril bei der Reduktion der Letalität und Morbidität überlegen. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war hochsignifikant und klinisch relevant – zumal Enalapril bereits die Letalität im Vergleich zu Placebo reduziert. Der Therapieeffekt von LCZ696 zeigte sich bereits zu einem überraschend frühen Behandlungszeitpunkt, sodass diese Studie wegen deutlicher Überlegenheit der neuen Kombination vorzeitig abgebrochen wurde.

Quellen

- McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- McMurray JJV, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2014;16:817-25.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kommentar

Die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie sind überraschend gut, man könnte fast sagen, zu schön, um wahr zu sein. Eine Überraschung sind sie aber auch deshalb, weil eine ähnlich wirkende Substanz, nämlich der Vasopeptidase-Inhibitor Omapatrilat, vor vielen Jahren wegen vermehrt aufgetretener angioneurotischer Ödeme nicht weiter entwickelt wurde. Sollte LCZ696 zugelassen werden, so dürfte dies sicherlich eine Aktualisierung der Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zur Folge haben. Vorteilhaft ist auch, dass betroffene Patienten, die wegen ihrer Polymorbidität vieles schlucken müssen, keine zusätzliche Tablette einnehmen müssen, da LCZ696 statt des ACE-Hemmers gegeben wird.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Postperikardiotomie-Syndrom

Colchicin zur Prävention geeignet?

Bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff am Herzen unterzogen, konnte die perioperative Anwendung von Colchicin im Vergleich zu Placebo die Häufigkeit des Postperikardiotomie-Syndroms verringern, nicht aber das Auftreten von postoperativem Vorhofflimmern oder postoperativen perikardialen/pleuralen Effusionen. Der mögliche Nutzen von Colchicin wird allerdings durch ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen eingeschränkt.

■ Mit einem Kommentar von Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Das Postperikardiotomie-Syndrom (PPS), postoperatives Vorhofflimmern und postoperative perikardiale/pleurale Effusionen sind häufige Komplikationen nach einer Operation am Herzen. Ungefähr ein Drittel der Patienten sind davon betroffen, eine Zahl, die sich

trotz Fortschritten bei chirurgischen Techniken, in der Anästhesie oder der perioperativen Vorsorge nicht wesentlich verändert hat. Diese postoperativen Komplikationen können nur mit leichtem Fieber und Effusionen verbunden sein, bei schwererem Verlauf

aber auch mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, Wiedereinweisungen in die Klinik, der Notwendigkeit für invasive Eingriffe sowie einer erhöhten Langzeitmortalität.

Zur medikamentösen Standardtherapie dieser Symptome gehören in ersten Linie Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAID) sowie Glucocorticoide. Allerdings liegen bislang nur wenige randomisierte klinische Studien zur Behandlung und insbesondere zur Vorbeugung des Postperikardiotomie-Syndroms vor. Vorläufige Daten lassen vermuten, dass auch Colchicin für die Behandlung des PPS von Nutzen sein kann.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie COPPS-2 (Colchicine for the prevention of the post-pericardiotomy

syndrome and postoperative atrial fibrillation) war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativ oral verabreichtem Colchicin im Hinblick auf die Reduktion des Postperikardiotomie-Syndroms, von postoperativem Vorhofflimmern und postoperativen perikardialen/pleuralen Effusionen zu untersuchen. Die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie wurde zwischen März 2012 und März 2014 an 360 aufeinanderfolgenden Kandidaten für eine Herzoperation an elf italienischen Kliniken durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie belief sich das mittlere Alter der Teilnehmer auf 67,5 Jahre, 69% der Probanden waren Männer, bei 36% war ein chirurgischer Eingriff an den Herzklappen geplant. Zu den Hauptausschlusskriterien zählten ein nicht vorhandener Sinusrhythmus, eine Herztransplantation sowie Kontraindikationen für Colchicin. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Placebo
- Colchicin in einer Dosierung von 0,5 mg zweimal täglich bei Probanden mit einem Körpergewicht von ≥ 70 kg oder 0,5 mg einmal täglich bei einem Gewicht von < 70 kg

Die Therapie wurde oral zwischen 48 und 72 Stunden vor der Operation begonnen und für einen Monat nach der Operation fortgesetzt.

Primärer Studienendpunkt war das Auftreten eines Postperikardiotomie-Syndroms innerhalb von drei Monaten, zu den sekundären Studienendpunkten zählten postoperatives Vorhofflimmern und perikardiale oder pleurale Effusionen.

Studienergebnis

Der primäre Studienendpunkt Postperikardiotomie-Syndrom trat bei 35 von 180 Patienten (19,4%) im Colchicin-Arm und bei 53 von 180 (29,4%) unter Placebo auf (Differenz 10,0 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,1%–18,7%); Number needed to treat = 10).

Bei den sekundären Endpunkten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Colchicin- und Placebo-Gruppe gefunden. Unter Colchicin wurde bei 61 Probanden (33,9%) ein postoperatives Vorhofflimmern beobachtet, gegenüber 75 Patienten (41,7%) unter Placebo

(Differenz 7,8 Prozentpunkte; 95%-KI –2,2% bis 17,6%). Von postoperativen perikardialen/pleuralen Effusionen waren 103 Patienten (57,2%) im Colchicin-Arm und 106 Probanden (58,9%) im Placebo-Arm betroffen (absolute Differenz 1,7%; 95%-KI –8,5% bis 11,7%).

In einer präspezifizierten On-Treatment-Analyse ließ sich dagegen ein Rückgang im Auftreten des postoperativen Vorhofflimmerns unter Colchicin beobachten: Bei 38 von 141 Patienten (27,0%) unter Colchicin versus 61 von 148 Probanden (41,2%) unter Placebo (absolute Differenz 14,2%; 95%-KI 3,3%–24,7%).

Unerwünschte Ereignisse kamen bei 21 Patienten (11,7%) in der Placebo-Gruppe und 36 (20,0%) im Colchicin-Arm vor (Differenz 8,3 Prozentpunkte; 95%-KI 0,76%–15,9%; Number needed to harm 12). Primär verantwortlich für diese Differenz war das verstärkte Auftreten gastrointestinaler Intoleranz im Verum-Arm (12 Patienten [6,7%] mit Placebo vs. 26 [14,4%] mit Colchicin). Die Abbruchraten waren in beiden Studiengruppen vergleichbar. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Fazit

Die erste groß angelegte, randomisierte klinische Studie zur Vorbeugung des Postperikardiotomie-Syndroms nach Herzoperationen belegte die Wirksamkeit und Sicherheit von perioperativ oral verabreichtem Colchicin. Allerdings konnte die Substanz nicht alle in sie gelegten Hoffnungen erfüllen. Im Hinblick auf postoperatives Vorhofflimmern und den perikar-

dialen/pleuralen Effusionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zu Placebo. Da die Substanz abgesehen von gastrointestinalen Nebenwirkungen gut verträglich war und keine schwerwiegenden unerwünschten Effekte auftraten, sollte weiter untersucht werden, welchem Patientenkollektiv eine perioperative Behandlung mit Colchicin den meisten Nutzen bringt.

Quelle

Imazio M, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation. The COPPS-2 randomized clinical trial. JAMA 2014;312:1016–23.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Kommentar

Die Studie hat die berechtigten Erwartungen an Colchicin erfüllt, nicht aber die unberechtigten; denn die Substanz verfügt zweifelsohne über ein antientzündliches Potenzial. Deshalb wird sie ja auch schon seit vielen Jahren nicht nur bei der Gicht-Arthritis, sondern auch zur Rezidivprophylaxe bei der idiopathischen Perikarditis mit Erfolg eingesetzt. Diese antientzündliche Wirkung dürfte auch bei der Verhinderung des Postperikardiotomie-Syndroms die entscheidende Rolle spielen. Doch Colchicin hat keine elektrophysiologische Wirkkomponente, wirkt also nicht als Antiarrhythmikum. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass die Substanz das Vorhofflimmern nicht verhindern konnte.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Inaktivierende Mutationen im NPC1L1-Gen

Niedrigere LDL-Spiegel und geringeres kardiovaskuläres Risiko

Inaktivierende Mutationen im Gen *Niemann-Pick C1-like-1* (NPC1L1) sind mit niedrigeren LDL-Cholesterolspiegeln und einem verringerten Risiko für eine koronare Herzkrankheit verknüpft.

Das Protein Niemann-Pick C1-like-1 (NPC1L1) ist ein Transporter für Cholesterin, der im Dünndarm und in der Leber gebildet wird. Es gilt als der

wichtigste Angriffspunkt des Lipidsenkers Ezetimib, der NPC1L1 hemmt, hierdurch die Resorption von Cholesterin aus dem Dünndarm verringert

Tab. 1. Assoziation zwischen dem Vorliegen einer inaktivierenden Mutation im NPC1L1-Gen und dem Plasmalipidspiegel

| Variable | Träger vs. Nichtträger ¹ | p-Wert |
|-------------------|-------------------------------------|--------|
| Gesamtcholesterol | -13 mg/dl | 0,03 |
| LDL-Cholesterol | -12 mg/dl | 0,04 |
| HDL-Cholesterol | 2 | 0,29 |
| Triglyceride | -12 % | 0,11 |

¹ Mittlere Differenz

und so zur Reduktion des LDL-Cholesterolspiegels um 15 bis 20% führt. Das für das Protein kodierende Gen kann prinzipiell auch durch DNA-Mutationen inaktiviert werden. Aufgrund der natürlichen Selektion sind derartige Mutationen jedoch sehr selten. Daher untersuchten die Forscher des Myocardial Infarction Genetics Consortiums, wie häufig eine solche natürliche Mutation nachweisbar ist und welche Auswirkungen sie auf den Fettstoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko der Träger hat.

