

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Tocilizumab
Mit zertifizierter Fortbildung



**Bestimmung freier Leichtketten im Serum
bei Plasmazell Dyskrasien**

**Palonosetron bei
Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis**

Höhere Sicherheit bei Risiko-Arzneimitteltherapien

Vandetanib bei Patienten mit NSCLC

Ovarialkarzinom: Neue Daten vom ASCO 2009

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913

27. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2009

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Andrea Rubbert-Roth, Köln, und Susanne Heinzl, Reutlingen

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis

299

Interleukin-6 als neues Target

Zertifizierte Fortbildung



307

Übersichten

Stefan Knop, Würzburg

Bestimmung freier Leichtketten im Serum bei Plasmazeldyskrasien

309

Überlegungen zum differenzierten Einsatz des FLC-Tests

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Palonosetron bei Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis

314

Neue Studiendaten und aktueller Stand der Diskussionen

Pharmakovigilanz

Strategien zur Erhöhung der Sicherheit bei (Hoch-)Risiko-Arzneimitteltherapien

321

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

326

PARP-Hemmer: Neues Target für die Krebstherapie – Tyrosinkinasehemmer: Vandetanib: Vorteile in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC

Therapiehinweise

328

Empfehlungen der DGHO: Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei hämatologischen Krebserkrankungen – Narkolepsie: Kein Erfolg mit intra-venösen Immunglobulinen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

330

Ovarialkarzinom: Versorgungsqualität in Deutschland und neue Daten zur Chemotherapie des platinresistenten Rezidivs (ASCO 2009) – Therapie des frühen Mammakarzinoms: Aktueller Stand nach St. Gallen 2009 – Aktuelles Therapiemanagement bei GIST: Sunitinib in der Zweitlinientherapie – Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom: Neue Therapieoption mit GnRH-Rezeptor-Blockade – Palliative Therapie von Bronchial- und Magenkarzinomen: Benefit durch Docetaxel-haltige Regime

Impressum

338

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis

Interleukin-6 als neues Target

Andrea Rubbert-Roth, Köln, und Susanne Heinzl, Reutlingen

Mit dem Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab (RoACTEMRA®) steht seit Anfang 2009 ein neues Therapieprinzip für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zur Verfügung. Ähnlich wie Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Hemmer greift Tocilizumab in grundlegende Vorgänge bei den entzündlichen Reaktionen der Erkrankung ein. In einem groß angelegten Studienprogramm aus fünf Phase-III-Studien konnte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt werden, die nach bislang vorliegenden Daten über bis zu 2,5 Jahre anhält.

Arzneimitteltherapie 2009;27:299–306.

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch verlaufende progressive systemische Autoimmunerkrankung, deren Ursache noch nicht geklärt ist. Etwa 1 % der erwachsenen Bevölkerung ist betroffen [1]. Es können zwar Menschen jeden Alters erkranken, meist beginnt die RA jedoch im Alter zwischen 40 und 70 Jahren. Etwa 2,5-mal mehr Frauen als Männer sind betroffen [1]. Die RA beginnt oft plötzlich und verläuft meist in Schüben. Zu Beginn sind kleine Finger- und Zehengelenke betroffen, die schmerzen und anschwellen. Im Verlauf der Erkrankung schreitet die Zerstörung von Gelenken mit Verlust von Knorpel- und Knochensubstanz mehr oder weniger rasch fort. Es kommt zum Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität. Bei 90 % der Patienten entwickelt sich innerhalb der ersten zwei Jahre ein röntgenologisch nachweisbarer Schaden. Bis zu 85 % der Patienten sind bei nicht adäquater Therapie nach zehnjährigem Krankheitsverlauf berentet. Darüber hinaus klagen die Patienten über Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Leistungsschwäche, die mit einer mit der Erkrankung einhergehenden Anämie, aber auch mit der systemischen Entzündung, zusammenhängen können. Appetitlosigkeit, Fieber und Nachtschweiß sind weitere Symptome [1]. Die RA geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, sie kann die Lebenserwartung um 3 bis 18 Jahre verringern [2]. Therapieziel bei der RA ist nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie eine dauerhafte Remission der Erkrankung. Sie ist definiert als ein Disease Activity Score 28 (DAS 28) < 2,6 [3].

Therapeutische Möglichkeiten

Zur Therapie stehen derzeit nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glucocorticoide, Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) wie Goldsalze oder Chloroquin sowie Immunsuppressiva wie Methotrexat und Leflunomid zur Verfügung. Bei den Biologika gibt es eine gegen Zytokine wie TNF α (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) oder Interleukine gerichtete Therapie sowie mit Rituximab und Abatacept zelluläre Therapieansätze, die eine Depletion von

B-Zellen beziehungsweise eine Hemmung der T-Zellaktivierung bewirken.

Selbst mit modernen Therapieformen wie TNF α -Hemmern kann jedoch bei mehr als 50 % der Patienten keine 50%ige Besserung erzielt werden [4, 5]. Es besteht also nach wie vor ein Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten, um dem Ziel, der dauerhaften Remission, näher zu kommen.

Das Zytokin Interleukin-6 – ein neues Target

Zytokine sind Peptide, die Überleben, Wachstum, Differenzierung und Effektorfunktionen von Zellen regulieren und bei der Immunantwort eine Schlüsselrolle spielen [6]. Zu den Zytokinen gehören beispielsweise Interleukine, Interferone, Kolonie-stimulierende Faktoren und Chemokine. Sie vermitteln über Bindung an spezifische Rezeptoren Zell-Zell-Interaktionen.

Interleukin-6 (IL-6), ein 26-kD-Glykopeptid, ist ein Zytokin aus der Gruppe der Interleukine, das 1986 identifiziert und beschrieben wurde. Es hat eine Reihe alternativer Namen, wie Interferon-beta₂, B-Zell-stimulierender Faktor oder B-Zell-Differenzierungsfaktor, was auf seine vielfältigen Funktionen hindeutet [7].

IL-6 wird sowohl von lymphoiden Zellen (B- und T-Zellen) als auch von nicht-lymphoiden Zellen wie Makrophagen, Fibroblasten oder Endothelzellen gebildet [7, 8]. Seine physiologische Konzentration im Serum beträgt 1 pg/ml, bei metabolischem Syndrom sind die Spiegel auf 10 pg/ml und bei Sepsis auf 1000 pg/ml erhöht. Seine Halbwertszeit ist kurz, es wirkt nur wenige Minuten. Wie bei vielen Zytokinen üblich, unterliegt seine Freisetzung einem ausgeprägtem zirkadianen Rhythmus mit einem höheren Gipfel am Morgen und einem niedrigeren Gipfel am Abend.

Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Rubbert-Roth, Universitätsklinik Köln, Medizinische Klinik I, Josef-Stelzmann-Straße 9, 50924, Köln, E-Mail: andrea.rubbert@uk-koeln.de
Dr. rer. nat. Susanne Heinzl, Fachapothekerin für Arzneimittelinformation, Aulberstr. 8, 72764 Reutlingen, E-Mail: sh@medpharm-text.de

IL-6 vermittelt seine Wirkungen über membrangebundene IL-6-Rezeptoren (mIL-6-R) und über lösliche IL-6-Rezeptoren (sIL-6-R). Mit Hilfe löslicher IL-6-Rezeptoren kann IL-6 auch Zellen aktivieren, die auf ihrer Oberfläche keine membrangebundenen Rezeptoren tragen. Durch die Rezeptoraktivierung werden in den Zellen verschiedene Signalkaskaden ausgelöst [6]. Im Gegensatz zu TNF α , bei dem die alleinige Bindung an den Rezeptor für die Auslösung einer Signalkaskade genügt, reicht dies für eine Signalübertragung durch IL-6 nicht aus. Der Komplex aus IL-6 und IL-6-Rezeptor muss zunächst an ein weiteres Zelloberflächenprotein, nämlich gp130, binden, um die Signalkaskade in der Zelle auszulösen [9].

Inzwischen liegen zahlreiche experimentelle, pathophysiologische und klinische Befunde vor, die eine wichtige Funktion von IL-6 in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen belegen. Experimentell konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass bei rheumatoider Arthritis die Konzentration von IL-6 in der Synovia und in der peripheren Zirkulation erhöht ist. Es besteht eine gute Korrelation zwischen IL-6-Konzentrationen in der Synovia und im Serum und Entzündungsparametern wie dem CRP-Wert und dem Rheuma-Faktor. Die IL-6-Spiegel korrelieren zudem mit der Anzahl der entzündeten Gelenke und mit der Morgensteifigkeit [10, 11].

IL-6 ist an der lokalen Gelenkzerstörung beteiligt, indem es die Produktion von Vascular endothelial growth factor (VEGF) durch Synoviozyten induziert. Dies kann zur Bildung von vaskularisiertem Granulationsgewebe beitragen, was mit einer Schädigung der Gelenkoberfläche einhergeht. Dieser Vorgang ist als Pannusbildung bekannt [12].

IL-6 aktiviert Osteoklasten und ist dadurch an der Knochenresorption beteiligt. Überhöhte IL-6-Spiegel tragen neben der Knochenresorption auch zur Entwicklung einer systemischen Osteoporose, einer bekannten Spätkomplikation der RA, bei [13].

IL-6 ist der Hauptstimulator der Akute-Phase-Proteine in der Leber, die die Akute-Phase-Reaktion bei Entzündung reguliert. IL-6 ist damit auch der Hauptstimulator des C-reaktiven Proteins (CRP). CRP wurde außerdem als Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko identifiziert [14, 15].

IL-6 spielt bei der Anämie bei entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle, es regt die Hepatozyten zur Sekretion von Hepcidin an. Hepcidin hemmt die Freisetzung von Eisen aus Makrophagen (retikuloendothelialer Block) und die Resorption von Eisen aus der Nahrung (Eisenmangel). Dies begünstigt die Entwicklung einer Anämie und erklärt die bei vielen Patienten auftretende Müdigkeit sowie das Gefühl der Erschöpfung und Leistungseinschränkung [16]. IL-6 stimuliert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und trägt so ebenfalls zu Fatigue und veränderter Stimmungslage bei.

Pharmakologie von Tocilizumab

Pharmakodynamik

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IL-6-Rezeptoren. Es bindet spezifisch sowohl an

lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (sIL-6R und mIL-6R) und hemmt die durch sIL-6R und mIL-6R nach Bindung an IL-6 vermittelte Signaltransduktion [17, 18].

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Tocilizumab wurde basierend auf den Daten von 1793 Patienten mit RA, die während 24 Wochen alle 4 Wochen mit einer einstündigen Infusion von 4 und 8 mg/kg Tocilizumab behandelt wurden, untersucht. Für eine Dosierung von 8 mg/kg Tocilizumab, verabreicht alle 4 Wochen, wurden folgende Parameter (vorausberechneter Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) geschätzt [17]:

- Steady-State Area under the Curve (AUC) = $35\,000 \pm 15\,500 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$
- Minimale Serumkonzentration ($C_{\min}$) = $9,74 \pm 10,5 \mu\text{g/ml}$
- Maximale Serumkonzentration ($C_{\max}$) = $183 \pm 85,6 \mu\text{g/ml}$

Bei Patienten mit RA lag das zentrale Verteilungsvolumen bei 3,5 l, das periphere Verteilungsvolumen bei 2,9 l, woraus ein Verteilungsvolumen von 6,4 l im Steady-State resultiert [17].

Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert. Die Gesamt-Clearance von Tocilizumab war abhängig von der Konzentration und entspricht der Summe der linearen und der nichtlinearen Clearance. Die lineare Clearance wurde als Parameter in der Analyse zur Populationspharmakokinetik geschätzt und lag bei 12,5 ml/h. Die konzentrationsabhängige nicht-lineare Clearance spielt nur bei niedrigen Konzentrationen von Tocilizumab eine wichtige Rolle. Wenn der nichtlineare Stoffwechselweg gesättigt ist, wird die Clearance bei höheren Konzentrationen von Tocilizumab hauptsächlich von der linearen Clearance bestimmt.

Die Halbwertszeit von Tocilizumab war konzentrationsabhängig. Im Steady-State reduzierte sich die tatsächliche Halbwertszeit nach Gabe einer Dosis von 8 mg/kg alle 4 Wochen mit abnehmender Konzentration innerhalb eines Dosierungsintervalls von 14 auf 8 Tage.

Die pharmakokinetischen Parameter von Tocilizumab veränderten sich im Zeitverlauf nicht. Bei einer Dosis von 4 bzw. 8 mg/kg alle 4 Wochen wurde ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der AUC und der minimalen Serumkonzentration beobachtet. Im Steady-State lagen die prognostizierten AUC-Werte und die minimale Serumkonzentration bei Gabe von 8 mg/kg um das 2,7- bzw. 6,5-Fache höher als bei Gabe von 4 mg/kg Tocilizumab. Die maximale Serumkonzentration erhöhte sich dosisproportional.

Zur Ausscheidung von Tocilizumab bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt. Alter, Geschlecht und ethnische Abstammung beeinflussen die Pharmakokinetik von Tocilizumab nicht.

Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Tocilizumab bei der Behandlung von Patienten mit RA wurde in fünf randomisierten,

Tab. 1. Klinische Phase-III-Studien mit Tocilizumab (MTX = Methotrexat, DMARD = krankheitsmodifizierende Antirheumatika)

	AMBITION [19]	LITHE [20]	OPTION [21]	TOWARD [22]	RADIATE [23]
Patienten (n)	Monotherapie* (n=673)	Unzureichendes Ansprechen auf MTX (n=1 196)	Unzureichendes Ansprechen auf MTX (n=622)	Unzureichendes Ansprechen auf DMARD (n=1 216)	Unzureichendes Anspre- chen auf TNF α -Antago- nisten (n=499)
Studienarme	Tocilizumab 8 mg Monotherapie vs MTX-Monotherapie	Tocilizumab 8 mg + MTX vs Tocilizumab 4 mg + MTX vs Plazebo + MTX	Tocilizumab 8 mg + MTX vs Tocilizumab 4 mg + MTX vs Plazebo + MTX	Tocilizumab 8 mg + DMARD vs Plazebo + DMARD	Tocilizumab 8 mg + MTX vs Tocilizumab 4 mg + MTX vs Plazebo + MTX
Primäre(r) Endpunkt(e) nach 24 Wochen	ACR20	ACR20 Radiologisches Ansprechen** physische Funktion**	ACR20	ACR20	ACR20
Ausgewählte sekun- däre Endpunkte nach 24 Wochen		ACR50, ACR70, Zeit bis zum Ansprechen nach ACR-Kriterien, Health Assessment Questionnaire (HAQ), DAS28: Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert, Patienten in Remission nach DAS, CRP- und Hb-Werte: Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert, Lebensqualität (FACIT-F, SF-36)			

*Patienten in dieser Studie hatten eine vorherige RA-Therapie mit MTX nicht wegen unzureichenden Ansprechens oder Unverträglichkeit abgebrochen; **Ausgewertet in Woche 52; ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score (siehe **Kasten**)

doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht. In diesen Phase-III-Studien wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren mit aktiver RA eingeschlossen, die auf der Basis der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert wurden. Vier der fünf Studien dauerten 24 Wochen, die LITHE-Studie 2 Jahre (Tab. 1). Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand verschiedener Kriterien (siehe **Kasten** und Tab. 1). Die Patienten aus diesen fünf Studien konnten anschließend in ein Langzeit-Studienprogramm (GROWTH95 und GROWTH96) überwechseln, in dem Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tocilizumab über insgesamt fünf Jahre untersucht werden [24].

OPTION (Tocilizumab pivotal trial in methotrexate inadequate responders)

Die dreiarmlige, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurde zwischen Februar 2005 und November 2006 in 73 Zentren in 17 Ländern durchgeführt. Die 623 Patienten mit mäßiger bis schwerer RA, die unzureichend auf Methotrexat angesprochen hatten, durften

mit TNF α -Inhibitoren behandelt sein, jedoch wurden nur Patienten aufgenommen, die die TNF α -Hemmer-Therapie nicht wegen Ineffektivität abgebrochen hatten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei etwa 51 Jahren, sie waren im Mittel 7,5 Jahre an RA erkrankt. Der DAS28 bei Studienbeginn betrug 6,8, der HAQ-DI-Score 1,6.

Die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten nach 24 Wochen waren in der Tocilizumab-Gruppe signifikant besser als in der Plazebo-Gruppe (Tab. 2). Nach 24 Wochen erreichten 27,5% der Patienten in der Gruppe mit Tocilizumab 8 mg/kg eine DAS28-Remission (DAS28 <2,6), in der Gruppe mit 4 mg/kg Tocilizumab waren es 13,5%, in der Plazebo-Gruppe nur 0,8%. Die Unterschiede waren jeweils signifikant. Die Besserung der Krankheitsaktivität war schon nach zwei Wochen zu sehen. Die CRP-Werte hatten sich bereits nach zwei Wochen Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg normalisiert und blieben bis zum Ende der Therapie im Normalbereich. Auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) normalisierte sich mit der höheren Dosis. Die mittleren Hämoglobin-Konzentrationen stiegen um 0,6 bis 0,7 g/dl nach vier Wochen in beiden Tocilizumab-Gruppen,

Bewertung des Therapieansprechens:

Die ACR(American College of Rheumatology)-Kriterien sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus widerspiegeln. ACR 20, 50 oder 70 bedeutet eine Verbesserung um 20, 50 oder 70 % in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenkbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionseinschränkung nach dem HAQ-Fragebogen.

DAS28 (Disease activity score 28): Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. In die Berechnung gehen die Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (28 Referenzgelenke), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (visuelle Analogskala) ein. Eine Remission ist definiert als ein DAS28 <2,6, als klinisch bedeutsame Besserung gilt ein um mindestens 1,2 gebesserter DAS28.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI): Index für die körperliche Funktionseinschränkung; mit einem Fragebogen wird auf 8 Subskalen die Beurteilung durch den Patienten abgefragt: Es werden jeweils Werte zwischen 0 = keine und 3 = umfassende Funktionseinschränkung erreicht. Als klinisch bedeutsame Besserung gilt eine Besserung um mindestens 0,22 Einheiten.

Genant-modified Sharp Score: Score zur Beurteilung der strukturellen Gelenkschädigung; 2 erfahrene Radiologen bewerten unabhängig voneinander Erosionen und Gelenkspaltveränderungen. Auf einer 8- bzw. 9-Punkteskala können jeweils Werte von 0 bis 3,5 bzw. 0 bis 4,0 erreicht werden (0 = normal bis 3,5 = stark ausgeprägte Erosion bzw. 0 = normal bis 4,0 = versteiftes Gelenk).

Tab. 2. Patienten mit ACR-Ansprechen [%] in fünf Phase-III-Studien mit Tocilizumab 8 mg/kg (***p<0,0001, **p<0,001 versus jeweiligem Vergleich – dies war bei AMBITION eine Methotrexat-Monotherapie, bei allen anderen Studien wurde der Vergleich gegenüber Placebo untersucht)

Studie	ACR20		ACR50		ACR70	
	Tocilizumab	Vergleich	Tocilizumab	Vergleich	Tocilizumab	Vergleich
AMBITION [19]	69,9***	52,5 (MTX)	44,1**	33,5 (MTX)	28,0**	15,1 (MTX)
LITHE [20]	56***	27	32***	10	13***	2
OPTION [21]	58,5***	26,5	43,9***	10,8	22,0***	2,0
TOWARD [22]	60,8***	24,5	37,6***	9,0	20,5***	2,9
RADIATE [23]	50,0**	10,1	28,8**	3,8	12,4**	1,3

nicht jedoch in der Placebo-Gruppe. In beiden Tocilizumab-Gruppen besserte sich die Lebensqualität stärker als in der Placebo-Gruppe, der Score sank in der 8 mg/kg-Gruppe um 0,52, in der 4 mg/kg-Gruppe um 0,55 und in der Placebo-Gruppe um 0,34 (p<0,05 bzw. 0,01).

Unerwünschte Ereignisse waren in den Tocilizumab-Gruppen häufiger, wobei schwere unerwünschte Ereignisse in allen drei Gruppen mit jeweils 6% vergleichbar häufig waren. Schwere Infektionen traten bei 6 Patienten (3%) in der höher dosierten, bei 3 Patienten (1%) in der niedriger dosierten Tocilizumab-Gruppe und bei 2 Patienten (1%) in der Placebo-Gruppe auf [24].

TOWARD (Tocilizumab in combination with traditional DMARD therapy)

In die TOWARD-Studie wurden Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die nicht mehr ausreichend auf ein DMARD ansprachen, eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit einem DMARD (z.B. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Azathioprin) behandelt, 805 erhielten randomisiert Tocilizumab, 415 Placebo über 24 Wochen.

Die Patienten waren im Durchschnitt 53 Jahre alt und bei Aufnahme in die Studie 9,8 Jahre erkrankt. Sie wiesen zu Beginn eine hohe Krankheitsaktivität mit einem durchschnittlichen DAS28 von 6,7 auf. 76% wurden mit einem DMARD, 23% mit zwei oder mehr DMARD behandelt.

In der Tocilizumab-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten ein ACR-Ansprechen nach 24 Wochen (Tab. 2). Das Ansprechen war unabhängig von der Art und Menge der zuvor nicht ausreichend wirksamen DMARD.

In der Tocilizumab-Gruppe erreichten 30,2% der Patienten eine DAS28-Remission und damit signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe mit 3,4%. Von den Patienten, die weniger als 2 Jahre erkrankt waren, erreichten sogar 38,3% mit Tocilizumab eine Remission, während es bei den länger erkrankten Patienten 27,5% waren.

Bei den Patienten der Tocilizumab-Gruppe kam es bereits innerhalb der ersten zwei Wochen zu einer Normalisierung des CRP-Werts. Der Hämoglobin-Spiegel normalisierte sich bei den Patienten der Tocilizumab-Gruppe (+0,98 g/dl) nach 24 Wochen signifikant häufiger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (−0,13 g/dl) (p<0,0001).

Die mit dem Health Assessment Questionnaire erfasste Lebensqualität der Patienten besserte sich unter Tocilizumab signifikant stärker als unter Placebo.

Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei den Patienten der Tocilizumab-Gruppe häufiger als bei den Patienten der Kontrollgruppe gesehen. Bei 4% der Tocilizumab-Patienten und bei 2% der DMARD-Patienten musste die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen werden [22].

RADIATE (Research on Actemra determining efficacy after anti-TNF failures)

Eingeschlossen wurden 499 Patienten mit aktiver mäßiger bis schwerer RA, die unzureichend auf einen oder mehrere TNFα-Inhibitoren ansprachen oder diese nicht vertragen haben. Die Therapie mit dem TNFα-Inhibitor wurde vor der Randomisierung abgesetzt.

Die demographischen Parameter der drei Gruppen waren vergleichbar, das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 52 Jahren, sie waren im Mittel 11,5 Jahre an RA erkrankt. Der mittlere DAS28 lag zu Studienbeginn bei 6,8, der HAQ bei 1,7.

In der Tocilizumab-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten ein ACR-Ansprechen nach 24 Wochen (Tab. 2). Das Ansprechen war unabhängig von der Art und Menge der zuvor nicht ausreichend wirksamen TNFα-Inhibitoren. Signifikant mehr Patienten in der Tocilizumab-Gruppe (30,1%) erreichten eine DAS28-Remission; in der Vergleichsgruppe waren es 1,6% (p=0,001). Unter Tocilizumab 8 mg/kg normalisierten sich die CRP-Werte und stiegen die Hämoglobin-Spiegel ab Woche 2.

Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mäßig schwer. Schwere unerwünschte Wirkungen waren mit 11,3% in der Kontrollgruppe häufiger als in den Tocilizumab-Gruppen (6,3 bzw. 7,4%). Unter Tocilizumab waren Infektionen, gastrointestinale Symptome, Hautausschlag und Kopfschmerzen häufiger als in der Vergleichsgruppe [23].

AMBITION (Actemra versus methotrexate double blind investigative trial in monotherapy)

Eingeschlossen wurden 673 Patienten mit aktiver mäßiger bis schwerer RA mit mindestens dreimonatiger Dauer, die während 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit Methotrexat behandelt worden waren und die eine vorangegangene Behandlung mit Methotrexat nicht aufgrund toxischer Wirkungen oder mangelnden Ansprechens abgebrochen hatten. Die Mehrzahl der Patienten (67%) war MTX-naiv. Verglichen wurde Tocilizumab 8 mg/kg alle vier

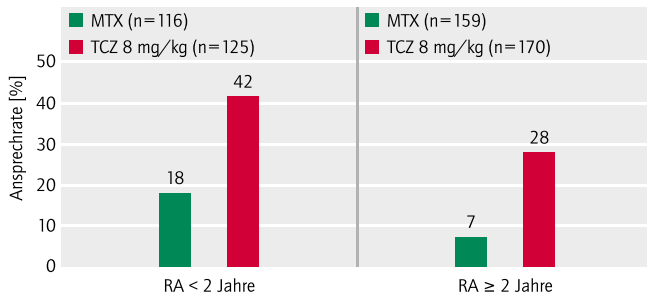


Abb. 1. AMBITION-Studie: Die klinische Remission (DAS28 < 2,6) in Woche 24 war bei Patienten mit RA < 2 Jahre (ITT-Analyse) häufiger [26]
MTX: Methotrexat; TCZ: Tocilizumab; RA: rheumatoide Arthritis

Wochen als Monotherapie (n=288) mit Methotrexat (dosistitriert von 7,5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg wöchentlich, über einen Zeitraum von acht Wochen) (n=284). Die Patienten waren bei Aufnahme in die Studie zwischen 3,1 und 6,4 Jahre an RA erkrankt. Sie wiesen zu Beginn eine hohe Krankheitsaktivität mit einem durchschnittlichen DAS28 von 6,8 auf.

Die ACR20-, ACR50- und ACR70-Ansprechraten nach 24 Wochen waren in der Tocilizumab-Gruppe signifikant besser als in der Methotrexat-Gruppe (Tab. 2). Das ACR-Ansprechen war völlig unabhängig von der Vortherapie der Patienten. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten sprachen auf die Tocilizumab-Behandlung gleich gut an [25]. Rund ein Drittel der Patienten unter Tocilizumab (33,6%) erreichte nach 24 Wochen Behandlung eine DAS28-Remission (DAS28 < 2,6), in der Methotrexat-Gruppe waren es 12,1%. Die Remissionsrate war bei den Tocilizumab-Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer (< 2 Jahre) mit 42% noch besser, als bei den Patienten mit einer Krankheitsdauer von mindestens 2 Jahren mit 28% (MTX 18 bzw. 7%) (Abb. 1). Diese Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit RA von einem frühen Therapiebeginn besonders gut profitieren. Die Wirkung von Tocilizumab auf die DAS-Remission war ebenfalls völlig unabhängig von der Vortherapie der Patienten, wie eine Post-hoc-Analyse zeigte [25].