Studie in zwei Phasen

In der *ersten Phase* der Studie wurden alle 20 Protein-kodierenden Exone des NPC1L1-Gens von 7364 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 14728 Kontrollpersonen aus sieben Fall-Kontroll- und zwei prospektiven Kohortenstudien sequenziert. In der *zweiten Phase* wurde eine spezifische inaktivierende Mutation (p.Arg406X) bei 22590 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei 68412 Kontrollen genotypisiert.

Ziel war der Nachweis einer Assoziation zwischen NPC1L1-Protein-inaktivierenden Mutationen und Plasmalipidspiegeln sowie dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit.

Mutationen sind selten

Durch die Sequenzierung wurden in der ersten Phase 15 inaktivierende Mutationen bei 34 Teilnehmern mit heterozygoten Mutationen identifiziert. Die das NPC1L1-Gen inaktivierenden Mutationen waren also *selten*, betroffen war etwa eine von 650 Personen. Am häufigsten war die Mutation p.Arg406X. Sie wurde in der zweiten Phase bei weiteren 91002 Personen genotypisiert. Hierbei wurden 48 zusätzliche heterozygote Träger dieser Mutation entdeckt.

Niedrigere Cholesterolspiegel

Träger eines NPC1L1-Gens mit inaktivierenden Mutationen hatten im Vergleich zu Nichtträgern um 13 mg/dl niedrigere Gesamtcholesterolspiegel ($p=0,03$) und um 12 mg/dl niedrigere LDL-Cholesterolspiegel ($p=0,04$) (Tab. 1).

Träger einer der 15 inaktivierenden NPC1L1-Gen-Mutationen waren in der Gruppe mit koronarer Herzkrankheit unterrepräsentiert. Nur 11 von 29954 KHK-Patienten (0,04%) wiesen eine inaktivierende Mutation auf, während es bei den 83140 Kontrollen ohne KHK 71 Personen waren (0,09%). Dies bedeutet eine Senkung des Risikos für eine koronare Herzkrankheit um 53% (Odds-Ratio 0,47, $p=0,008$) bei Vorliegen einer inaktivierenden Mutation des NPC1L1-Gens.

Die Verminderung des koronaren Risikos um 53% übertrifft bei weitem die Ergebnisse, die in klinischen Studien mit *HMG-CoA-Reductasehemmern* erreicht wurden. Vermutlich senkt diese mäßig starke Reduktion der LDL-Cholesterolspiegel während der gesamten Lebenszeit des Trägers einer inaktivie-

renden Mutation das koronare Risiko sehr viel besser als eine im höheren Lebensalter begonnene Pharmakotherapie.

Fazit

Durch Sequenzierung und Genotypisierung der DNA-Proben von 113094 Studienteilnehmern wurde gezeigt, dass inaktivierende Mutationen im NPC1L1-Gen mit reduzierten LDL-Cholesterolspiegeln und einem verringerten Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert sind. Gestützt werden diese Befunde durch die aktuellen Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie (Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial), die im November 2014 bei der Jahrestagung der American Heart Association vorgestellt wurden. In dieser Studie konnte durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu Simvastatin das kardiovaskuläre Risiko von Hochrisikopatienten nach einem akuten koronaren Syndrom signifikant um zwei Prozentpunkte von 34,7 auf 32,7% gesenkt werden ($p=0,016$).

Quellen

The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivation mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014. Online publiziert am 12. November 2014. Doi:10.1056/NEJMoa1405386.

Cannon PC. Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial. AHA Scientific Session 2014, Chicago, Abstract LBCT.02.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Therapiehinweise

Koronare Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz

Ivabradin senkt Herzfrequenz, bessert aber nicht das Outcome

In der SIGN_{if}-Studie wurde der Einfluss von Ivabradin auf das kardiovaskuläre Outcome von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und mindestens 70 Herzschlägen pro Minute, aber mit intakter Pumpleistung, untersucht. Das Ergebnis war enttäuschend: In der Gesamtgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied im kombinierten primären Endpunkt; Patienten mit limitierender Angina pectoris schnitten unter Ivabradin sogar schlechter ab. Ein Grund könnte die allzu niedrige Ziel-Herzfrequenz gewesen sein, vermuten die Studienautoren.



Mit einem Kommentar von Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Während man in der BEAUT_{if}UL-Studie Patienten mit stabiler KHK aller Herzfrequenzen, aber mit linksventrikulärer Einschränkung mit Ivabradin (Procoralan®) behandelte, wurden nun in SIGN_{if} Menschen mit stabiler KHK und hoher Herzfrequenz, aber ohne Zeichen einer Herzschwäche untersucht. In der früheren Studie hatte sich in der Subgruppe mit ≥ 70 Herzschlägen pro Minute (beats per minute, bpm) ein Nutzen der Ivabradin-Gabe auf harte kardiovaskuläre Endpunkte abgezeichnet. Dies sollte nun prospektiv untersucht werden.

Groß angelegte Studie, große Subgruppen

19 102 Patienten aus 51 Ländern wurden in die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte SIGN_{if}-Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre. Die Patienten waren wegen einer bestätigten KHK in Behandlung und hatten eine mittlere Herzfrequenz von 77,2 bpm. Patienten mit Herzinsuffizienz waren ausgeschlossen, die mittlere linksventrikuläre Auswurfleistung betrug 56,5%. Einschlusskriterium war das Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risiken. So hatten 73% der Patienten bereits einen Herzinfarkt und 68% eine Revaskularisierung hinter sich, 86% hatten einen zu hohen Blutdruck, 72% eine Dyslipidämie und 43% Diabetes mellitus. Zudem litten 63% an „aktivitätseinschränkender“ Angina pectoris: Sie macht sich schon bei geringen körperlichen

Anstrengungen (Grad II/III) oder gar in Ruhe (Grad IV) durch Thoraxschmerzen und Engegefühl bemerkbar.

Therapieziel 55 bis 60 Herzschläge pro Minute

Die Behandlung begann in der Verumgruppe mit zweimal täglich 7,5 mg Ivabradin; bei Patienten über 75 Jahre mit zweimal 5 mg. Therapieziel war eine Ruheherzfrequenz von 55 bis 60 bpm. Um dies zu erreichen, konnte die Dosis auf zweimal 10 mg gesteigert, aber auch auf zweimal 5 mg reduziert werden. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo.

Tatsächlich war die im Durchschnitt eingesetzte Ivabradin-Dosis mit zweimal 8,2 mg recht hoch und der Unterschied in der erreichten Herzfrequenz war mit 60 bpm (Ivabradin) vs. 70 bpm (Placebo) deutlich ausgeprägt.

Die meisten Patienten bekamen zusätzlich Thrombozyten- oder Gerinnungshemmer (98%), Acetylsalicylsäure, HMG-CoA-Reductasehemmer (je 92%), Betablocker (83%) und/oder Hemmstoffe des Angiotensin-Konversionsenzym (knapp 60%).

Primärer Endpunkt in der Gesamtgruppe unter Ivabradin vs. Placebo ähnlich häufig ...

Der primäre Endpunkt der Studie aus kardiovaskulärer Mortalität und nichttödlichem Myokardinfarkt trat in einer mittleren Beobachtungszeit von 27,8 Monaten bei 6,8% der Ivabradin- und 6,4% der Kontrollpatienten auf. Der Unterschied war nicht signifi-

kant ($p=0,20$; Hazard-Ratio [HR] 1,08; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,96–1,20).

... aber bei limitierender Angina pectoris unter Ivabradin erhöht

In der Subgruppe der Patienten mit limitierender Angina pectoris erwartete man aufgrund der Beobachtungen aus BEAUT_{if}UL einen besonders hohen Nutzen von Ivabradin. Aber gerade das Gegenteil war der Fall: Der primäre Endpunkt trat hier unter Ivabradin signifikant häufiger auf. Von den 12 049 Patienten mit Angina pectoris \geq Grad II erlitten 7,6% der Ivabradin- vs. 6,5% der Kontrollpatienten den primären Endpunkt ($p=0,02$; HR 1,18; 95%-KI 1,03–1,35).

Eine Verbesserung der Angina-Symptomatik war dagegen unter Ivabradin mit 24% signifikant öfter zu beobachten als unter Placebo mit 18,8% ($p=0,01$).

Bradykardien als Ursache?

Erwartungsgemäß waren unter Ivabradin symptomatische sowie asymptotische Bradykardien häufiger (7,9 vs. 1,2%; 11 vs. 1,3%). Diese Steigerung der Bradykardien, bedingt durch die niedrige Zielherzfrequenz und die hohe Start- und Titrationsdosis, könnten nach Meinung der Studienautoren die kardiovaskulären Ereignisse unter Ivabradin ungünstig beeinflusst haben. Insgesamt seien diese Ereignisse in beiden Gruppen selten gewesen, was das Erreichen eines Vorteils für Ivabradin zusätzlich erschwert haben könnte.

Grundsätzlich schließen die Autoren aber nicht aus, dass die Herzfrequenzkontrolle zwar bei Herzinsuffizienz das Outcome verbessert, aber vielleicht doch nicht bei stabiler KHK: Auch für Betablocker gebe es in dieser Hinsicht keine aktuelle Evidenz.

Literatur

Fox K, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *New Engl J Med* 2014;371:1091–9.

Simone Reisdorf,
Erfurt



Kommentar

Das Fazit dieser Studie auf einen kurzen Nenner gebracht lautet: KHK-Patienten ohne Herzinsuffizienz profitie-

ren prognostisch nicht von Ivabradin. Bei solchen Patienten ist die Gabe von Ivabradin ein ausschließlich symptomatisch wirksames Therapieprinzip. Überraschend, um nicht zu sagen irritierend sind allerdings die Daten bei Patienten mit Angina pectoris. Bei

diesen Patienten wurde durch Ivabradin die Prognose sogar verschlechtert. Über die möglichen Ursachen wird viel spekuliert. Dass es nur die symptomatischen Bradykardien sind, die die Prognose ungünstig beeinflusst haben könnten, ist eher unwahrscheinlich.

Es ist deshalb nachvollziehbar, dass die EMA (European medicines agency) eine erneute Sicherheitsüberprüfung von Ivabradin veranlasst hat.

Dr. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Depressionen während der Schwangerschaft

Erhöht die Einnahme von Antidepressiva das Risiko für Herzfehler?

Antidepressiva, beispielsweise die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), scheinen kein teratogenes Potenzial bezüglich der Entwicklung von Herzfehlern zu haben. Dies zeigt eine retrospektive Datenbankanalyse, in der auf teratogene Risikofaktoren der Mütter adjustiert wurde. Zu diesen Risikofaktoren gehören Alkohol- und Drogenabusus, schlechte Ernährung, Hypertonie oder Diabetes – Faktoren, die häufig mit einer Depression vergesellschaftet auftreten.

Bis zu 15% aller Schwangeren klagen über Depressionen. Sie erhalten zunehmend häufig selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), obwohl immer noch nicht klar ist, ob diese tatsächlich frei von teratogenen Eigenschaften sind. Insbesondere die frühe pränatale Einnahme von Paroxetin wird mit einem erhöhten Risiko kongenitaler Missbildungen des Herzens, vor allem mit Verengung der rechtsseitigen Ausflussbahn, assoziiert, die Einnahme von Sertralin mit Septumdefekten. Doch trotz einiger Studien, die diesen Verdacht erhärten, ist nicht klar, ob es sich tatsächlich um einen kausalen Effekt handelt oder einen systematischen Bias, bedingt durch die Depression selbst oder häufig zu findende Begleitumstände. Eine datenbasierte Kohortenstudie griff das Thema erneut auf.

Methodik

Die Daten der Studienkohorte entstammen der Datenbank Medicaid Analytic eXtract, die gesundheitsbezogene Angaben aus 46 US-Staten und Washington D.C. enthält und im Bedarfsfall Zugang zu benötigten Krankenakten ermöglicht. Der analysierte Datensatz umfasste 949504 überwiegend jüngere Schwangere im Zeitraum von 2000 bis 2007, deren Diagnosen und Verordnungen mindestens drei Monate vor der Konzeption, während der gesamten Schwangerschaft und bis mindestens einen Monat nach der Geburt dokumentiert wurden. Das Risiko für kardiale Defekte der Babys von Frauen

mit einer Antidepressiva-Einnahme im ersten Trimenon wurde mit den Risiken von Neugeborenen ohne Antidepressiva-Exposition in der Frühschwangerschaft verglichen. Ausgeschlossen wurden Frauen, die im ersten Trimenon Medikamente mit nachgewiesenem teratogenem Potenzial einnahmen.

Ergebnisse

Insgesamt 64389 Frauen (6,8%) nahmen im ersten Trimenon Antidepressiva, am häufigsten SSRI, ein. Einen kongenitalen kardialen Defekt hatten 6403 Babys ohne Antidepressiva-Exposition während der Schwangerschaft, entsprechend 72,3/10000 Neugeborenen, gegenüber 580 Babys, die während ihrer frühen intrauterinen Entwicklung Antidepressiva ausgesetzt waren (90,1/10000 Neugeborenen). Die zunächst deutlichen Assoziationen zwischen Antidepressiva-Einnahme und kardialen Missbildungen in der Rohanalyse verschwanden allerdings mit zunehmender Adjustierung auf Störfaktoren wie soziodemographische Charakteristika und vermutete Risikofaktoren für kardiale Missbildungen wie chronische Erkrankungen der Mutter (Hypertonie, Diabetes mellitus, Epilepsie und Nierenerkrankungen) sowie der Einnahme von weiteren potenziell teratogenen Medikamenten wie Antikonvulsiva oder antipsychotisch, anxiolytisch oder schlafinduzierend wirksamen Arzneimitteln.

Die relativen Risiken für einen kardialen Defekt unter SSRI-Therapie betru-

gen in der nicht-adjustierten Analyse 1,25 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,13–1,38), in der auf Schwangere mit der Diagnose Depression eingegrenzten Analyse 1,12 (95%-KI 1,00–1,26) und in der vollständig adjustierten Analyse 1,06 (95%-KI 0,93–1,22). Die Berechnungen ergaben keinen Hinweis auf eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Paroxetin und einer rechtsventrikulären Obstruktion (relatives Risiko 1,07; 95%-KI 0,59–1,93) oder zwischen der Einnahme von Sertralin und einem Kammerscheidewanddefekt (relatives Risiko 1,04; 95%-KI 0,76–1,41).

Diskussion

Eine große populationsbasierte Kohortenstudie aus den USA ergab nach Adjustierung auf potenzielle Störrisiken keine Hinweise auf einen Anstieg von kardialen Missbildungen durch Antidepressiva-Einnahme im ersten Trimenon verglichen mit Frauen ohne Antidepressiva-Einnahme. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu früheren Studien, die einen potenziellen Einfluss von Paroxetin und Sertralin auf die Ausbildung kardialer Missbildungen bei Neugeborenen hingewiesen hatten. In diesen Studien wurden allerdings Störfaktoren wie andere psychiatrische Erkrankungen und Bedingungen, die das Risiko für kardiale Deformationen fördern, nicht adjustiert. So ist bekannt, dass Rauchen, Alkohol- und Drogenabusus, schlechte Ernährung, Übergewicht, Hypertonie und Diabetes häufiger bei Frauen mit Depressionen zu beobachten sind als bei Frauen ohne Depressionen. Das erklärt den Effekt dieser Analyse, dass mit zunehmender Adjustierung auf diese Risikofaktoren ein potenzieller teratogener Effekt der verdächtigten Antidepressiva verschwindet.

Quelle

Huybrechts KF, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;370:2397–407.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nintedanib bei NSCLC

EMA erteilt Zulassung für Zweitlinientherapie

Seit November 2014 ist Nintedanib zur Behandlung des NSCLC (non small cell lung cancer) bei Patienten mit Adenokarzinom zugelassen. Die Markteinführung ist im Januar 2015 erfolgt. Die Entscheidung der EMA (European medicines agency) basiert auf den Ergebnissen der Lume-Lung-1-Studie, in der sich eine moderate Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gezeigt hatte. Über das Profil von Nintedanib wurde auf einer Pressekonferenz von Boehringer Ingelheim im Dezember 2014 in Wien referiert.

Mit einem Kommentar von Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

85% der Patienten mit Lungenkrebs leiden an einem NSCLC (non small cell lung cancer), davon gehen 40% auf ein Adenokarzinom zurück. Die Symptome sind besonders in den frühen Stadien eher unspezifisch: Husten, Schmerzen, Fatigue. Eine Atemnot lässt sich oft erst in späten Phasen feststellen. Daher werden etwa zwei Drittel der Patienten auch erst mit einer weit fortgeschrittenen Erkrankung diagnostiziert. Bei Versagen der First-Line-Therapie stehen Docetaxel (z.B. Taxotere®), Pemetrexed (Alimta®) oder Erlotinib (Tarceva®) zur Verfügung.

Es stand in der AMT

Nintedanib bei Lungenkrebs – Ein genauer Blick auf die Zweitlinientherapie. Arzneimitteltherapie 2014;32:303–4.

Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom – Patienten mit ungünstiger Prognose profitieren ganz besonders von Nintedanib. Arzneimitteltherapie 2014;32:144–5.

Idiopathische Lungenfibrose – Nintedanib verlangsamt die Progression. Arzneimitteltherapie 2013;31:67–8.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Nintedanib

Bei dem Arzneistoff handelt es sich um einen Inhibitor der Kinasen VEGFR 1–3, PDGFR α/β und FGFR 1–3. Durch Hemmung dieser Enzyme kann die Angiogenese zum Tumor reduziert werden (Abb. 1). Nintedanib (Vargatef®) ist seit November zugelassen in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem, metastasierendem oder lokal rezidivierendem NSCLC nach Erstlinienchemotherapie. Bei dem Tumor muss es sich zudem um eine Adenokarzinom handeln. In der zulassungsrelevanten Studie Lume-Lung 1 konnte versus Docetaxel eine Verlängerung des PFS (progression-free survival) von median 2,7 auf 3,4 Monate erreicht werden (Hazard-Ratio [HR] 0,79, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,68–0,92; $p=0,0019$) (Kasten). Das Gesamtüberleben konnte, über alle Patienten hinweg betrachtet, nicht signifikant verlängert werden. Allerdings zeigte sich eine signifikante Verbesserung um 2,3 Monate in der präspezifizierten Subgruppe der Patienten mit Adenokarzinom. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder höher, die in der Gruppe mit Nintedanib häufiger auftraten als in der Docetaxel-Monotherapie, waren Diarrhö und eine reversible Erhöhung von Leberenzymen.