Bei mehr als 90% der Patienten der Tocilizumab-Gruppe kam es bereits innerhalb der ersten zwei Wochen zu einer raschen Normalisierung des CRP-Werts, der im Verlauf der Studie auf diesem Niveau blieb. Der Hämoglobin-Spiegel stieg ab der zweiten Behandlungswoche und war ab der sechsten Behandlungswoche bei den Patienten der Tocilizumab-Gruppe, die zuvor erniedrigte Hämoglobinspiegel aufgewiesen hatten, normalisiert. Die mit dem HAQ erfasste Lebensqualität der Patienten besserte sich unter Tocilizumab stärker als unter Methotrexat.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Tocilizumab-Gruppe bei 3,8%, in der Methotrexat-Gruppe bei 2,8%

der Patienten auf, schwere Infektionen wurden bei 1,4% (n=4) der Tocilizumab-Patienten und bei 0,7% (n=2) der Patienten unter Methotrexat beobachtet. Bei 13% der Patienten in der Tocilizumab-Gruppe kam es zu einem Anstieg der Gesamtcholesterol-Werte (Methotrexat: 1%). In der Tocilizumab-Gruppe kam es häufiger zu einem Abfall (Grad 3) der neutrophilen Granulozyten (3,1 vs. 0,4%). Bei 11 Patienten der Tocilizumab-Gruppe und bei 15 Patienten der Methotrexat-Gruppe wurde die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen [19].

LITHE (Tocilizumab safety and the prevention of structural joint damage trial)

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie läuft über 2 Jahre mit Datenanalyse in Woche 24 und 52. Aufgenommen wurden 1196 Patienten mit mäßiger bis schwerer RA mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat. Sie wurden mit Tocilizumab (4 oder 8 mg/kg) (n=399, n=398) oder Placebo (n=393) über 52 Wochen alle vier Wochen in Kombination mit einer stabilen Methotrexat-Dosis (10–25 mg wöchentlich) behandelt.

Neben dem ACR20-Ansprechen in Woche 24 waren primäre Endpunkte Änderungen vom Ausgangswert beim nach Genant modifizierten Total Sharp Score (GmTSS) und in der physischen Funktion (AUC der Änderung vom Ausgangswert im Health Assessment Questionnaire Disability Index [HAQ-DI]) in Woche 52.

Die drei Gruppen waren in den demographischen Parametern vergleichbar, das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 52 Jahren, 83% waren Frauen. Die Patienten waren im Mittel 9,3 Jahre erkrankt, 70% nahmen Glucocorticoide. Die Krankheitsaktivität der Patienten war hoch, der DAS28 betrug zu Beginn der Studie im Mittel 6,5. Der HAQ-Score lag bei 1,5, die BSG bei 46 mm/l. Die primären Endpunkte wurden in der ITT-Analyse (n=1190) erreicht (Tab. 2 und 3).

Nach einem Jahr war bei Patienten in der Gruppe mit 8 mg/kg Tocilizumab die radiologische Progression signifikant stärker gehemmt. Die Lebensqualität in den beiden Tocilizumab-Gruppen war ebenfalls signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

Die DAS28-Remissionsraten (DAS28 < 2,6, Woche 24/52) waren mit Tocilizumab 8 mg/kg (33%/47%) und 4 mg/kg (18%/30%) signifikant besser ($p \leq 0,0002/p \leq 0,0001$) als in der Kontrollgruppe (4%/8%). Die Remissionsraten stiegen im zweiten Halbjahr der Behandlung nochmals deutlich an und erreichten fast 50% [20].

Pro 100 Patientenjahre wurden in den Tocilizumab-Gruppen 11,5 (8 mg/kg) bzw. 12,8 (4 mg/kg) schwere unerwünschte Ereignisse gesehen, in der Kontrollgruppe waren es 10,2.

Tab. 3. LITHE-Studie: Wirksamkeit in Woche 52 [20]

	Tocilizumab 8 mg/kg + Methotrexat (n=398)	Tocilizumab 4 mg/kg + Methotrexat (n=399)	Placebo + Methotrexat (n=393)
Mittlere Änderung des GmTSS vom Ausgangswert (SD)	0,29 (1,3)*	0,34 (1,5)*	1,13 (3,0)
Keine GmTSS-Progression, % (n/n)	85 (294/348)*	81 (273/339)*	67 (195/290)
Änderung des Lebensqualitäts-Scores vom Ausgangswert	-144,1*	-128,4*	-58,1

* $p \leq 0,0001$ vs Kontrolle; (n/n)=Patienten mit Ansprechen/auswertbare Patienten; GmTSS: Genant-modified Total Sharp Score

Als häufigstes unerwünschtes Ereignis führten Laborwertveränderungen zum Therapieabbruch. Vorwiegend handelte es sich um Erhöhungen von Leberenzymwerten, die jedoch in keinem Fall mit einer klinisch relevanten Hepatitis oder einer Leberfunktionsstörung verbunden waren.

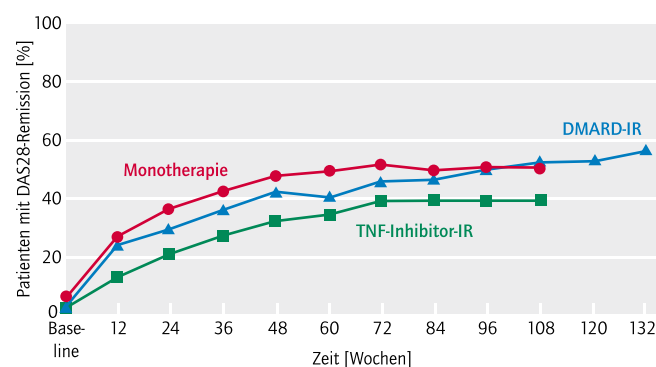
Schwere Infektionen traten in den Tocilizumab-Gruppen mit einer Häufigkeit von 4,0 (8 mg/kg) bzw. 3,7 (4 mg/kg) und in der Kontrollgruppe mit einer Häufigkeit von 2,3 jeweils pro 100 Patientenjahre auf. Am häufigsten waren Pneumonien. Es wurde kein Fall einer Tuberkulose beobachtet [27].

Langzeitextensionsstudien

Aus den fünf klinischen Studien wurden 2583 Patienten in zwei Langzeitextensionsstudien, die GROWTH95- und die GROWTH96-Studie aufgenommen. In der GROWTH95-Studie werden Patienten aus der OPTION-Studie und in der GROWTH96-Studie Patienten aus den Studien TOWARD, AMBITION und RADIATE über fünf Jahre mit Tocilizumab 8 mg/kg weiterbehandelt. Parameter zu Wirksamkeit und Verträglichkeit werden alle drei Monate erhoben. Als Intention-to-Treat-Gruppe gelten alle Patienten, die ≥ 1 Dosis Tocilizumab in einer Extensionsstudie erhielten. Sie wurden in drei Gruppen unterteilt:

- Monotherapie-Gruppe (Patienten aus der AMBITION-Studie)
- DMARD-IR-Gruppe (Patienten aus der TOWARD- und OPTION-Studie; IR=inadequate response)
- TNF-Inhibitor-IR-Gruppe (Patienten aus der RADIATE-Studie)

Stichtag für die Interimsanalyse nach 2,5 Jahren war der 10. März 2008. Da die Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten in die Langzeitstudien überwechselten und einige Patienten die Studien abbrachen, nahm die Zahl der Patienten über die Zeit ab. Daher sind in dieser Zwischenanalyse die Daten der DMARD-IR-Patienten über 132 Wochen, die der beiden anderen Gruppen über 108 Wochen berücksichtigt.



Monotherapie	n=	564	552	531	494	466	402	344	239	160	81		
TNF-Inhibitor-IR	n=	399	384	377	353	334	292	270	232	159	93		
DMARD-IR	n=	1609	1566	1526	1401	1382	1331	1236	1119	898	620	386	211

Abb. 2. Langzeitextensionsstudie: Anteil der Patienten mit DAS28-Remission [24] Monotherapie: Patienten aus der AMBITION-Studie; DMARD-IR(inadequate response): Patienten aus der TOWARD- und OPTION-Studie; TNF-Inhibitor-IR: Patienten aus der RADIATE-Studie

Während der Beobachtungszeit über 108 und 132 Wochen nahm in allen drei Gruppen der Anteil der Patienten zu, die ein ACR20/50/70-Ansprechen erreichten oder bei denen ein ACR70-Ansprechen über 24 Wochen ununterbrochen aufrechterhalten werden konnte. Ebenso stieg in allen drei Gruppen der Anteil der Patienten, die eine geringe Krankheitsaktivität oder eine DAS28-Remission erreichten, kontinuierlich oder wurde aufrechterhalten (Abb. 2).

Ein bedeutendes klinisches Ansprechen (Major Clinical Response – MCR), definiert als ACR70-Ansprechen über mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate, konnte nach 96 Wochen bei 17% der Patienten in der Monotherapie- und in der DMARD-IR-Gruppe sowie bei 13% der Patienten in der Anti-TNF-IR-Gruppe gesehen werden. Nur 3% der Patienten brachen die Therapie wegen unzureichender Wirkung ab [24].

Sicherheit und Verträglichkeit

Wie bei allen immunmodulierenden Substanzen besteht auch bei Tocilizumab ein erhöhtes Infektionsrisiko. Infektionen treten vor allem im Bereich der oberen Atemwege, als Zellulitis oder Herpesinfektionen auf. Gelegentlich kann es zu einer Divertikulitis kommen.

An der Haut wurden Exanthem, Pruritus und gelegentlich Urtikaria, an den Augen eine Konjunktivitis beobachtet. Kopfschmerzen und Schwindel sind ebenfalls häufig.

Ferner ist mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen-Werte, vor allem bei Kombination mit DMARD wie Methotrexat, und seltener mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubin-Spiegels zu rechnen, ebenso mit einem Abfall der neutrophilen Granulozyten. Cholesteroll- und Triglycerid-Spiegel können unter Tocilizumab-Therapie steigen, bei Erhöhungen über die Norm können die Patienten in der Regel mit einem CSE-Hemmer erfolgreich behandelt werden. Mit Überempfindlichkeitsreaktionen muss gerechnet werden [17].

Mit Stichtag 10. März 2008 wurden gepoolte Daten von Patienten, die in den klinischen Phase-III-Studien, einer Phase-I-Studie und den offenen Extensionsstudien GROWTH95 und GROWTH96 mindestens 1 Dosis Tocilizumab erhalten hatten, analysiert. Zusätzlich wurden Patienten mit bis zu 52 Wochen Behandlung aus der noch nicht abgeschlossenen LITHE-Studie eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste damit 3857 Patienten, die im Mittel 1,48 Jahre mit Tocilizumab behandelt worden waren.

Schwere unerwünschte Ereignisse traten mit einer Häufigkeit von 15,1 pro 100 Patientenjahre auf (Tab. 4). Die Abbruchrate aufgrund solcher Ereignisse betrug 6,5/100 Patientenjahre.

Neutropenien vom Schweregrad 3/4 wurden bei 4% der Patienten gesehen.

Schwere Infektionen wurden mit einer Rate von 4,4 pro 100 Patientenjahre beobachtet. Zehn Patienten starben an einer schweren Infektion. Die häufigsten Infektionen waren Pneumonie (n=66) und Zellulitis (n=31). Neun opportunistische Infektionen wurden berichtet (0,2/100 PJ), und zwar je eine *M. avium*-complex-Infektion, mykobakterielle Harnwegsinfektion, *P. jirovecii*-Pneumonie, *Candida*-Osteomyelitis, gastrointestinale Candidiasis, Pilzösophagitis und

Tab. 4. Unerwünschte Ereignisse bei Behandlung mit Tocilizumab über 1,5 Jahre: Analyse der Daten von 3 857 Patienten [28]

	Ereignisrate pro 100 Patientenjahre (95 %-Konfidenzintervall)
Unerwünschte Ereignisse	370 (365–375)
Schwere unerwünschte Ereignisse	15,1 (14,1–16,1)
Schwere Infektionen	4,4 (3,8–5,0)
Herzinfarkte	0,26 (0,15–0,43)
Schlaganfälle	0,18 (0,08–0,32)

Pilzsinusitis. Bei zwei Patienten war eine Tuberkulose aufgetreten.

Während der Infusion traten Infusionsreaktionen mit einer Häufigkeit von 2,8/100 Patientenjahre auf, innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion lag die Rate bei 5,7/100 Patientenjahre. Bei 15 Patienten (0,4%) musste die Therapie wegen schwerer Infusionsreaktionen abgebrochen werden.

Die mittleren LDL- und HDL-Cholesterolverte stiegen in den ersten sechs Wochen der Therapie und blieben dann auf einem stabilen Niveau. Bei 224 Patienten (5,8%) wurde während der Tocilizumab-Behandlung eine Therapie mit einem Lipidsenker begonnen, auf den die Patienten in der Regel ansprachen.

Bösartige Erkrankungen wurden mit einer Rate von 1,67/100 Patientenjahre beobachtet, 81 waren bestätigte bösartige Erkrankungen, in neun Fällen handelte es sich um gutartige und in fünf Fällen um unspezifizierte Neubildungen.