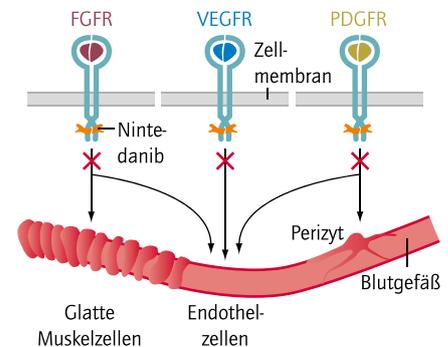


Abb. 1. Nintedanib: Hemmung der Tyrosinkinasedomäne der Rezeptoren VEGFR 1–3, PDGFR α/β und FGFR 1–3 unterdrückt die Tumorangiogenese [mod. nach 1]

FGFR: fibroblast growth factor receptor; PDGFR: platelet-derived growth factor receptor; VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

Zukunft des Arzneistoffs

Nintedanib wird auch in zahlreichen anderen Indikationen untersucht: Tumoren der Eierstöcke, Nieren und Leber oder mit kolorektaler Lokalisation. Das Mesotheliom gehört ebenfalls zum potenziellen Anwendungsgebiet des Arzneistoffs.

Boehringer Ingelheim hat zudem im Januar die Zulassung für Nintedanib (Ofev®) zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (Kasten) erhalten.

Kommentar

In der Studie Lume-Lung 1 zeigte sich eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens für Patienten mit Adenokarzinom bei vergleichbarer Lebensqualität wie unter Docetaxel allein. Die Optionen nach Progress eines NSCLC sind beschränkt und Nintedanib erweitert diese. Nun stellt sich die Frage, wie viel 2,3 Monate kosten dürfen. Der „schwarze Peter“ bei der Beantwortung dieser Frage liegt nun erst einmal beim G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) beziehungsweise dem IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Boehringer Ingelheim möchte nach eigenen Aussagen eine breite Verfügbarkeit und nicht den höchsten Preis erreichen.

Um genauer identifizieren zu können, welchen Patienten Nintedanib wirklich hilft, wären vielleicht eine genetische Analyse von Tumorsubgruppen und die spezifische Zulassung angezeigt. Die Zielgruppe würde voraussichtlich deutlich kleiner ausfallen, der Effekt aber auch potenziell höher.

Quelle

Prof. Dr. Eric Haaksma, Dr. Anders Mellemaard Copenhagen/Denmark, Stefania Vallone, Italien, Jörg Barth, Dr. David Heigener, Grosshansdorf, Dr. Jan-Michael Peters, Wien, Dr. Frank Hülberg, Pressekonzferenz „Nintedanib-Zulassung & (Grundlagen-)Forschungskooperation mit IMP“, Wien, 11. Dezember 2014, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. Hilberg F, et al. BIBF1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good anti-tumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68:477–82

Dr. Stefan Fischer,
Stuttgart

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Neue Therapieoption mit Idelalisib

Im September 2014 wurde Idelalisib, der erste Phosphoinositid-3-Kinase-delta(PI3K δ)-Inhibitor, für die Therapie indolenter B-Zell-Lymphome in Europa zugelassen. Eingesetzt werden kann die Substanz als Monotherapie bei Patienten mit einem doppel-refraktärem, rezidivierendem follikulärem Lymphom (FL) und in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die entweder mindestens schon eine Vortherapie hatten oder die für eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie ungeeignet sind. Auf einem Pressegespräch des Unternehmens Gilead stellten Experten die zulassungsrelevanten Studien vor und diskutierten den Stellenwert von Idelalisib für die Praxis.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome (iNHL) sind langsam voranschreitende B-Zell-Neoplasien, die mit den herkömmlichen Therapien selten heilbar sind und in der Regel rezidivieren. Initial wird bei einem FL und einer CLL eine Chemoimmuntherapie eingesetzt, bei jedem erneuten Rezidiv schränken sich die Therapiemöglichkeiten jedoch weiter ein, weil Toxizitäten, fortgeschrittenes Alter oder Resistenzentwicklung die Optionen begrenzen. Sowohl für Patienten mit einem refraktären iNHL gegenüber Rituximab und Alkylanzien (doppel-refraktär) als auch für CLL-Patienten, die aufgrund einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation für die sonst übliche Erstlinien-Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Der oral einzunehmende Phosphoinositid-3-Kinase-delta(PI3K δ)-Inhibitor Idelalisib (Zydelig®) setzt mit einem völlig neuen Wirkprinzip an: Er hemmt zielgerichtet eine der entscheidenden Kinasen des bei B-Zell-Lymphomen hyperaktiven B-Zell-Rezeptor(BCR)-Signalwegs, die delta-Isoform der PI3K. Diese ist in lymphatischen Zellen hoch exprimiert und nimmt eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der CLL

und anderen indolenten NHL ein. Die Hemmung dieser Tyrosinkinase verringert die Proliferation von B-Zellen und führt zu deren Apoptose.

Mit Idelalisib ist eine Chemotherapie-freie Behandlung insbesondere von älteren, weniger fitten vorbehandelten Patienten möglich, aber auch von jüngeren Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie aufgrund der CLL-Genetik nicht geeignet sind.

Doppel-refraktäres FL: Monotherapie mit Idelalisib

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie 101–109 zur Monotherapie des doppel-refraktären FL wurden insgesamt 125 Patienten im Rezidiv mit zweimal täglich 150 mg Idelalisib bis zum Progress behandelt [1].

Insgesamt 72 Patienten hatten ein FL, 28 ein kleines lymphozytisches Lymphom (SLL), zwölf ein Mantel-Zell-Lymphom (MZL) und 25 seltene verwandte B-Zell-Lymphome. Die Patienten hatten bereits im Median vier (Bereich 2–12) Vortherapien und die Zeit seit der letzten Therapie betrug im Median 3,9 Monate.

Insgesamt 90% aller Patienten und 86% der FL-Patienten sprachen mit einer Verbesserung der Lymphadenopathie an, davon 57% bzw. 55% mit einer mindestens 50%igen Abnahme der Lymphknotenschwellung (Abb. 1). Die mediane Dauer bis zum Ansprechen betrug jeweils 1,9 Monate, die mediane Dauer des Ansprechens 12,5 Monate in der Gesamtgruppe und 7,4 Monate in der FL-Gruppe und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 11 bzw. 8,5 Mo-

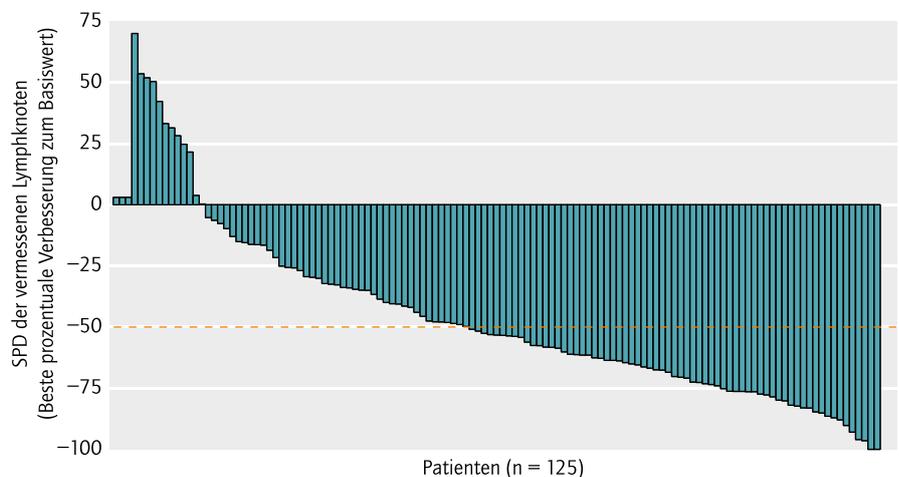
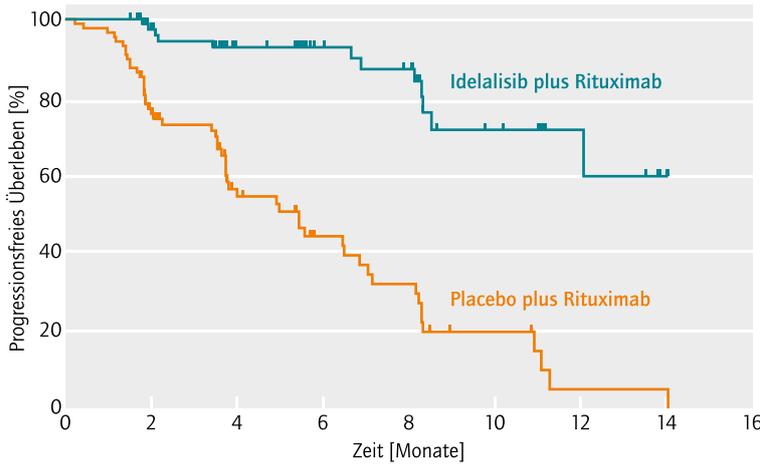


Abb. 1. Verbesserung der Lymphadenopathie bei vorbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom unter Idelalisib [mod. nach 1]; SPD: Sums of the products of the perpendicular dimensions (Von den vermessenen Lymphknoten wird das Produkt aus Länge und längster Orthogonale dazu gebildet. Die Summe aus allen vermessenen Lymphknoten ergibt das SPD)



| Patienten unter Risiko | | | | | | | | | |
|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| Idelalisib | 110 (0) | 69 (2) | 44 (5) | 34 (5) | 30 (7) | 14 (11) | 6 (11) | 2 (12) | 0 (12) |
| Placebo | 110 (0) | 62 (20) | 30 (33) | 18 (39) | 13 (44) | 6 (49) | 1 (52) | 1 (52) | 0 (53) |

Abb. 2. Vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL) – das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) wurde unter Idelalisib plus Rituximab auch nach 14 Monaten Beobachtungszeit noch nicht erreicht [mod. nach 2]

nate. Nach 12 Monaten hatten 80% aller Patienten und 88,8% der FL-Patienten überlebt, das mediane Gesamtüberleben nach 23 Monaten Beobachtungszeit betrug 20,3 Monate für alle Patienten, in der Gruppe der FL-Patienten wurde es noch nicht erreicht.

Die häufigsten unerwünschte Ereignisse in der Gesamtgruppe waren Pyrexie (28%; Schweregrad ≥ 3 : 2%), Pneumonie (11%; Grad ≥ 3 : 7%) und Neutropenie (56%, Grad ≥ 3 : 27%). Spezifische Nebenwirkungen der Substanz sind wahrscheinlich Diarrhö (43%, Grad ≥ 3 : 13%) und Kolitis (Grad ≥ 3 : 4%), die im Median nach sechs Monaten auftraten, sowie eine Erhöhung der Aminotransferasen (47%; Grad ≥ 3 : 13%), die mit einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie handhabbar war.

Vorbehandelte CLL: Idelalisib plus Rituximab

Basis der Zulassung für die CLL war die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 116, in der 220 vorbehandelte Patienten mit einem CLL-Rezidiv, die keine weitere Chemotherapie erhalten konnten, für sechs Monate Rituximab plus zweimal täglich 150 mg Idelalisib oder Placebo erhielten, gefolgt von Idelalisib oder Placebo allein bis zum Progress [2]. Die Patienten waren mit im Median drei (Bereich 1–12) Therapien vorbehandelt, drei Viertel hatten bereits eine Anämie, ein Drittel eine Neutropenie und zwei Drittel eine Thrombozytopenie entwi-

ckelt. Bei rund 44% der Patienten lag eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vor und rund 40% hatten bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 60 ml/min).

Die Studie wurde wegen der guten Wirksamkeit der Kombination vorzeitig abgebrochen: Das mediane PFS (primärer Endpunkt) betrug in der Placebo-Gruppe 5,5 Monate, in der Idelalisib-Gruppe wurde das mediane PFS nicht erreicht (Hazard-Ratio [HR] 0,15; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,08–0,28; $p < 0,001$) (Abb. 2).

Radioiodresistentes Schilddrüsenkarzinom

Lenvatinib vielversprechend

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib verlängerte bei Patienten mit 131 Iod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu Placebo das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um 14,7 Monate. Dies zeigten die beim ASCO Annual Meeting 2014 präsentierten Ergebnisse der Phase-III-Studie SELECT (Study of [E7080] lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid).

Nur 10% der Patienten mit progressivem Radioiod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC) leben noch zehn Jahre nach Entdeckung der Metastasen. Die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten sind derzeit begrenzt. Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib waren im Jahr 2013 auf dem ASCO gute Ergebnisse berichtet worden (Arznei-

Eine Neutropenie trat unter Idelalisib etwas häufiger auf (alle Schweregrade 55% vs. 49%; Grad ≥ 3 : 34% vs. 22%), ebenso eine Erhöhung der Leberenzyme ALT und AST (alle Schweregrade 35% vs. 19%; Grad ≥ 3 : 5% vs. 1%).

Fazit

Idelalisib stellt eine neue Option für Patienten mit follikulärem Lymphom oder CLL dar, für die andere Therapien nicht infrage kommen oder bereits ausgeschöpft sind. Das Sicherheitsprofil ist akzeptabel.

Quelle

Prof. Dr. med. Mathias Rummel, Gießen, Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer, Ulm, Priv.-Doz. Dr. med. Barbara Eichhorst, Köln; Pressegespräch „Idelalisib – Aufbruchsstimmung in der iNHL-Therapie“, veranstaltet von Gilead im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Hamburg, 12. Oktober 2014.

Literatur

- Gopal AK, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008–18.
- Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

mitteltherapie 2013;31:279). Die EU-Kommission hat Sorafenib (Nexavar[®]) im Mai 2014 für die Behandlung von Patienten mit RR-DTC zugelassen.

Neuer Multikinase-Hemmer Lenvatinib

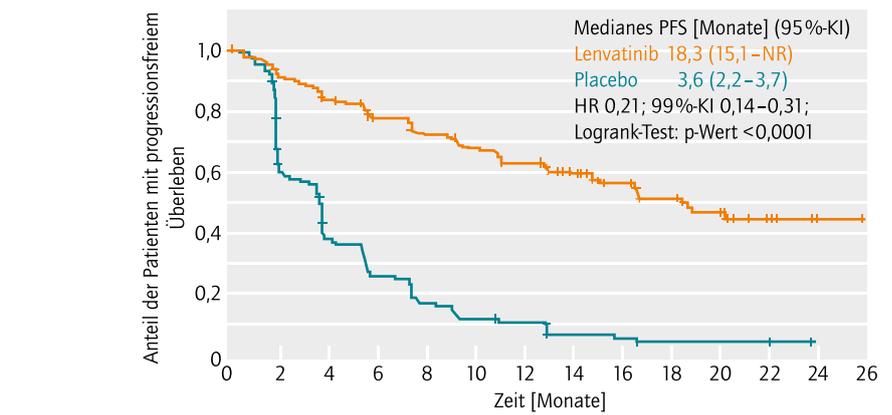
Lenvatinib ist ein oraler Multikinase-Hemmer, der VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR α , RET und KIT hemmt. In einer

Phase-II-Studie hatte er sich als wirksam bei RR-DTC-Patienten erwiesen. Daher wurden nun in der von Eisai unterstützten Phase-III-Studie SELECT Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lenvatinib im Vergleich zu Placebo untersucht. In die Studie wurden 392 Patienten mit RR-DTC aufgenommen, die bisher schon eine gezielte Therapie erhalten haben konnten. Sie wurden 2:1 randomisiert mit Lenvatinib (n=261) in einer Dosierung von 24 mg täglich oral oder Placebo (n=131) bis zur Krankheitsprogression behandelt. Patienten der Placebo-Gruppe konnten bei Progression offen mit Lenvatinib weiter behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten die Ansprechraten, das Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit. In der Lenvatinib-Gruppe wurden die Patienten im Median über 13,8 Monate behandelt, in der Placebo-Gruppe über 3,9 Monate. Die Dosisintensität betrug im Median 16,8 mg Lenvatinib/Tag.

PFS um 14,7 Monate verlängert

Lenvatinib verlängerte das mediane PFS signifikant von 3,6 auf 18,3 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,21, 99%-Konfidenzintervall [KI] 0,14–0,31, $p < 0,0001$) (Abb. 1). Der Effekt war bereits nach zwei Monaten Behandlung sichtbar. Auch in der Subgruppe der Patienten,



| Patienten unter Risiko [n] | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| Lenvatinib | 261 | 225 | 198 | 176 | 159 | 148 | 136 | 92 | 66 | 44 | 24 | 11 | 3 | 0 |
| Placebo | 131 | 71 | 43 | 29 | 19 | 13 | 11 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |

Abb. 1. Primärer Endpunkt PFS (progressionsfreies Überleben) der SELECT-Studie bei Patienten mit Radioiod-resistentem Schilddrüsenkarzinom [nach Schlumberger].

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht

die bereits zuvor eine gezielte Therapie erhalten hatten, verlängerte Lenvatinib das PFS von 3,6 auf 15,1 Monate signifikant. Die Wirksamkeit des Multikinase-Hemmers war auch in allen anderen Subgruppen zu sehen. Die objektive Ansprechraten lag bei 65% (Placebo 2%), vier Patienten (2%) erreichten mit Lenvatinib ein komplettes Ansprechen. Die Daten zum medianen Gesamtüberleben sind derzeit noch nicht reif.

Unerwünschte Wirkungen häufig

Unerwünschte Wirkungen unter Lenvatinib waren häufig, vor allem

Hypertonie, Durchfall, verminderter Appetit, Körpergewichtsabnahme und Übelkeit. Wegen der unerwünschten Wirkungen waren bei 78,5% der Lenvatinib-Patienten Dosisreduktionen erforderlich.

Quelle

Schlumberger M, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). ASCO Annual Meeting, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2014 Abstract #LBA6008, <http://meetinglibrary.asco.org/content/132694-144>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Rezidiertes Ovarialkarzinom

Längeres progressionsfreies Überleben mit Olaparib plus Cediranib

Die Kombinationstherapie mit zwei gezielt wirkenden Substanzen – dem PARP-Inhibitor Olaparib (Lynparza®) und dem VEGF-Hemmer Cediranib – verlängerte das progressionsfreie Überleben von Frauen mit platinsensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom signifikant im Vergleich zur Monotherapie mit Olaparib, so das Ergebnis einer beim ASCO Annual Meeting 2014 und im Oktober 2014 in Lancet Oncology publizierten Phase-II-Studie mit 90 Patienten.

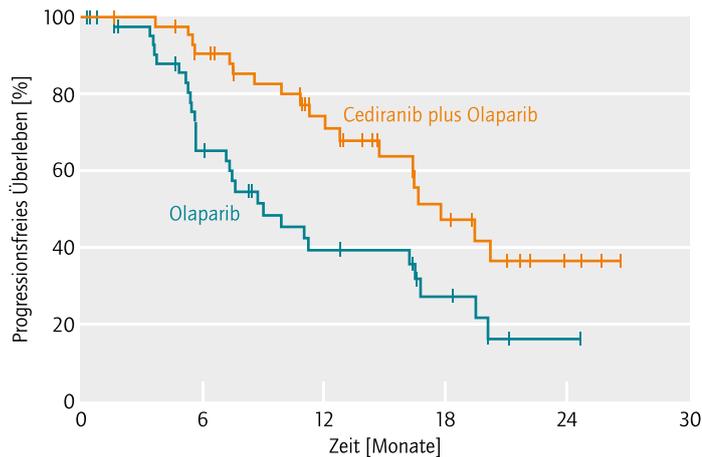
Cediranib ist ein oral applizierbarer Tyrosinkinase-Inhibitor, der als Angiogenesehemmer VEGFR-1, -2 und -3 blockiert. Seine wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind Fatigue, Durchfall und Hypertonie.