Eine einmalige Erhöhung der Lebertransaminasen-Werte wurde in den ersten 24 Wochen der Therapie häufiger gesehen, später trat dies seltener auf. Bei 1,67% (n=67) der Patienten wurde die Therapie wegen Leberenzymserhöhung abgebrochen. Diese Transaminasenanstiege gingen nicht mit Hepatitiden oder Leberfunktionsstörungen einher. In keinem Fall nahmen die unerwünschten Ereignisse bei fortgesetzter Behandlung im Lauf der Zeit zu [28].

Die Analyse von klinischen Datenbanken bei Roche und Chugai ergab, dass bei >10 000 Patientenjahren Tocilizumab-Exposition sechs Fälle einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* berichtet wurden, die in der Regel nach Absetzen der Therapie und adäquater Tuberkulosebehandlung ausheilten [29].

Wechselwirkungen

In Analysen zur Populationspharmakokinetik fand sich kein Einfluss von Methotrexat, NSAR oder Glucocorticoiden auf die Clearance von Tocilizumab. Die Bildung der hepatischen Cytochrom-P450-Enzyme wird durch Zytokine wie IL-6 unterdrückt. Daher ist zu erwarten, dass die Bildung von CYP450-Enzymen normalisiert wird, wenn eine wirksame Behandlung zur Zytokinhemmung, wie Tocilizumab, eingeleitet wird. Nach In-vitro-Studien mit kultivierten menschlichen Hepatozyten bewirkt IL-6 einen Rückgang der CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Enzymexpression und Tocilizumab normalisiert die Expression dieser Enzyme [17]. Wenn eine Therapie mit Tocilizumab begon-

nen oder beendet wird, sollten Patienten, die Arzneimittel einnehmen, für welche die Dosis individuell angepasst wird und die durch CYP450 3A4, 1A2, 2C9 oder 2C19 metabolisiert werden (z. B. Atorvastatin, Calciumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine), überwacht werden, da Dosiserhöhungen erforderlich sein könnten, um die therapeutische Wirkung zu erhalten. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit kann die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität mehrere Wochen nach dem Ende der Therapie anhalten [17].

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Indikation

Tocilizumab ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren DMARD oder TNF α -Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tocilizumab kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint [17].

Dosierung und Handhabung

Die empfohlene Dosierung beträgt 8 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis wird einmal alle vier Wochen intravenös infundiert. Zur Zubereitung, Anwendung und zu vorbereitenden Fragen an den Patienten gibt es detaillierte Anweisungen des Herstellers.

Kosten der Therapie

Bei Gabe von 560 mg Tocilizumab für einen 70 kg schweren Patienten liegen die Kosten für das Arzneimittel, je nach Packungsgröße, zwischen 1 640 und 1 662 Euro. Sie liegen damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die TNF α -Inhibitoren. Hinzu kommen bei Tocilizumab die Kosten der Applikation.

Zusammenfassung, Bewertung und Fazit

Mit Tocilizumab steht ein neues Therapieprinzip für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zur Verfügung, das die Palette der therapeutischen Möglichkeiten erweitert. Der monoklonale Antikörper kann in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat oder anderen DMARD eingesetzt werden. Aus klinischer Sicht ist der möglichst frühe Einsatz von hoch wirksamen Substanzen bei RA-Patienten sinnvoll, um das Fortschreiten der Gelenkdestruktion weitgehend verhindern zu können.

Tocilizumab hat den Nachteil, dass es alle 4 Wochen intravenös, wenn auch nicht mit langer Infusionszeit, gegeben werden muss. Allerdings stellen sich wegen der begleitenden DMARD-Therapie viele Patienten sowieso in regelmäßigen Abständen beim Rheumatologen vor, so dass die Gabe einer Infusion in monatlichen Abständen möglich ist

und in der Praxis vom Patienten, gute Wirksamkeit und Verträglichkeit vorausgesetzt, in der Regel akzeptiert wird. Der Zulassungsstatus erlaubt den Einsatz von Tocilizumab als Erstlinien-Biologikum, dieser Status war bisher den TNF α -Inhibitoren vorbehalten. Besonders geeignet sind Patienten, die eine intravenöse Therapie wünschen oder bei denen eine ausgeprägte Müdigkeit und Begleitanämie vorliegt.

Im Tierexperiment war IL-6 – im Gegensatz zu TNF α – nicht zur Aufrechterhaltung der Granulome bei Infektionen mit Mykobakterien erforderlich. Innerhalb der Studien mussten sich jedoch alle teilnehmenden Patienten einer Untersuchung auf das Vorliegen einer latenten Tuberkulose (PPD-Hauttest) unterziehen, im positiven Fall wurde ein Vorgehen gemäß nationaler Richtlinien empfohlen.

Ein besonderer Vorteil von Tocilizumab ist der mögliche Einsatz als Monotherapie bei Patienten, die Methotrexat nicht vertragen oder bei denen eine Fortführung der Methotrexat-Therapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist. Die AMBITION-Studie hat gezeigt, dass eine Monotherapie mit Tocilizumab bei Patienten, die nicht zuvor eine Methotrexat-Therapie wegen mangelnden Ansprechens abgebrochen hatten oder die Methotrexat-naiv waren, gegenüber Methotrexat eine überlegene Effektivität bei vergleichbarer Verträglichkeit hat. Bezüglich der Kosten ist die Therapie mit Tocilizumab mit einer TNF α -Inhibitor-Therapie vergleichbar.

Wichtig ist allerdings der Hinweis, dass in verschiedenen Situationen zum Einsatz von Tocilizumab noch wenige Daten vorliegen. So waren Patienten mit begleitender Hepatitis-B oder -C-Infektion von den Studien ausgeschlossen. Auch Patienten mit früheren Malignomen wurden, wie auch sonst bei klinischen Studien üblich, nicht im Phase-III-Programm untersucht, so dass auch für diese Patientengruppe formal keine Daten zur Sicherheit vorliegen.

Tocilizumab – treatment of rheumatoid arthritis

Since January 2009 the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab (RoACTEMRA®) is approved in Europe for the treatment of adults with moderate to severe active rheumatoid arthritis. It is used in combination with methotrexate in patients who did not respond adequately to a treatment with disease modifying drugs or tumor necrosis factor (TNF) inhibitors or who could not tolerate these treatments. Tocilizumab is approved for monotherapy in patients who cannot take methotrexate. Like TNF α -inhibitors tocilizumab affects the inflammatory response. Efficacy and tolerability of tocilizumab were demonstrated in five phase-III-trials.

Keywords: Tocilizumab, rheumatoid arthritis, interleukin-6 receptor inhibitor

Literatur

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903–11.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229, doi:10.1186/ar2669.
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Caratti R, et al. Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Interdisziplinäre Leitlinie Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051–65.
- Klareskog L, van der Heijde D, Jager JP de, Gough A, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675–81.
- Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J* 1998;334:297–314.
- Choy E. Inhibiting Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports* 2008;10:413–7.
- Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4:S233–42.
- Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:241–53.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537–45.
- Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Med Inflammation* 1998;7:347–53.
- Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagiwara K, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1521–9.
- Devlin RD, Reddy SV, Savino R, Ciliberto G, et al. IL-6 mediates the effects of IL-1 or TNF, but not PTHrP or 1,25(OH)₂D₃, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures. *J Bone Miner Res* 1998;13:393–9.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- Schett G, Stach C, Zwerina J, Voll R, et al. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2936–48.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–3.
- EMA. Tocilizumab. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-de.pdf>.
- Hashizume M, Mihara M. Influence of humanized anti-IL-6R antibody, tocilizumab on the activity of soluble gp130, natural inhibitor of IL-6 signaling. *Rheumatol Int* 2009;29:397–401.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein M, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2009;17 March 2009. doi:10.1136/ard.2008.105197.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Brzezicki P, Ambs P, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: The LITHE Study. *EULAR* 2009, Copenhagen: Vortrag OP 157.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–79.
- Genovese M, McKay J, Nasonov E, Mysler E, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to a range of DMARDs: The TOWARD Study. *Am Coll Rheumatol*. 2007:L15.
- Emery P, Keystone E, Tony H, Cantagrel A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516–23.
- Smolen JS, Alten R, Gomez-Reino J, Rizzo W, et al. Efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis: interim analysis of long term extension trials of up to 2.5 years. *EULAR* 2009, Copenhagen: Poster FRI 0133.
- Jones G, Gomez-Reino J, Lowenstein M, Tornero J, et al. Efficacy of tocilizumab vs methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis with no prior MTX or DMARD exposure. *EULAR*; 2009, Copenhagen: Poster FRI 0252.
- Genovese MC, Siri DA, Tomsic M, Woodworth T, et al. Tocilizumab monotherapy improves rheumatoid arthritis outcomes regardless of disease duration. *Am Coll Rheumatol* 2008:Poster 988.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Saurigny D, Alecock E, et al. Safety and tolerability of tocilizumab in combination with methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: 1-year-results of the LITHE-Study. *EULAR* 2009, Copenhagen: Poster FRI 0262.
- van Vollenhoven R, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Ridley D, et al. Long-term safety and tolerability of tocilizumab in patients with a mean treatment duration of 1.5 years. *EULAR* 2009, Copenhagen: Poster SAT 0111.
- van Vollenhoven R, Nishimoto N, Yamanaka H, Woodworth T, et al. Experience with Mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. *EULAR* 2009, Copenhagen: Poster SAT 0081.

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur rheumatoiden Arthritis (RA) ist falsch?

- A Es handelt sich um eine progressive systemische Autoimmunerkrankung.
- B Etwa 1 % der erwachsenen Bevölkerung ist betroffen.
- C Im Verlauf kommt es zum Verlust von Knorpel- und Knorpelsubstanz.
- D Die Erkrankung beginnt meist vor dem 40. Lebensjahr.

2. Welche Aussage zur Therapie der RA ist falsch?

- A Es werden nichtsteroidale Antirheumatika eingesetzt.
- B Therapieziel ist die dauerhafte Remission (DAS28 < 2,6).
- C Methotrexat ist von untergeordneter Bedeutung.
- D Die eingesetzten Biologika richten sich u. a. gegen TNF α .

3. Welche Aussage zu Interleukin-6 (IL-6) ist richtig?

- A Es ist ein 28-kD-Glykopeptid.
- B Es wird unter anderem von B- und T-Zellen gebildet.
- C Seine normale Serumkonzentration beträgt 10 pg/ml.
- D Seine Freisetzung unterliegt keiner zirkadianen Rhythmik.

4. Welche Aussage zu IL-6 ist falsch?

- A Es vermittelt seine Wirkung über membrangebundene und lösliche Rezeptoren.
- B Zur Auslösung der Signalkaskade ist die Bindung an ein weiteres Zelloberflächenprotein erforderlich.
- C Der IL-6-Spiegel korreliert nicht mit der Anzahl der entzündeten Gelenke.
- D Seine Konzentration ist bei rheumatoider Arthritis in der Synovia und in der peripheren Zirkulation erhöht.

5. Pharmakologie: Welche Aussage zu Tocilizumab ist falsch?

- A Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet spezifisch an IL-6-Rezeptoren.
- B Nach intravenöser Verabreichung wird Tocilizumab biphasisch aus dem Kreislauf eliminiert.
- C Die Halbwertszeit ist konzentrationsabhängig.
- D Die Pharmakokinetik schwankt in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht des Patienten.

6. Welche Aussage zur Wirksamkeit von Tocilizumab ist falsch?

- A Nach 24 Wochen waren die ACR-Ansprechraten unter Tocilizumab 8 mg/kg signifikant höher als in den Vergleichsgruppen.
- B Eine Normalisierung der CRP-Werte war unter Tocilizumab bereits nach 8 Wochen zu beobachten.
- C Die mit dem Health Assessment Questionnaire erfasste Lebensqualität verbesserte sich unter Tocilizumab 8 mg/kg signifikant stärker als in den Vergleichsgruppen.

- D Unter Tocilizumab 8 mg/kg erreichten mehr Patienten eine DAS(Disease Activity Score)28-Remission als in den Kontrollgruppen.

7. Welche Aussage zur Verträglichkeit von Tocilizumab ist falsch?

- A Es kamen Infusionsreaktionen vor.
- B Bei Erhöhung des Cholesterolspiegels sprachen die Patienten in der Regel nicht auf eine Therapie mit CSE-Hemmern an.
- C Ein Abfall der neutrophilen Granulozyten wurde beobachtet.
- D Einmalige Erhöhungen der Lebertransaminasen-Werte waren in den ersten 24 Wochen häufiger als später.

8. Welches unerwünschte Ereignis wurde bei Einnahme von Tocilizumab nicht beobachtet?

- A Erhöhtes Infektionsrisiko
- B Exanthem
- C Kopfschmerzen
- D Haarausfall

9. Welche Aussage zu möglichen Wechselwirkungen trifft zu?

- A Methotrexat und NSAR verlangsamen die Clearance von Tocilizumab.
- B Tocilizumab normalisierte in In-vitro-Studien die Expression verschiedener CYP450-Isoenzyme.
- C Glucocorticoide beschleunigen die Clearance von Tocilizumab.
- D Die Wirkung von Tocilizumab auf die CYP450-Enzymaktivität hält nach Absetzen lediglich wenige Stunden an.

10. Welche Aussage zur Indikation und Anwendung von Tocilizumab ist falsch?

- A Es kann in Kombination mit Methotrexat oder anderen DMARD oder in Monotherapie eingesetzt werden.
- B Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg/kg KG.
- C Es wird alle 3 Wochen intravenös verabreicht.
- D Die Therapiekosten liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie die einer Therapie mit TNF α -Inhibitoren.