In einer Phase-II-Studie bei Frauen mit rezidiertem Ovarialkarzinom wur-

den eine Ansprechraten von 17% und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,2 Monaten erreicht. Olaparib ist ein oral applizierbarer PARP-Hemmer, der im Dezember 2014 von der EU und der FDA für die Erhaltungstherapie von Frauen zugelassen wurde, die unter einem Platin-sensiti-

ven Rezidiv (PSR) eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch), high grade serösen, epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms leiden und auf eine Platinbasierte Chemotherapie vollständig oder teilweise ansprechen.

PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerasen) sind DNA-Reparaturenzyme. Werden sie gehemmt, können Brüche in einsträngiger DNA nur noch durch eine homologe Rekombination repariert werden. Deshalb können Krebszellen, bei denen die homologe Rekombination häufig defekt ist, mit PARP-Hemmern abgetötet werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Olaparib sind Fatigue, Myelosuppression und Übelkeit. In Phase-II-Studien wurde mit Olaparib ein medianes PFS von sieben bis neun Monaten erreicht.



| Patienten unter Risiko [n] | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Olaparib | 46 | 27 | 13 | 6 | 1 | 0 |
| Cediranib plus Olaparib | 44 | 38 | 24 | 11 | 1 | 0 |

Abb. 1. Cediranib/Olaparib verlängerte bei Frauen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom das progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zu Olaparib allein [nach Liu]

Olaparib und Cediranib in Kombination

In vitro konnte gezeigt werden, dass die Substanzen in Kombination synergistisch wirken. In einer von den National Institutes of Health finanzierten randomisierten offenen Phase-II-Studie wurde daher die Wirkung von Cediranib (30 mg/Tag) plus Olaparib (200 mg/2-mal/Tag) versus Olaparib allein (400 mg 2-mal/Tag) auf das progressionsfreie Überleben bei 90 Frauen mit rezidiviertem, Platinempfindlichen Ovarialkarzinom verglichen. Sekundäre Endpunkte waren Ansprechrate und Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Cediranib/Olaparib verlängerte das PFS signifikant auf 17,7 Monate im Vergleich zu 9 Monaten unter Olaparib allein (Hazard-Ratio [HR] 0,42; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,23–0,76, p=0,005) (Abb 1).

Die Gesamtansprechrate lag mit 79,6% im Kombinationsarm ebenfalls signifikant höher als im Monotherapiearm mit 47,8% (p=0,002). Bei fünf Patienten

im Kombinationsarm und bei zwei Frauen im Monotherapiearm wurde eine komplette Remission erreicht. Unter der Kombinationstherapie traten vermehrt unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 auf, vor allem Hypertonie, Durchfall und Fatigue. Durch symptomatische Therapie und Dosisreduktion waren sie in der Regel behandelbar.

Weil in früheren Studien gezeigt wurde, dass PARP-Hemmer vor allem bei Frauen mit BRCA-Mutationen im Tumor wirken, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, die ergab, dass die Kombination auch bei Frauen ohne BRCA-Mutationen wirksam ist. Weitere Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und um die Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zur Standardtherapie zu untersuchen.

Quellen
Liu, J et al. A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. ASCO Annual Meeting, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2014, Abstract LBA5500, http://abstracts.asco.org/144/AbstView_144_130933.html.
Liu F, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2014;15:1207–14.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Interleukin-17-Rezeptor-Antagonist

Brodalumab – neue Therapieoption bei Psoriasis

Antikörper, die den Interleukin-17-Signalweg beeinflussen, können Anzahl und Größe der Hautläsionen bei einer Psoriasis verkleinern. Der Anti-Interleukin-17-Rezeptor-Antikörper Brodalumab wurde im Oktober des vergangenen Jahres auf der 23. Jahrestagung der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) in Amsterdam vorgestellt. Brodalumab wird gemeinsam von Amgen und AstraZeneca entwickelt.

Die Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung. Sie entsteht durch ein beschleunigtes Wachstum der Keratinozyten und ist durch dicke und großflächige Hautläsionen gekennzeichnet, die Plaques.

In Deutschland sind 2 bis 3% der Bevölkerung betroffen. Weltweit sind 125 Millionen Menschen erkrankt.

Mehr als ein Drittel davon leidet an der mittelschweren bis schweren Form.

Beschleunigtes Wachstum der Keratinozyten

Zum Ausbruch der Erkrankung tragen eine erbliche Disposition und autoimmune Reaktionen bei. Psoriatische

Hautläsionen entstehen, wenn Reparaturmechanismen der Haut außer Kontrolle geraten. Ein Grund dafür könnte sein, dass sich autoimmune T-Zellen gegen ein – derzeit noch unbekanntes – Antigen der Keratinozyten in der Epidermis richten. Die Folge ist eine überbordende Abwehrreaktion, bei der massenhaft T-Lymphozyten in die Haut einwandern, um den vermeintlichen Fremdstoff zu bekämpfen und die Wundheilung anzustoßen. Dabei lösen sie eine Entzündungsreaktion aus.

Die überschießende Immunreaktion wird von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen und Zytokine gesteuert, die in einem komplizierten Netzwerk miteinander verbunden sind. Die T-Zellen setzen proentzündliche Zytokine frei, unter anderem den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und die Interleukine (IL) 12, 17 und 23.

In der Folge werden die Keratinozyten zu übermäßigem Wachstum angeregt. Sie teilen sich etwa achtmal schneller als in gesunder Haut und wandern als nicht vollständig ausgereifte Zellen in die Epidermis. Dadurch werden auf der Haut rötliche und juckende Herde sichtbar: Plaques, die mit abschilfernden silbrig-weißen Schuppen bedeckt sind. Am häufigsten entstehen diese Plaques an Ellbogen und Knie. Die mit ungefähr 80% häufigste klinische Form der Erkrankung ist die Psoriasis vulgaris, die auch als Psoriasis vom Plaque-Typ bezeichnet wird. Bei etwa 20 bis 30% der Betroffenen breitet sich die Erkrankung auch auf die Gelenke aus, und sie entwickeln eine Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). Meistens sind die kleinen Gelenke von Finger und Zehen betroffen, aber auch die Kniegelenke können sich entzünden.

Interleukin 17 im Fokus

In leichteren Fällen können eine gute Hautpflege und der Einsatz verschiedener Topika, unter anderem mit Glucocorticoiden, ausreichend sein. Wenn die topische Behandlung nicht zufriedenstellend anschlägt, werden Fumarsäureester, Retinoide und Immunsuppressiva systemisch eingesetzt. Für die Behandlung schwerer Psoriasisformen, bei denen andere Therapien nicht wirken, nicht vertragen werden oder nicht eingesetzt werden können, wurden bereits mehrere monoklonale Antikörper entwickelt, die mit anderen Wirkstoffen

oder auch mit Externa kombiniert werden können.

Dazu gehört Adalimumab, das sich gegen den Tumornekrosefaktor alpha richtet. TNF- α steht am Beginn der Entzündungsreaktion. Er aktiviert dendritische Zellen und fördert die Ausschüttung der Interleukine 12 und 23. Ustekinumab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Psoriasis. Er bindet an die Interleukine 12 und 23, die wiederum die Bildung des inflammatorisch wirksamen Interleukin 17 durch die Th-17-Zellen des Immunsystems anstoßen.

Interleukin 17 ist an der Vermittlung des Entzündungsgeschehens und damit an der Entstehung diverser chronisch-entzündlicher Erkrankungen beteiligt. Dazu gehören rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und Psoriasis. Unter anderem aktiviert Interleukin 17 die Keratinozyten, die den IL-17-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren, und scheint damit bei der Pathophysiologie der Psoriasis eine zentrale Rolle zu spielen. Zudem ist bei Patienten mit Psoriasis eine erhöhte Anzahl zirkulierender Th17-Zellen im Blut nachweisbar, auch ist die Menge an Interleukin 17 in psoriatischen Läsionen stark erhöht. Interleukin 17 wurde Mitte der 90er-Jahre entdeckt. Im Jahr 1995 konnte das Unternehmen Immunex, das mittlerweile zu Amgen gehört, den Rezeptor für Interleukin 17 identifizieren und klonen.

Brodalumab bei Psoriasis

Brodalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Rezeptor für Interleukin 17 bindet und ihn blockiert. So verhindert der Antikörper die Bindung mehrerer verschiedener Interleukin-17-Liganden (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F und IL-17E/IL-25), die nachfolgende Signalweiterleitung und damit die Ausschüttung von entzündungsfördernden Botenstoffen (Abb. 1).

Die Wirksamkeit von Brodalumab wird derzeit in klinischen Studien bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (Phase III) sowie Asthma bronchiale (Phase II) untersucht. Zur Behandlung der mittelschweren und schweren Plaque-Psoriasis wird Brodalumab

zurzeit in den drei Phase-III-Studien AMAGINE-1 bis -3 geprüft:

- In AMAGINE-1 werden Wirksamkeit und Verträglichkeit von 140 oder 210 mg Brodalumab s.c. bei 661 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis versus Placebo getestet.
- In AMAGINE-2 und -3 wird Brodalumab als Induktions- und Erhaltungstherapie versus Ustekinumab und Placebo untersucht.

Neben Brodalumab befindet sich Ixekizumab (Eli Lilly) zur Behandlung der Psoriasis in der klinischen Entwicklung. Secukinumab (Cosentyx®, Novartis) hat bereits die Zulassungsempfehlung zur Behandlung der moderaten bis schweren Plaque-Psoriasis vom CHMP erhalten.

Beide Wirkstoffe binden – im Gegensatz zu Brodalumab – an Interleukin 17 und nicht an dessen Rezeptor.

AMAGINE-1: deutliche Verbesserungen mit Brodalumab

In AMAGINE-1 wurden 661 Patienten mit Plaque-Psoriasis randomisiert auf drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 verteilt. 46% von ihnen waren bereits mit einem Biologikum vorbehandelt. Die Studienteilnehmer erhielten zwölf Wochen lang alle zwei Wochen entweder 140 oder 210 mg Brodalumab oder Placebo als subkutane Injektion.

Studienergebnisse

Nach zwölf Wochen erzielten 83,3% der Patienten, die 210 mg Brodalumab erhielten, und 60,3% der Patienten unter 140 mg eine Verbesserung um mindestens 75% nach PASI (Psoriasis area severity index; Schweregrad, einbezogen werden Ausdehnung, Rötung, Dicke der Plaques und Schuppung), in der Placebo-Gruppe waren dies nur 2,7%. Einen PASI-Wert von 90 (90%ige Verbesserung) erreichten in der 210-mg-Gruppe 70,3% und in der 140-mg-Gruppe 42,5% der Patienten (Placebo 0,9%), einen PASI von 100 erreichten 41,9 und 23,3% der Patienten (Placebo 0,5%).

Patienten, deren Haut nach zwölf Wochen im Hinblick auf Erythem, Schuppung und Hautdicke vollständig oder fast vollständig erscheinungsfrei war (static physician global assessment, sPGA 0 oder 1 von sieben möglichen

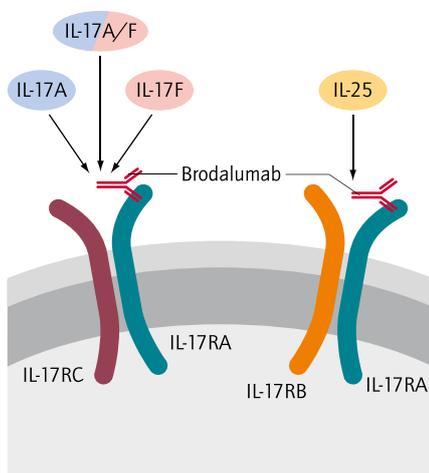


Abb. 1. Brodalumab blockiert die Bindungsstellen für Interleukin-17-Liganden [Amgen]
IL-17R: Interleukin-17-Rezeptor

Punkten), wurden erneut im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder weiter die aktuelle Dosis Brodalumab oder Placebo. Kam es unter dieser Therapie vermehrt zu Symptomen, wurden die Patienten wieder mit der anfänglichen Dosis behandelt. Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, und Patienten, die keinen sPGA von 0 bis 1 erreichten, wurden mit 210 mg Brodalumab weiter behandelt.

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (jeweils > 5%) unter der Therapie mit Brodalumab waren Nasopharyngitis, Entzündungen der oberen

Atemwege und Kopfschmerzen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 1,8% der Patienten aus der 210-mg-Gruppe und bei 2,7% aus der 140-mg-Gruppe auf, in der Placebo-Gruppe bei 1,4%.

Nach Angaben der Firma Amgen sollen demnächst auch die Ergebnisse der beiden Vergleichsstudien mit Ustekinumab (AMAGINE-2 und -3) veröffentlicht werden. Auch für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis werden weitere Studienergebnisse erwartet.

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit 168 Patienten mit Psoriasis-Arthritis über zwölf Wochen bewirkte Brodalumab bisher eine signifikante

Verbesserung der Ansprechrates (nach ACR, American college of rheumatology response criteria).

Quellen

Prof. Dr. Richard Langley Halifax/Canada, Prof. Dr. Georg Stingl, Wien/Österreich, Dr. April Armstrong, Denver/USA, Symposium „Clearing the Storm: Targeting the IL-17 Receptor and Cytokine Pathway in Plaque Psoriasis“, veranstaltet von Amgen im Rahmen der 23. Jahrestagung der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Amsterdam/Niederlande, 10. Oktober 2014.

Papp K, et al. Anti-interleukin-17 receptor antibody for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1181-9.

Mease PJ, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295-306.

Dr. Bettina Hellwig, Konstanz

Akutes Koronarsyndrom

Ticagrelor: ATLANTIC-Studie

Der Stellenwert der neuen Thrombozytenfunktionshemmer bei akutem Koronarsyndrom (ACS) war das zentrale Thema des AstraZeneca-Symposiums im Rahmen der letzten DGK-Herbsttagung in Düsseldorf.

Das akute Koronarsyndrom und im Besonderen der akute ST-Hebungsinfarkt (STEMI) sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Gerade beim STEMI reduziert eine rasche Reperfusion die Mortalität und ist entscheidend für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Adenosin-Diphosphat(ADP)-P2Y12-Rezeptorblocker verbessert die Prognose. Neben Clopidogrel stehen mit Ticagrelor (Brilique®) und Prasugrel (Efient®) zwei neue orale ADP-Antagonisten zur Verfügung, die in den jeweiligen Zulassungsstudien TRITON-TIMI-38 (Prasugrel) und PLATO (Ticagrelor) dem Clopidogrel überlegen waren.

Ticagrelor zeigt eine direkte, reversible und rasch einsetzende Wirkung am P2Y12-Rezeptor. Im Vergleich zu Clopidogrel ist die Variabilität des Wirkprofils wesentlich geringer, da eine Metabolisierung über das Cytochrom-P450(CYP)-System nicht notwendig ist.

ATLANTIC-Studie

Die ATLANTIC-Studie untersuchte den Effekt der frühen Gabe von Ti-

cagrelor. ATLANTIC ist eine 30-tägige, internationale, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie mit 1862 STEMI-Patienten. Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer prähospitalen Ticagrelor-Gabe im Vergleich zu einer intrahospitalen Initiierung bei STEMI-Patienten mit geplanter perkutaner Koronarintervention (PCI). Der Zeitunterschied der Initiierung zwischen den beiden Vergleichsarmen betrug im Schnitt 31 Minuten.

Die Ergebnisse von ATLANTIC zeigten keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede zwischen der prä- und intrahospitalen Gabe von Ticagrelor. Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus dem Anteil an Patienten, die keinen normalen Fluss im Infarktgefäß bei der initialen Angiographie zeigten, sowie dem Nichterreichen einer über 70%igen Rückbildung der ST-Streckenhebung vor PCI. In den Vergleichsarmen zeigten sich auch keine Unterschiede hinsichtlich des Blutungsrisikos. Auch im Zusammenhang mit dem kombinierten sekundären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, notwendige Revaskularisierung oder akute Stent-

thrombose) gab es keine signifikanten Unterschiede. Die prähospitalen Gabe von Ticagrelor zeigte nach 24 Stunden (0% vs. 0,8%; p=0,0078) sowie nach 30 Tagen (0,2% vs. 1,2%; p=0,023) eine signifikante Risikoreduktion bei Stentthrombosen nach einer PCI. Hierbei handelt es sich allerdings um ein extrem seltenes Ereignis.

In der ACCOAST-Studie mit Prasugrel wurde ebenfalls kein Vorteil eines Preloading beobachtet.

Diskussion

Diese Daten müssen in weiteren Studien geprüft werden, betonte der vortragende Professor Dr. Christian Hamm, Bad Nauheim.

Prof. Dr. Martin Möckel, Berlin, empfahl, Ticagrelor erst in der Klinik zu geben, schloss jedoch eine präklinische Gabe nicht grundsätzlich aus. Diese solle jedoch nur von erfahrenen Notärzten durchgeführt werden.

Neue Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung

Das Leitlinien-Komitee „Revaskularisierung des Myokards“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) haben am 29. August 2014 die aktualisierten Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung veröffentlicht. Die aktuellen Leitlinien bekräftigten im Wesentlichen die Aussagen der Version aus dem Jahr 2010. Entsprechend den Leitlinien muss die duale Thrombozytenfunktionshemmung nach akutem

Koronarsyndrom und der primären Therapie für mindestens 12 Monate bei fehlenden Kontraindikationen durchgeführt werden. Unter Abwägung des Blutungsrisikos sind neuere P2Y12-Rezeptorantagonisten (Ticagrelor, Prasugrel) beim ACS dem Clopidogrel vorzuziehen.

Quelle

Prof. Dr. med. Nikolaus Marx, Aachen, Prof. Dr. med. Holger Thiele, Lübeck, Prof. Dr. med. Chris-

tian Hamm, Bad Nauheim, Prof. Dr. med. Martin Möckel, Berlin, Prof. Dr. med. Tienush Rassaf, Düsseldorf; Symposium „ACS im Fokus – von der Akutversorgung bis zur Nachbehandlung“, veranstaltet von AstraZeneca im Rahmen der DGK-Herbsttagung, Düsseldorf, 10. Oktober 2014.