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

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2008/466) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

Bitte in Druckschrift ausfüllen

„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.

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Oktober 2009 bis

15. November 2009)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. November 2009 (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	☐	☐	☐	☐

Bestimmung freier Leichtketten im Serum bei Plasmazeldyskrasien

Überlegungen zum differenzierten Einsatz des FLC-Tests

Stefan Knop, Würzburg

Mit dem FLC-Test können die freien, also nicht an Schwereketten gebundenen, Kappa- und Lambda-Immunglobulin-Leichtketten (free light chains, FLC) im Serum quantitativ bestimmt werden. Die potenziellen Einsatzmöglichkeiten dieses Tests bei Patienten mit monoklonalen Plasmazellproliferationen (Plasmazeldyskrasien) umfassen unter anderem die Erstdiagnose, die Einschätzung der Prognose, die Rezidiverkennung und die Verlaufskontrolle bei unterschiedlichen Myelomtypen. Der diagnostische Nutzen und der differenzierte Einsatz der FLC-Bestimmung werden nachfolgend im Spiegel veröffentlichter Empfehlungen und Leitlinien diskutiert.

Arzneimitteltherapie 2009;27:309–13.

Die Identifikation eines geeigneten Verlaufsparameters ist bei den meisten Krebserkrankungen Voraussetzung für die eindeutige Messung des Therapieerfolgs. Darüber hinaus sind Verlaufsparameter nicht selten geeignet, eine Risikoabschätzung für den weiteren Krankheitsverlauf eines individuellen Patienten zu treffen. So verhält es sich auch beim multiplen Myelom, einer hämatologischen Systemerkrankung, die ihren Ursprung in den terminal differenzierten B-Lymphozyten, den Plasmazellen, hat [1].

Charakteristisch für das sogenannte sezernierende multiple Myelom ist das Vorkommen eines monoklonalen Eiweißes (Paraprotein, M-Protein) im Serum und/oder Urin des Patienten. Die klonalen Plasmazellen produzieren Immunglobuline eines einzigen Idiotypen (monoklonale Immunglobuline IgG, A oder D), die sich entsprechend immunologisch und im elektrischen Feld gleichartig verhalten.

In etwa 30 % der Myelom-Fälle werden anstelle von intakten Immunglobulinen nur Immunglobulin-Bruchstücke, sogenannte freie Leichtketten oder Bence-Jones-Proteine, gefunden.

In 1–5 % der Fälle liegt ein sogenanntes asekretorisches Myelom vor, bei dem in der Serum- und Urinelektrophorese weder monoklonale Antikörper noch Immunglobulin-Leichtketten nachgewiesen werden können [2].

Charakteristika der Erkrankung

Ein bereits symptomatisches Myelom macht sich häufig durch unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Knochenschmerzen und Infektanfälligkeit bemerkbar. Häufigste Symptome bei neu diagnostizierter Erkrankung sind Knochenschmerzen (in 60 bis 80 % der Fälle) und Anämie (70 %). Hyperkalzämie (15 %) und Niereninsuffizienz

mit erhöhtem Serumcreatinin (20 %) sind seltener. Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung symptomfrei [3]. Bei 80 % der asymptomatischen Patienten ist eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die sogenannte Sturzsenkung, der erste auffällige Befund.

Bei etwa 15 bis 20 % der Patienten wird die Erkrankung zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder Routinekontrollen infolge anderer gesundheitlicher Beschwerden diagnostiziert [3, 4].

Vom *symptomatischen* multiplen Myelom beziehungsweise Plasmozytom sind die „monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS) und das *asymptomatische* multiple Myelom („smoldering myeloma“) abzugrenzen, für die das Fehlen myelomassoziierter Organkomplikationen („Endorganschäden“) charakteristisch ist.

Eine MGUS tritt bei rund 5 % der über 70-Jährigen auf. Mit einer Häufigkeit von etwa 1 % pro Jahr geht sie in eine maligne B-Zell-Erkrankung, meist ein multiples Myelom oder eine primär systemische (AL-)Amyloidose, über [5].

Anhand der für das multiple Myelom charakteristischen Endorganschäden kann das symptomatische Myelom vom asymptomatischen Myelom und der MGUS unterschieden werden. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird als Merkhilfe für die häufigsten Endorganschäden das Akronym „CRAB“ (Hypercalcemia; renal insufficiency; anemia; bone lesions) verwendet [6].

Dr. Stefan Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Zentrum für Innere Medizin, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, E-Mail: Knop_S@medizin.uni-wuerzburg.de

Diagnostik beim multiplen Myelom

Für die Diagnosestellung des symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen multiplen Myeloms sind Nachweise von monoklonalem Eiweiß (M-Protein) in Serum und/oder Urin des Patienten, von klonalen Plasmazellen im Knochenmark (alternativ der biotische Nachweis eines Weichteilplasmozytoms) und von einem oder mehreren der oben genannten „CRAB“-Kriterien nötig [7]. Neben der Knochenmarkpunktion mit zytologischer, histologischer und molekularzytogenetischer Analyse (ob die Durchflusszytometrie aus Knochenmark erforderlich ist bzw. ergänzende Informationen liefert, wird kontrovers diskutiert) gehören die röntgenologische Untersuchung des Skelettsystems (Ganzkörper-CT in Mehrzeilentechnik mit niedriger Strahlendosis) sowie die Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung zum diagnostischen Standard beim multiplen Myelom. Von besonderer Bedeutung ist die Labordiagnostik: Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differenzialblutbild, klinische Chemie mit besonderem Augenmerk auf Calcium und Nierenfunktion. Zur Erfassung des Stadiums und Festlegung eines geeigneten Verlaufsparmeters müssen ferner Gesamteiweiß, Albumin und Beta2-Mikroglobulin im Serum bestimmt werden. Serumeiweißelektrophorese und Immunfixationselektrophorese dienen dem Nachweis und der quantitativen Bestimmung des M-Proteins. Ferner muss der während einer 24-Stunden-Periode gesammelte Urin elektrophoretisch (Immunfixation) untersucht werden. Meist sind entweder die densitometrische Bestimmung des in der Serumeiweißelektrophorese detektierten M-Gradienten (bei Sekretion eines intakten Immunglobulins) oder die Bestimmung der Menge der in den Urin ausgeschiedenen klonalen Leichtketten (Leichtkettenmyelom) geeignete Verlaufsparmeter während der Therapie.

Der FLC-Test, ein latexverstärkter Immunoassay, ermöglicht die nephelometrische Bestimmung der Konzentration freier Leichtketten (kappa und lambda) in Serum und spielt inzwischen unter anderem in der Primärdiagnostik und bei der Beurteilung des Therapieansprechens eine Rolle (s. „Fazit für die Praxis“).

In **Abbildung 1** sind die Serum-Leichtkettenkonzentrationen von Patienten mit Leichtkettenmyelom im Vergleich zu Gesunden dargestellt.

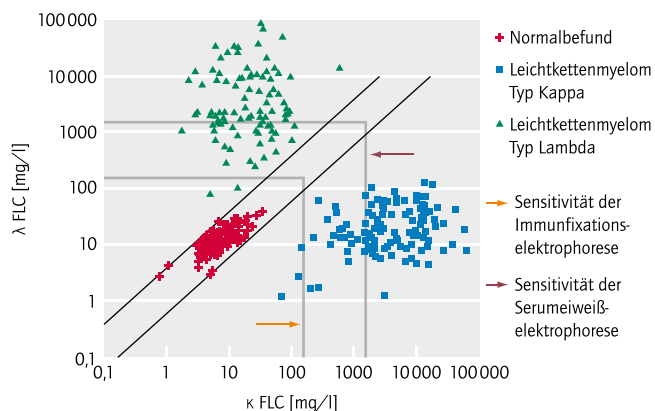


Abb 1. Konzentrationen freier Leichtketten im Serum bei Patienten mit Leichtkettenmyelom und bei Gesunden [nach 20]

Messung der freien Leichtketten im Serum bei nichtsezernierendem multiplen Myelom

Die Häufigkeit des nichtsezernierenden Myeloms liegt bei 1 bis 5 % aller Erkrankungsfälle. Die Diagnose konnte bis vor einigen Jahren nur durch die Analyse von Knochenmarkzytologie und Knochenmark-Stanzzyylinder in Zusammenhang mit weiteren klinischen Kriterien gestellt werden [8]. Im Jahr 2000 berichtete eine britische Arbeitsgruppe erstmals über die Möglichkeit, freie Serum-Immunglobulin-Leichtketten mit einem latexverstärkten Immunoassay (FLC-Test) nephelometrisch zu bestimmen. In 19 von 28 Serumproben von Patienten mit einem asekretorischem Myelom konnten mittels dieses neuen Ansatzes eine deutliche Erhöhung der Kappa- oder Lambda-Leichtkettenkonzentrationen und ein pathologischer Kappa/Lambda-Quotient nachgewiesen werden, bei vier weiteren zeigte sich eine Suppression der nicht betroffenen Kappa- oder Lambda-Leichtketten und nur fünf der Proben blieben unauffällig [9]. Vorteil dieses Ansatzes war die hohe Sensitivität: Einer mittels FLC-Test im Serum messbaren Konzentration freier Leichtketten von weniger als 1 mg/l stehen eine Nachweisgrenze von 150 bis 500 mg/l in der Serumimmunfixation und sogar von 500 bis 2000 mg/l in der Serumelektrophorese gegenüber [10] (Abb. 2).

Messung der freien Leichtketten im Serum bei unterschiedlichen Myelomtypen

Nachdem die hohe Sensitivität des Immunoassays für freie Leichtketten im Serum nachgewiesen war, zeigte eine Untersuchung von 224 Patienten mit Bence-Jones-Myelom (Leichtkettenmyelom) die Einsatzmöglichkeiten dieses neuen Serumtests: Alle 224 Patienten wurden anhand der Serum-FLC-Analyse korrekt identifiziert, ohne dass die Ergebnisse der Immunfixationselektrophorese des Urins hier eine Überlegenheit gezeigt hätten [11]. Interessant war in diesem Zusammenhang, dass im Therapieverlauf 32 % von 82 in dieser Studie während ihrer Behandlung seriell beobachteten Patienten normale Leichtkettenkonzentrationen im Urin erreicht hatten und ihr Ansprechen dementsprechend als komplette Remission (CR) klassifiziert worden war. Dagegen zeigte sich nur bei 11 % dieser Probanden auch eine Normalisierung der Serum-FLC-Konzentration, was der Rate kompletter Remissionen von 9,8 % bei Patienten mit einem intaktes Immunglobulin sezernierenden Myelom entspricht.

Eine deutsche Arbeitsgruppe untersuchte seriell Serum- und Urinproben-Paare von 82 Patienten mit unterschiedlichen Myelomtypen (Myelom mit intaktem Immunglobulin, Leichtkettenmyelom, asekretorisches Myelom) [12]. In 42 % der Proben mit unauffälligem Befund in der Immunfixationselektrophorese (Bence-Jones-Protein negativ) zeigten sich im Serum-FLC-Test pathologische Kappa/Lambda-Quotienten ($> 1,65$ bzw. $< 0,26$). Dagegen fanden sich nur in 5 % (neun Probenpaare) der im Urin test positiven Proben gerade noch normale Serum-FLC-Ergebnisse. Diese Ergebnisse könnten durch einen zu breiten Referenzbereich insbesondere für Kappa-Leichtketten im Urin und eine große renale Clearance von Kappa-Ketten mit rascher Ausscheidung in den Urin zu erklären sein.

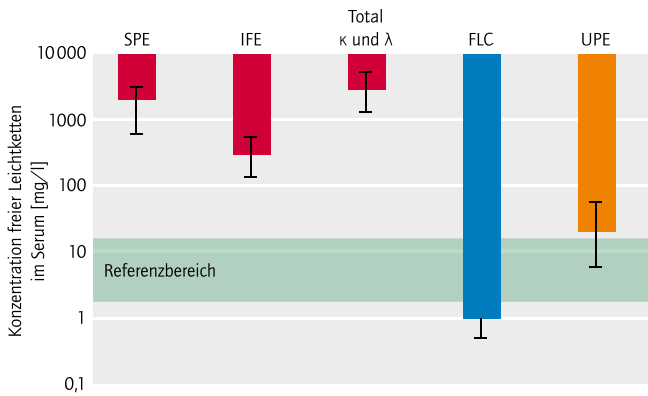


Abb. 2. Sensitivität verschiedener Testverfahren zur Quantifizierung freier Leichtketten im Serum [nach 20]

SPE: Serumeiweißelektrophorese; IFE: Immunfixationselektrophorese; Total κ und λ : Gesamtkonzentration der Kappa- und Lambda-Leichtketten (nephelometrisch gemessen; Assay nicht latexverstärkt); FLC: nephelometrische Bestimmung der Konzentration freier Leichtketten mittels latexverstärktem Immunoassay (FLC-Test); UPE: Urin-Eiweißelektrophorese; die Fehlerbalken geben die laborspezifischen Referenzbereiche der verschiedenen Testverfahren an

Ein weiterer Aspekt dieser Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der Serum-FLC-Konzentrationen und einem positiven Befund in der Urin-Immunfixation. Es zeigte sich, dass die Urinuntersuchung eine vorhandene Bence-Jones-Proteinurie erst bei einer ungefähr 6-fach erhöhten Serum-FLC-Konzentration für Kappa- und sogar einer 11-fach erhöhten Konzentration für Lambda-Ketten anzuzeigen vermag. Dass monoklonale Proteine mit der Serum-FLC-Untersuchung gut über ein weites Konzentrationsspektrum quantifizierbar sind, ist ein großer Vorteil gegenüber dem Urin-Test.

In einer weiteren Studie, die Myelom-Patienten mit Sekretion intakter Immunglobuline betraf, wurde nachgewiesen, dass bei 89% der Patienten ebenfalls im Serum-FLC-Test pathologische Werte vorhanden waren [13]. Die Zahl der auffälligen Proben lag sogar bei 96%, wenn man den Kappa/Lambda-Quotienten betrachtete. Interessanterweise war die prozentuale Abweichung des Kappa/Lambda-Quotienten vom Normwert im FLC-Test bei Patienten mit IgD-Myelom am höchsten und lag im Bereich der Werte von Patienten mit Leichtkettenmyelom. Wiederholte, serielle Messungen bei 17 Patienten aus dieser Studie zeigten einen signifikant rascheren Abfall der Serum-FLC-Konzentrationen im Vergleich zu den betroffenen (intakten) Immunglobulinen. Dies war Ausdruck der signifikant kürzeren Serumhalbwertszeit der FLC (2 bis 6 Stunden im Vergleich zu 20 bis 25 Tagen für intaktes IgG, sechs Tagen für IgA, drei Tagen für IgD und zwei Tagen für IgE). Die Bestimmung der Konzentration der freien Leichtketten im Serum kann deshalb eine Verlaufskontrolle des Therapieansprechens nahezu in „Echtzeit“ ermöglichen.

Bedeutung der FLC-Bestimmung für Myelom-Erstdiagnose und Prognose

Die Gruppe um Bart Barlogie von der University of Arkansas berichtete über den Einsatz des Serum-FLC-Tests zur Erfassung der Ansprechkinetik von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom: Bei 303 Patienten wurde

seriell getestet, wie rasch anfänglich erhöhte FLC-Konzentrationen während der Therapie im Rahmen der „TotalTherapy3“-Studie abfielen [14]. Serum-FLC-Konzentrationen von mehr als 75 mg/dl zum Zeitpunkt der Primärdiagnose waren mit Bence-Jones-Myelom, Niereninsuffizienz, Erhöhung des LDH-Werts, erhöhtem Plasmazellgehalt im Knochenmark und erhöhter Beta2-Mikroglobulin-Konzentration im Serum assoziiert. Überraschenderweise zeigten Patienten mit rascher FLC-Reduktion vor dem zweiten Induktionszyklus trotz vergleichsweise höherer Remissionsqualität ein schlechteres ereignisfreies (HR 2,56; $p=0,003$) und Gesamtüberleben (HR 2,97; $p=0,003$). Die Autoren begründeten diese Beobachtung damit, dass es sich um Fälle mit einerseits rascher initialer Tumorreduktion, aber eben auch aggressiver Proliferation zwischen den Therapiezyklen handelte.

Eine ähnliche Schlussfolgerung zog eine griechische Arbeitsgruppe aus ihrer Untersuchung von 94 Patienten, von denen 13 ein Leichtkettenmyelom hatten: Patienten, bei denen der Serum-FLC-Quotient (Kappa/Lambda-Quotient) über dem Durchschnitt aller Probanden („hohe“ FLC-Ratio) lag, hatten mit 30% ein signifikant schlechteres 5-Jahres-überleben als diejenigen mit einem unter dem Durchschnitt liegenden Quotienten (83%; $p<0,001$). Bei Berücksichtigung der initialen Serum-FLC-Ratio und des ISS(International Staging System)-Stadiums (Tab. 1) verloren weitere prognostische Faktoren bis auf die Serum-LDH ihre Wertigkeit [15]. Autoren der Mayo-Klinik aus Rochester, Minnesota/USA, untersuchten eine große Patientenkohorte mit neu diagnostiziertem Myelom ebenfalls auf die prognostische Wertigkeit des Serum-FLC-Tests bei Diagnosestellung. In dieser Gruppe hatten 22% der Patienten ein Leichtkettenmyelom und 1,4% ein asekretorisches Myelom, das heißt ein nur im FLC-Assay zu messendes Paraprotein [16]. Um herauszufinden, welche Grenzwerte des Kappa/Lambda-Quotienten eine Abschätzung der Prognose erlauben, wurde der Bereich zwischen zwei möglichen Grenzwerten schrittweise erweitert, was mit einer Verbesserung der prognostischen Aussagekraft einherging. Die Grenzwerte wurden schließlich bei 0,03 und 32 festgelegt, wodurch die Gesamtpopulation in zwei zahlenmäßig etwa gleich große Gruppen aufgeteilt wurde. Das mediane Gesamtüberleben der 479 Patienten

Tab. 1. Stadieneinteilung des multiplen Myeloms (International Staging System, ISS)

Stadium	Kriterien	Definition	Medianes Überleben [Monate]
I	Niedrige $\beta 2$ -Mikroglobulin-Konzentration im Serum	$\beta 2$ -Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l und Serum-Albumin $\geq 3,5$ g/dl	62
II	Weder Stadium I noch Stadium III	$\beta 2$ -Mikroglobulin $< 3,5$ mg/l und Serum-Albumin $< 3,5$ g/dl oder $\beta 2$ -Mikroglobulin: 3,5 bis $< 5,5$ mg/l (unabhängig von der Albumin-Konzentration)	44
III	Hohe $\beta 2$ -Mikroglobulin-Konzentration im Serum	$\beta 2$ -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	29

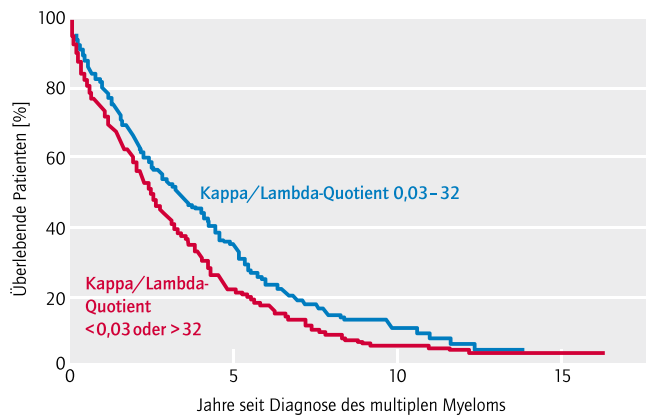


Abb 3. Medianes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Kappa/Lambda-Quotienten (freie Leichtketten im Serum) (Kaplan-Meier-Analyse; nach [16])
Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, deren Kappa/Lambda-Quotient $<0,03$ oder >32 war, lag mit 30 Monaten signifikant unter dem der Patienten mit einem FLC-Quotienten zwischen 0,03 und 32 (39 Monate, $p < 0,001$).

deren Kappa/Lambda-Quotient $<0,03$ oder >32 war, lag mit 30 Monaten signifikant unter dem der 311 Patienten mit einem FLC-Quotienten zwischen 0,03 und 32 (39 Monate, $p < 0,001$; **Abb. 3**). Snozek et al. schlugen daraufhin die Integration pathologischer FLC-Quotienten in das Risikomodell des ISS vor. Zum modifizierten ISS gehören demnach ein pathologischer Serum-FLC-Test sowie eine erniedrigte Albumin- und eine erhöhte Beta2-Mikroglobulin-Konzentration im Serum. Bei Vorhandensein von einem oder mehreren der Kriterien lassen sich vier Risikogruppen bilden, deren Überlebenskurven separiert voneinander verlaufen (**Abb. 4**).

FLC-Assay bei Rezidiv und Transformation

Vermutlich mitbedingt durch die Expansion der therapeutischen Möglichkeiten (autologe und allogene Transplantation, Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib) und die Begünstigung einer klonalen Selektion, häufen sich Berichte über ungewöhnliche klinische Bilder zum Rezidivzeitpunkt. Eine Gruppe aus Freiburg berichtete kürzlich über zehn Patienten mit einem sogenannten „Light chain escape“-Phänomen [17]. Die Autoren subsumierten unter diesem Phänomen

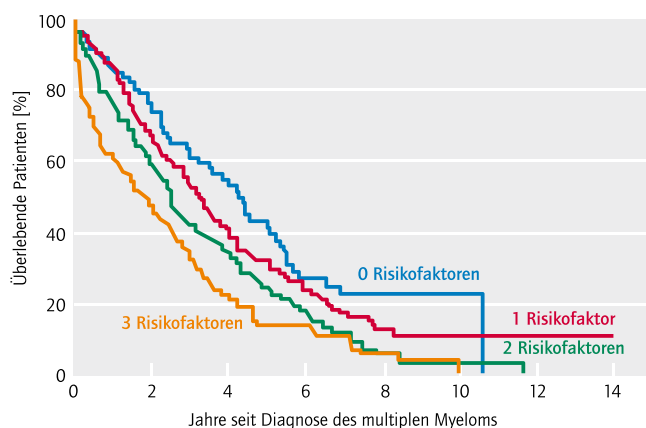


Abb. 4. Modell zur Risikostratifizierung (nach [16])
Risikofaktoren waren pathologischer Serum-FLC-Quotient ($<0,03$ oder >32), β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum $\geq 3,5$ mg/l und Albumin-Konzentration im Serum $<3,5$ g/dl. Das mediane Gesamtüberleben unterschied sich signifikant in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren und betrug bei Patienten mit 0, 1, 2 oder 3 Risikofaktoren 51, 39, 30 oder 22 Monate.

Fälle mit anfänglicher Sekretion intakter Immunglobuline, die zum Zeitpunkt des manifesten Rezidivs aber nicht mehr signifikant anstiegen und dementsprechend nicht zur Rezidivdiagnose geeignet waren. Stattdessen fand sich bei all diesen Patienten eine erhebliche pathologische Erhöhung einer der beiden freien Leichtketten im Serum, die fortan auch zur Quantifizierung des Ansprechens auf die Therapie eingesetzt werden konnten. Die Autoren schlagen eine Aufnahme der regelmäßigen FLC-Analyse bei Patienten mit langjährig bekanntem und scheinbar indolent verlaufendem Myelom insbesondere dann vor, wenn sie „intensiv“ behandelt wurden.

In dieser Serie zeigte sich interessanterweise nur bei einem der zehn Patienten ein extramedullärer Befall durch das Myelom und eine Stabilisierung oder messbare Verbesserung der Erkrankung in neun der Fälle. Im Gegensatz hierzu steht eine Publikation zu drei Patienten, die ebenfalls eine Transformation des Myeloms mit initialer Sekretion intakter Immunglobuline in ein extramedulläres Krankheitsbild mit ausschließlicher Sekretion freier Leichtketten erfuhren [18]. Bei diesen Patienten zeigte sich nur eine marginale Beeinflussbarkeit der Erkrankung durch Rezidivtherapien mit geringen Überlebenszeiten zwischen fünf und zehn Monaten nach Diagnose des extramedullären Rückfalls.

Fazit für die Praxis

Die hohe Sensitivität des Serum-FLC-Assays spiegelt sich mittlerweile auch in den Empfehlungen von Expertengremien und Fachgesellschaften wider. Beispielsweise spielt der FLC-Assay bei der Beurteilung des Therapieansprechens des multiplen Myeloms eine Rolle [7]:

- Konzentration der FLC im Serum als Ersatz einer in der Immunfixationselektrophorese messbaren Erkrankungsaktivität: klonale („involved“) FLC-Konzentration ≥ 10 mg/dl bei pathologischem FLC-Quotienten; damit können auch Patienten mit Serum-M-Protein unter 1 g/dl und Urin-M-Protein unter 200 mg/24 Stunden in Studien eingeschlossen werden
- Es wurde der Begriff der stringenten kompletten Remission (sCR) eingeführt. Dabei muss über die Kriterien der kompletten Remission (CR: kein immunfixations-elektrophoretischer Nachweis monoklonaler Proteine in Serum und Urin, <100 mg Bence-Jones-Proteinurie/24 h; $\leq 5\%$ Plasmazellen im Knochenmark und Verschwinden von Weichteilplasmozytomen) hinaus der FLC-Quotient im Normbereich liegen und es dürfen keine klonalen Plasmazellen mittels Immunhistochemie oder -zytologie nachweisbar sein.

Des Weiteren ist der Einsatz des FLC-Assays beim multiplen Myelom und verwandten Plasmazeldyskrasien seit 2008 in den Leitlinien der „International Myeloma Working Group“ verankert [19]:

- Bei der Suche nach einer zugrunde liegenden Plasmazeldyskrasie beziehungsweise bei der differenzialdiagnostischen Abklärung erreicht die Kombination aus Serumelektrophorese, Immunfixation des Serums und Serum-FLC-Test eine so hohe Sensitivität, dass keine 24-Stunden-Urinsammlung durchgeführt werden muss. Aber: Nach Diagnosestellung muss bei allen Patienten

ein 24-Stunden-Sammelurin analysiert werden. Vor allem bei der primär-systemischen (AL-)Amyloidose wird eine 24-Stunden-Sammelurinprobe benötigt, da hierbei häufig ein nephrotisches Syndrom auftritt.