Claudia Borchard-Tuch, Zusmarshausen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und Dr.
Tanja Sauße; Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 33 vom 1.10. 2014

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 € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Afamelanotid** (Scenesse, Clinuvel) zur Prävention der Phototoxizität bei erythroetischer Protoporphyrurie (EPP) (siehe Notizen Nr. 12/2014)
- **Apremilast** (Otezla, Celgene) bei Psoriasisarthritis (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Dasabuvir** (Exviera, AbbVie) bei Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Eliglustat** (Cerdelga, Genzyme) bei Morbus Gaucher (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim) bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose
- **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir** (Viekirax, AbbVie) bei chronischer Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Secukinumab** (Cosentyx, Novartis) bei mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis (siehe Notizen Nr. 1-2/2015)
- **Tilmanocept** (Lymphoseek, Navidea Biopharmaceuticals) als Diagnostikum zur Erkennung von Wächterlymphknoten im Rahmen einer operativen Tumorentfernung bei Patienten mit Mammakarzinom, Melanom oder Karzinom in der Mundhöhle (siehe Notizen Nr. 11/2014)

Zulassungsempfehlung für **Cangrelor** (Kengrexal, The Medicines Company): Der parenterale Thrombozytenfunktionshemmer soll in Kombination mit Acetylsalicylsäure für die Reduktion thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzerkrankung, die sich einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) unterziehen, zugelassen werden. Cangrelor ist ein P2Y12-Hemmer und hemmt die ADP-induzierte Thrombozytenaktivierung und Aggregation. Die Patienten dürfen vor der PCI keinen oralen P2Y12-Hemmer bekommen haben. Die FDA hatte im Februar 2014 eine Empfehlung zur Zulassung abgelehnt.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Ciclosporin-haltige Augentropfen** (Ikervis, Santen SAS): Die Augentropfen sollen für die Behandlung der schweren Keratitis zu-

gelassen werden, wenn trotz Behandlung mit Tränenersatzflüssigkeit keine Verbesserung des trockenen Auges erzielt werden konnte.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Humanes Fibrinogen/humanes Thrombin** (Raplaxa, ProFibrix BV): Das Hämostatikum soll zur Unterstützung der Blutungsstillung bei operativen Eingriffen eingesetzt werden, wenn Standardmaßnahmen nicht ausreichen. Vorteil ist die gebrauchsfertige trockene Pulverform, weil die Anwendung somit keine Vorbereitungszeit hat.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Lamivudin/Raltegravir** (Dutrebis, MSD): Die fixe Kombination der beiden Virustaktika soll als Filmtablette mit 150 mg Lamivudin und 300 mg Raltegravir für die Behandlung der HIV-Infektion bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zugelassen werden. Lamivudin ist ein Reverse-Transcriptase-Hemmer, Raltegravir ein Integrasehemmer.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Liraglutid** (Saxenda, Novo Nordisk): Das GLP-1-Analogon ist bislang als Victoza (Pen mit 6 mg/ml) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Nun soll ein Pen mit ebenfalls 6 mg/ml zur Gewichtsreduktion zugelassen werden bei Erwachsenen, deren initialer Body Mass Index (BMI) mindestens 30 kg/m² beträgt oder bei denen der BMI zwischen 27 und 30 mg/m² liegt und die unter mindestens einer Gewichtsassozierten Komorbidität leiden, wie Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Dyslipidämie oder obstruktiver Schlafapnoe. Die Anwendung soll zusätzlich zu kalorienreduzierter Ernährung und vermehrter körperlicher Aktivität erfolgen. Nach 12-wöchiger Behandlung soll die Therapie abgebrochen werden, wenn die Patienten nicht mindestens 5% ihres Ausgangsgewichts verloren haben.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Oritavancin** (Orbactiv, The Medicines Company): Das halbsynthetische Glykopeptid-Antibiotikum zur parenteralen An-

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).

wendung soll bei Patienten mit akuten bakteriell bedingten Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen werden. Es hemmt die bakterielle Zellwandsynthese und stört die Integrität der Bakterienmembran. Die Wirksamkeit richtet sich vorwiegend gegen grampositive Erreger.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungsempfehlung für **Tedizolidphosphat** (Sivextro, Cubist): Das parenterale Antibiotikum soll bei erwachsenen Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen zugelassen werden. Tedizolidphosphat gehört zur Gruppe der Oxazolidinone und hemmt die Proteinbiosynthese der Bakterien. Es zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien einschließlich MRSA und pathogene Streptokokken aus.

Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungserweiterung für **Aflibercept** (Eylea, Bayer) empfohlen: Der Angiogenesehemmer zur intravitrealen Injektion soll zukünftig auch für die Behandlung von Sehstörungen bei Er-

wachsenen eingesetzt werden können, die durch ein Makulaödem aufgrund eines Retinalvenenverschlusses verursacht sind. Bisher galt die Zulassung für das altersbedingte Makulaödem oder für das diabetische Makulaödem. Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungserweiterung für Paclitaxel (Abraxane, Celgene) *empfohlen*: Das Zytostatikum soll in Kombination mit Carboplatin zur Erstlinientherapie des NSCLC bei Erwachsenen eingesetzt werden, für die eine potenziell kurative Operation und/oder Bestrahlung nicht infrage kommt. Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungserweiterung für Palonosetron (Aloxi, Helsinn Birex Pharmaceuticals) *empfohlen*: Das Antiemetikum soll nun zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig bis stark emetogener Chemotherapie bei Kindern ab einem Alter von einem Monat eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Zulassungserweiterung für Ruxolitinib (Jakavi, Novartis) *empfohlen*: Der Tyrosinkinasehemmer soll nun bei Erwachsenen mit Polycythaemia vera eingesetzt werden können, die auf Hydroxyharnstoff nicht ansprechen oder diesen nicht vertragen. Mitteilung der EMA vom 23.1.2015

Einstufung des Allergierisikos für Ambroxol und Bromhexin: Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA stuft nach einer Überprüfung das Risiko schwerer allergischer Reaktionen bei Einnahme von Ambroxol oder Bromhexin als gering ein. Dennoch empfiehlt das PRAC, dass die Produktinformationen entsprechend aktualisiert werden. Mitteilung der EMA vom 12.1.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Parathormon (Natpara, NPS Pharmaceuticals): Das Präparat wurde als Orphan-Drug für die Behandlung der Hypokalzämie bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus zugelassen, einem selten vorkommenden

Mangel an Parathormon, der zu Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und einem verminderten 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel führt. In den USA leben schätzungsweise 60 000 betroffene Personen. Die einmal tägliche Injektion des Parathormons soll nur eingesetzt werden, wenn die Hypokalzämie mit Calcium- und Vitamin-D-Gaben nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Natpara ist nur im Rahmen eines REMS-Programms (Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies) erhältlich. Mitteilung der FDA vom 23.1.2015

Zulassung für Secukinumab (Cosentyx, Novartis): Das Immunsuppressivum wurde zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis. Es hemmt die Bindung von Interleukin-17A an seinen Rezeptor und unterbindet so verschiedene Entzündungsprozesse. Der Antikörper wird parenteral als Infusion, Pen oder Fertigspritze appliziert. Mitteilung der FDA vom 17.1.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote Hand-Brief zu Regadenoson (Rapiscan, Rapiscan Pharma) wegen Minimierung des Risikos eines Schlaganfalls und einer Verlängerung von Rapiscan-bedingten Anfällen nach der Anwendung von Aminophyllin: Der selektive koronare Vasodilatator darf nur zu diagnostischen Zwecken angewendet werden. Es wird als pharmakologischer Stressauslöser für Myokardperfusionsaufnahmen (myocardial perfusion imaging, MPI) mit Radionuklid bei erwachsenen, nicht ausreichend körperlich belastbaren Patienten eingesetzt. Eine Auswertung von Berichten über Schlaganfallereignisse nach Markteinführung hat zu der Schlussfolgerung geführt, dass Regadenoson einen Schlaganfall verursachen könnte. Klinisch signifikante Veränderungen des Blutdrucks (sowohl Hyper- als auch Hypotonie) und eine Verschlimmerung oder ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern in Verbindung mit der Anwendung von Regadenoson können das Schlaganfallrisiko erhöhen. Bei Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie sollte eine Verzögerung der Regadenoson-Anwen-

dung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Hypotonie darf es nicht angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte oder bei bestehendem Risiko einer schwerwiegenden Hypotonie.

Darüber hinaus liegen Berichte vor, nach denen sich durch Regadenoson bedingte Anfälle nach der Anwendung von Aminophyllin verlängert haben. Aminophyllin wird zur Beendigung von Regadenoson-bedingten Anfällen nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Regadenoson bei Patienten angewendet werden soll, in deren Vorgeschichte Anfälle aufgetreten sind, oder die andere Risikofaktoren aufweisen, z.B. eine Begleitmedikation mit Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle senken.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 41–2015 vom 22.12.2014

Rote-Hand-Brief zu Telavancin (Vibativ, Clinigen) wegen Anwendungsempfehlungen und Risiken (Nephrotoxizität, QTc-Verlängerung, Reproduktionstoxizität und Verwendung außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete): Das Glycopeptid-Antibiotikum ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit nosokomialer Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie, die bekanntlich oder vermutlich durch Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) verursacht wird. Telavancin ist nur anzuwenden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Alternativen nicht angemessen sind. Zur Behandlung von nicht zugelassenen Indikationen, wie z.B. komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen (das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde hierfür negativ bewertet), soll Telavancin nicht angewendet werden. Zur Minimierung der Risiken wurde in Abstimmung mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ein öffentlich zugänglicher Leitfaden für medizinisches Fachpersonal etabliert (z.B. unter www.bfarm.de).

AkdÄ Drug-Safety-Mail 01–2015 vom 16.1.2015

Bettina Christine Martini,
Legau