- Der FLC-Assay besitzt bei allen Plasmazeldyskrasien (Myelom und Vorstufen sowie AL-Amyloidose) eine prognostische Bedeutung. Allerdings gibt es bislang keine daran angepassten therapeutischen Konsequenzen.
- Der FLC-Assay kann bei Patienten mit geringer M-Protein-Konzentration in Serum und Urin als Verlaufsparemeter herangezogen werden. Dies gilt insbesondere für zwei Drittel der Patienten mit asekretorischem Myelom.
- Der FLC-Assay ersetzt bei Myelom-Patienten, bei denen M-Protein im Urin messbar ist, nicht die Bestimmung der Paraproteinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin.
- Bei Patienten mit Sekretion eines intakten Immunglobulins oder von Leichtketten in den Urin besitzt der FLC-Assay seinen Stellenwert aktuell nur im Rahmen der Primärdiagnose und der Überprüfung der CR hinsichtlich stringenter CR.

Unabhängig von diesen publizierten Leitlinien sollte an die serielle Serum-FLC-Bestimmung bei intensiv vorbehandelten Patienten gedacht werden, beispielsweise nach allogener Stammzelltransplantation, bei Einsatz von zwei oder mehr der neuen Substanzen und bei Patienten mit ungewöhnlicher (extramedullärer) Manifestation der Plasmazeldyskrasie bereits bei Primärdiagnose oder bei einem vorangegangenen Rezidiv. Die Erfahrung unserer Klinik weist darauf hin, dass die Bestimmung der Serum-FLC und der Serum-LDH bei nahezu allen Patienten mit extramedullärem Progress oder Rezidiv einen Verlaufsparemeter darstellen kann.

Serum free light chain measurement in patients with plasma cell dyscrasias – considerations on the differentiated use of the FLC assay

The free light chain (FLC) assay does quantify concentrations of free kappa and lambda immunoglobulin light chains in serum. The potential use of this diagnostic test for patients diagnosed with plasma cell dyscrasias includes, amongst others, primary diagnosis, prognosis, detection of relapse and monitoring of disease activity in different types of myeloma. The diagnostic value and differentiated use of the FLC assay are discussed in context of published recommendations and guidelines.

Keywords: Immunoglobulin, free light chains, plasma cell dyscrasia, multiple myeloma

Literatur

1. Böhrer S, Pönisch W. Multiples Myelom. In: Mitrou PS (Hrsg.). Non-Hodgkin-Lymphome. Buchreihe des Tumorzentrums Rhein-Main, 2001:293–329.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Drug therapy: multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860–73.
3. Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. *CA Cancer J Clin* 2007;57:301–18.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21–33.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2006;134:573–89.
6. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, et al.; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379–98.
7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
8. Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1259–72.
9. Drayson MD, Tang LX, Drew R, Mead GP, et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900–2.
10. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437–44.
11. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489–91.
12. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8706–14.
13. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;126:348–54.
14. Van Rhee F, Bolejack V, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. High serum free-light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* 2007;110:827–32.
15. Kyrtsonis M-C, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:240–3.
16. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008;22:1933–7.
17. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, zur Hausen A, et al. „Light-chain escape-multiple myeloma“ – an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:477–84.
18. Dawson MA, Patil S, Spencer A. Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. *Haematologica* 2007;92:143–4.
19. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2008;23:215–24.
20. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis, Fifth Edition, The Binding Site, Birmingham, 2008.

Palonosetron bei Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis

Neue Studiendaten und aktueller Stand der Diskussionen

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Palonosetron (Aloxi®) weist unter den verfügbaren 5-HT₃-Antagonisten nicht nur die höchste Rezeptorbindungsaffinität, sondern auch die längste Eliminationshalbwertszeit auf. Direkte Vergleichsstudien bescheinigen dem Antiemetikum eine überlegene Wirksamkeit bei Chemotherapie(CTX)-induzierter Nausea und Emesis (CINV). Beeindruckend ist in diesem Zusammenhang seine nachhaltige Wirkung in der verzögerten Phase. Die mögliche Kombinierbarkeit mit verschiedenen Wirkstoffen wie Dexamethason, den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten oder Olanzapin eröffnet eine wichtige Option für die klinische Praxis zur weiteren Optimierung der supportiven Therapie.

Arzneimitteltherapie 2009;27:314–20.

Zählten Nausea (Übelkeit) und Emesis (Erbrechen) vor etwa 25 Jahren noch zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen einer Chemotherapie, so ist aktuellen Erhebungen zufolge die akut auftretende Emesis inzwischen unter den zehn dominierenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie (CTX) fast vollständig verschwunden [1, 2]. Allerdings stellen die optimale Beherrschung der Übelkeit am Tag der Chemotherapie und die möglichst vollständige Verhinderung von verzögert auftretender Nausea und Emesis an den Folgetagen weiterhin eine klinisch-pharmakologische Herausforderung dar [3, 4]. Die emetogene Potenz verschiedener Tumortheraeutika ist in **Tabelle 1** angegeben.

Der entscheidende Durchbruch in der Kontrolle der Emesis gelang mit der Einführung des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron (z. B. Zofran®) vor etwa 20 Jahren [4, 5]. Da die Chemotherapie-induzierte Serotoninfreisetzung aus den enterochromaffinen Zellen des Darms mit Ausmaß und Schwere dieser gastrointestinalen Toxizität korreliert, ist der klinische und pharmakoökonomische Erfolg des ersten Vertreters dieser Substanzgruppe leicht nachvollziehbar [6].

Bei der Weiterentwicklung der 5-HT₃-Antagonisten galt es, Substanzen mit einer höchstmöglichen Bindungsaffinität zum 5-HT₃-Rezeptor und einer möglichst langen Eliminationshalbwertszeit zu finden, um mit einer Einmalgabe einen möglichst effektiven Schutz am Tag der Chemotherapie und darüber hinaus erzielen zu können [4].

Als im Jahr 2005 die Markteinführung von Palonosetron (Aloxi®) erfolgte, war es nach Ondansetron, Tropisetron (Navoban®), Granisetron (z. B. Kevatri®) und Dolasetron (z. B. Anemet®) bereits der fünfte verfügbare 5-HT₃-Antagonist zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis (CINV). Allerdings bietet Palonosetron

(Abb. 1) gewisse pharmakokinetische und -dynamische Vorteile.

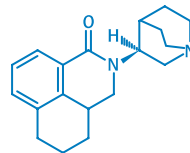


Abb. 1. Palonosetron

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Palonosetron bindet von allen bisher verfügbaren 5-HT₃-Antagonisten mit der höchsten Affinität an 5-HT₃-Rezeptoren in der Peripherie und in der Chemorezeptor-Triggerzone des Zentralnervensystems (**Tab. 2**). Im Vordergrund der Wirkung steht der kompetitive Antagonismus gegenüber dem körpereigenen Neurotransmitter Serotonin. Darüber hinaus werden auch allosterische Effekte des Wirkstoffs am Rezeptor diskutiert, die lang anhaltende Inhibitionen nach sich ziehen [7–10].

Bis heute ist nicht eindeutig geklärt, inwieweit die Pharmakokinetik eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten entscheidenden Einfluss auf seine antiemetische Wirksamkeit im zeitlichen Verlauf hat. Allerdings zeigen ältere Arbeiten eine Korrelation zwischen höheren Plasmaspiegeln über die Zeit und den erreichten antiemetischen Ansprechraten [11]. Zum anderen wird immer deutlicher, dass bei prolongierter Chemotherapie-assoziiert akuter Nausea und Emesis, wie

Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen,
E-Mail: hans-peter.lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Emetogene Potenz verschiedener Tumortheraeutika [mod. nach 2]

Schweregrad	Wirkstoffe
Hohes emetogenes Risiko (> 90 %)	Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin (AC, EC), Carmustin > 250 mg/m ² , Cisplatin ≥ 50 mg/m ² , Cyclophosphamid > 1 500 mg/m ² , Dacarbazin, Procarbazine (oral), Streptozocin
Moderates emetogenes Risiko (30–90 %)	Arsentrioxid, Azacitidin, Busulfan > 4 mg/Tag, Carboplatin, Carmustin ≤ 250 mg/m ² , Cisplatin < 50 mg/m ² , Cyclophosphamid ≤ 1 500 mg/m ² , Cyclophosphamid (oral), Cytarabin > 1 g/m ² , Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid (oral), Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Irinotecan, Lomustin, Melphalan > 50 mg/m ² , Methotrexat 250 bis > 1 000 mg/m ² , Oxaliplatin > 75 mg/m ² , Temozolomid (oral), Vinorelbin (oral)
Niedriges emetogenes Risiko (10–30 %)	Bexaroten, Capecitabin, Cytarabin (100–200 mg/m ²), Docetaxel, Doxorubicin (liposomal), Etoposid, Fludarabin (oral), 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Methotrexat > 50 mg/m ² < 250 mg/m ² , Mitomycin, Mitoxantron, Paclitaxel-Albumin, Pemetrexed, Topotecan, Vorinostat
Minimales emetogenes Risiko (< 10 %)	Alemtuzumab, Asparaginase, Bevacizumab, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Cetuximab, Chlorambucil (oral), Cladribin, Decitabin, Dasatinib, Erlotinib, Fludarabin, Gefitinib, Gemtuzumab-Ozogamicin, Hydroxyurea, Lapatinib, Lenalidomid, Melphalan (oral), Methotrexat ≤ 50 mg/m ² , Nelarabin, Panitumumab, Pentostatin, Rituximab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Thalidomid, Thioguanin, Trastuzumab, Valrubicin, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin

sie häufig unter Cyclophosphamid oder Carboplatin beobachtet werden (Abb. 2) [4], diejenigen 5-HT₃-Antagonisten in der Einmalgabe von Vorteil sind, die eine längere Eliminationshalbwertszeit als Ondansetron aufweisen [12].

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe von 0,25 mg Palonosetron über 30 Sekunden (etwa 30 Minuten vor Beginn einer Chemotherapie) werden innerhalb von 144 Stunden etwa 80 % der applizierten Dosis im Urin wiedergefunden, etwa 40 bis 50 % davon in unveränderter Form. Die Eliminationshalbwertszeit wird bei Erwachsenen mit etwa 40 Stunden angegeben [13]. Bei pädiatrischen Patienten (Alter 28 Tage bis 17 Jahre) liegt die Halbwertszeit in einem Bereich zwischen 21 und 37 Stunden [14].

Tab. 2. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von 5-HT₃-Antagonisten im Vergleich [mod. nach 4]

Parameter	Dolasetron	Tropisetron	Granisetron	Ondansetron	Palonosetron
Dosierung	1 × 100 mg i. v. oder 200 mg p. o.	1 × 5 mg i. v. oder p. o.	1 × 10–40 µg/kg/Tag i. v. oder 2 mg p. o.	1(–4) × 8 mg i. v. oder 1–2 × 8 mg p. o.	1 × 0,25 mg i. v.
Rezeptorbindungsaffinität (pK _i)	7,6	8,8	8,4	8,1	10,5
Halbwertszeit	7,5 h	8 h	9 h	4 h	40 h
Orale Bioverfügbarkeit	70–89 %	60 % dosisabhängig	60 %	48–75 %	50–60 %
Metabolismus	Carbonylreductase CYP2D6	CYP2D6	CYP3A4/5	CYP3A4/5 CYP1A2 CYP2D6	CYP2D6 CYP1A2 CYP3A4/5

pK_i: dekadischer Logarithmus der Inhibitions- bzw. Rezeptorbindungskonstante

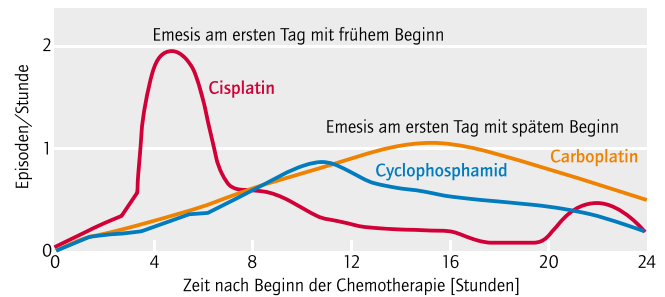


Abb. 2. Inzidenz der akuten Emesis während der ersten 24 Stunden nach Beginn einer Therapie mit Cisplatin, Carboplatin oder Cyclophosphamid [mod. nach 4]

Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigen im Dosisbereich 0,3–90 µg/kg KG proportional an [43].

Etwa 62 % der verabreichten Dosis sind an Plasmaprotein gebunden [43].

Die metabolische Clearance des Wirkstoffs wird vorwiegend über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 vermittelt, die Isoenzyme CYP1A2 und CYP3A4/5 sind von nachgeordneter quantitativer Bedeutung (Tab. 2). Trotz der besonderen Bedeutung des CYP2D6 zeigen weitergehende Untersuchungen, dass ein genetischer Polymorphismus des Enzyms – anders als beim strukturverwandten Tropisetron – keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Pharmakokinetik von Palonosetron hat, da in diesem Fall sehr wahrscheinlich die Isoenzyme CYP1A2 und CYP3A4/5 kompensatorisch in die Biotransformation eingreifen. Hauptmetaboliten sind Palonosetron-N-Oxid und 6-S-Hydroxypalonosetron, von denen allerdings nur noch etwa 1 % der 5-HT₃-antagonistischen Wirkung ausgeht [8, 13].

Klinische Studien zur Wirksamkeit

Phase-III-Studien

Entscheidend für die Zulassung durch die EMEA (European Medicines Agency) waren die Ergebnisse der Phase-III-Studien von Eisenberg et al. (2003) und Gralla et al. (2003) [15, 16]. In beiden Studien erhielten die Patienten eine moderat emetogene Chemotherapie (MEC). Die Gabe des Antiemetikums erfolgte ausschließlich am Tag der Chemotherapie. Ein komplettes Ansprechen (Tab. 3) lag vor, wenn keine Emesis auftrat und keine „Rescue-Medikation“

Tab. 3. Richtungsweisende Phase-III-Studienergebnisse mit Palonosetron bei Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis

Studie	Chemotherapie-Regime	Studienarme Antiemetische Therapie	Patienten [n]	Endpunkt: komplettes Ansprechen		
				Akute Phase (0–24 h)	Verzögerte Phase (24–120 h)	Gesamt (0–120 h)
Gralla et al. (2003) [16]	Moderat emetogen (MEC) Ca. 63 % CP < 1,5 g/m ² Ca. 50 % Doxorubicin Ca. 18 % Cisplatin ≤ 50 mg/m ²	PAL 0,25 mg i. v.	189	81,0*	74,1*	69,3*
		OND 32 mg i. v.	185	68,6	55,1	50,3
Eisenberg et al. (2003) [15]	Moderat emetogen Ca. 75 % CP < 1,5 g/m ² Ca. 48 % Doxorubicin Ca. 20 % Epirubicin Ca. 15 % Carboplatin	PAL 0,25 mg i. v. ^a	189	63,0	54,0*	46,0*
		DOL 100 mg i. v. ^a	191	52,9	38,7	34,0
Cartmell et al. (2003) [17]	Mehrere Zyklen hoch- (HEC) und moderat emetogener Chemotherapie (gepoolte Daten aus Phase-III-Studiendaten)	Zyklus 1: PAL 0,75 mg i. v.	875	61,7	59,0	50,4
		Zyklus 4: PAL 0,75 mg i. v.	77	61,0	71,4	55,8
Aapro et al. (2006) [18]	Hochemetogen Ca. 82 % Cisplatin ≥ 60 mg/m ² Ca. 26 % CP > 1 500 mg/m ² Ca. 13 % Dacarbazin	PAL 0,25 mg i. v., DEXA 20 mg i. v.	150	64,7	42,0*	40,7*
		OND 32 mg i. v., DEXA 20 mg i. v.	147	55,8	28,6	25,2
Saito et al. (2009) [21]	Hochemetogen Ca. 57 % Cisplatin ≥ 50 mg/m ² Ca. 43 % AC oder EC	PAL 0,75 mg i. v. + DEXA 16 mg i. v. (Tag 1) bzw. DEXA 8 mg i. v. oder 4 mg p. o. ** (Tag 2 + 3)	555	75,3	56,8*	51,5*
		GRAN 40 µg/kg/i. v. + DEXA 16 mg i. v. (Tag 1) bzw. DEXA 8 mg i. v. oder 4 mg p. o. ** (Tag 2 + 3)	559	73,3	44,5	40,4

CP: Cyclophosphamid; AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; PAL: Palonosetron; OND: Ondansetron; DOL: Dolasetron; GRAN: Granisetron; DEXA: Dexamethason; ^a Zugabe von Dexamethason (Tag 1) nach Ermessen des Studienarztes; * p < 0,05 (signifikanter Vorteil zugunsten von Palonosetron); ** DEXA 8 mg i. v. bei Cisplatin, 4 mg p. o. bei AC oder EC

(Anmerkung: In den Studien von Gralla et al. [16], Eisenberg et al. [15] und Aapro et al. [18] wurde auch die Wirksamkeit von 0,75 mg Palonosetron i. v. untersucht. Da sich im Vergleich zu 0,25 mg Palonosetron jedoch keine signifikanten Vorteile im kompletten Ansprechen ergaben, sind die Ergebnisse hier nicht angegeben.)

erforderlich war. In der Studie von Gralla et al. waren die kompletten Ansprechraten unter 0,25 mg Palonosetron i. v. sowohl in der akuten Phase (0–24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) als auch in der verzögerten Phase (24–120 h) signifikant höher als unter 32 mg Ondansetron i. v. (p < 0,05; Tab. 3). Eisenberg et al. konnten für 0,25 mg Palonosetron i. v. sowohl in der verzögerten Phase als auch über den gesamten Zeitraum von 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie signifikant höhere komplette Ansprechraten nachweisen als für 100 mg Dolasetron i. v. (p < 0,05; Tab. 3). In dieser Studie hatten 5 % der Patienten zusätzlich Dexamethason erhalten.

Die Analyse der gepoolten Phase-III-Studiendaten ergab, dass ein komplettes Ansprechen während 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie über mehrere Therapiezyklen hinweg aufrechterhalten werden konnte (Tab. 3) [17]. Aapro et al. (2006) verglichen die Wirksamkeit von Palonosetron mit der von Ondansetron bei hochemetogener Chemotherapie (HEC) [18]. Auch in dieser Studie erfolgte die Antiemetika-Gabe ausschließlich am Tag der Chemotherapie (Tab. 3). 67 % der Patienten wurde zusätzlich Dexamethason verabreicht [19, 20]. Da etwa 82 % der Patienten Cisplatin in einer Dosierung von mindestens 60 mg/m² i. v. erhielten, lag die Standarddosis des Glucocorticoids bei 20 mg i. v. Es

zeichnete sich ein tendenzieller Vorteil zugunsten von Palonosetron am Tag der Chemotherapie, jedoch ein signifikanter Vorteil an den Folgetagen ab. Da sich mit 0,75 mg Palonosetron i. v. gegenüber 0,25 mg Palonosetron i. v. keine signifikanten Vorteile im kompletten Ansprechen erkennen ließen, wurde schließlich nur für die intravenöse Applikationsform mit 0,25 mg Palonosetron die Zulassung beantragt [15, 16].

Die Wirkung von Palonosetron auf die verzögerte Nausea und Emesis war eine zentrale Fragestellung in der kürzlich veröffentlichten Studie von Saito et al. (Tab. 3) [21]. Ein Studienarm wurde mit Palonosetron und Dexamethason, der andere mit Granisetron und Dexamethason am Tag der Chemotherapie (HEC) behandelt. Das Studiendesign berücksichtigte darüber hinaus die Empfehlung, Glucocorticoide bei hochemetogener Chemotherapie zumindest über drei Tage zu verabreichen. Da in Japan der Neurokinin-1-Rezeptorantagonist Aprepitant (EMEND®) zum Zeitpunkt der Studie nicht zugelassen war, konnte dieses Antiemetikum nicht zusätzlich berücksichtigt werden. Damit wurde in der Studie von Saito et al. erstmals untersucht, ob der in früheren Studien festgestellte positive Einfluss von Palonosetron auf die verzögerte Phase auch bei begleitender Dexamethason-Gabe zu beobachten ist. Es zeigte sich, dass

bei Einmalgabe von Palonosetron am Tag der Chemotherapie trotz begleitender Glucocorticoid-Gabe signifikant mehr Patienten in der verzögerten Phase (24–120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) ein komplettes Ansprechen erreichten als bei Einmalgabe von Granisetron. Da in der frühen Phase nach Chemotherapie kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zu beobachten war, ist der vorteilhafte Effekt auf die verzögerte Phase nicht allein durch einen Carry-over-Effekt zu erklären [21].

Phase-II-Studien

In der Phase-II-Studie von Grote et al. (Tab. 4) wurde der Frage nachgegangen, welche kompletten Ansprechraten (CR) mit einer Kombination aus Palonosetron, Dexamethason und Aprepitant – gemäß den aktuell gültigen ASCO(American Society of Clinical Oncology)-Leitlinien ([3], [19]) – erreicht werden können. Sowohl in der verzögerten Phase als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum von 0 bis 120 Stunden konnte bei 78 % der Patienten ein komplettes Ansprechen beobachtet werden [22].

Navari et al. setzten in ihrer Phase-II-Studie anstelle des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant das atypische Neuroleptikum Olanzapin ein und konnten ebenfalls hohe Ansprechraten feststellen (Tab. 4) [23]. Olanzapin wirkt an den zentralen Dopaminrezeptoren D₁, D₂, D₃ und D₄ und an den Serotoninrezeptoren 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ und 5-HT₆ antagonistisch. Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika (z. B. Levomepromazin) führt Olanzapin in den konventionellen Dosen zu keinen nennenswerten extrapyramidalen Reaktionen und seine appetitanregende Begleitwirkung wird in der Supportivtherapie der klinischen Onkologie eher als Vorteil gesehen. Tatsächlich sind die Studienergebnisse von Navari et al. den Ergebnissen von Grote et al. sehr ähnlich (Tab. 4). Olanzapin könnte somit ein wertvolles zusätzliches Antiemetikum in der klinischen Onkologie darstellen [23].

Einhorn et al. untersuchten die antiemetische Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Palonosetron-haltigen Dosierungsschemas bei mehrtägiger Cisplatin-Gabe (Tag 1–5) und kamen zu dem Schluss, dass Palonosetron mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit intermittierend an den Tagen 1, 3 und 5 verabreicht werden kann (Tab. 4) [24]. Hingegen scheint es nicht empfehlenswert, bei einem über mehrere Tage geplanten Chemotherapie-Protokoll die Palonosetron-Gaben nur an den Tagen 1 und 4 vorzusehen, da dies zu ungünstigeren Ergebnissen führen kann als die Gabe alle 48 Stunden [25].

Grunberg et al. gingen schließlich der Frage nach, ob nicht durch eine einmalige Gabe der drei Antiemetika Aprepitant, Dexamethason und Palonosetron vor der Chemotherapie die antiemetische Supportivtherapie in der klinischen Praxis vollständig abgedeckt werden kann. Sie entschieden sich für eine Dosierung von 285 mg Aprepitant p. o., 20 mg Dexamethason p. o. und 0,25 mg Palonosetron i. v. und beobachteten in diesem Zusammenhang eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit (Tab. 4) [26].

Darüber hinaus ergaben Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien in dem Beobachtungszeitraum von 5 Tagen bei übergewichtigen Patienten mit einem Körpergewicht > 90 kg keine geringere Wirksamkeit unter der Standarddosis von 0,25 mg i. v. [27] und bei Patienten ≥ 65 Jahre trotz zunehmender Komorbiditäten ebenfalls hohe Ansprechraten unter Palonosetron im Vergleich zu den Vergleichsarmen [28].

Untersuchungen mit pädiatrischen Patienten bestätigten nicht nur die hohe Wirksamkeit von Palonosetron in einem Dosisbereich von 3 bis 10 µg/kg, sondern auch seine Überlegenheit gegenüber Ondansetron [29]. Unter Palonosetron konnte eine gegenüber Ondansetron signifikante Reduktion der Emesis in den ersten 3 Tagen und der Nausea in den ersten 4 Tagen beobachtet werden (p < 0,05). Berücksichtigt wurden dabei Altersgruppen zwischen 28 Tagen und 17 Jahren. Die klinische Pharmakokinetik ist bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen ähnlich.

Tab. 4. Phase-II-Studiendaten mit Palonosetron zu verschiedenen Fragestellungen in der klinischen Onkologie

Studie	Chemotherapie-Regime	Antiemetische Therapie	Komplettes Ansprechen [%]		
			Akute Phase (0–24 h)	Verzögerte Phase (24–120 h)	Gesamt (0–120 h)
Grote et al. (2006) [22] (n=58)	Moderat emetogen	PAL 0,25 mg i. v. (Tag 1) APR 125/80/80 mg p. o. (Tag 1–3) DEXA 12/8/8 mg p. o. (Tag 1–3)	88 (93 ohne Emesis) (71 ohne Nausea)	78 (93 ohne Emesis) (53 ohne Nausea)	78 (91 ohne Emesis) (52 ohne Nausea)
Navari et al. (2007) [23] (n=40)	Hoch- und moderat emetogen	PAL 0,25 mg i. v. (Tag 1) DEXA 20 mg (HEC) bzw. 8 mg (MEC) p. o. oder i. v. (Tag 1) Olanzapin 10 mg p. o. (Tag 1–4)	100 (HEC) 97 (MEC)	75 (HEC) 75 (MEC)	75 (HEC) 72 (MEC)
Einhorn et al. (2007) [24] (n=41)	Hochemetogen Cisplatin 20 mg/m ² /Tag (Tag 1–5) (EP, BEP, VIP)	PAL 0,25 mg i. v. (Tag 1, 3, 5) DEXA 20 mg i. v. (Tag 1+2) DEXA 2 x 8 mg p. o. (Tag 6+7) DEXA 2 x 4 mg p. o. (Tag 8)	82,9	41,5–75,6	34,1
Grunberg et al. (2009) [25] (n=41)	Moderat emetogen	PAL 0,25 mg i. v. (30 min vor CTX) APR 285 mg p. o. (60 min vor CTX) DEXA 20 mg p. o. (60 min vor CTX)	76 100 (ohne Emesis) 59 (ohne Nausea)	66 95 (ohne Emesis) 41 (ohne Nausea)	51 95 (ohne Emesis) 32 (ohne Nausea)

PAL: Palonosetron; APR: Aprepitant; DEXA: Dexamethason; EP: Etoposid/Cisplatin; BEP: Bleomycin/Etoposid/Cisplatin; VIP: Etoposid/Ifosfamid/Cisplatin; CTX: Chemotherapie; HEC: hochemetogene Chemotherapie; MEC: moderat emetogene Chemotherapie

Schließlich liegen inzwischen auch erste Arbeiten mit Palonosetron zur Vermeidung von postoperativer Nausea und Emesis (PONV) vor, die dem 5-HT₃-Antagonisten ebenfalls eine hohe Wirksamkeit bescheinigen [30].

Verträglichkeit

Nach Einführung des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron zeichnete sich schnell ab, dass es sich bei dieser Wirkstoffklasse um sehr gut verträgliche Substanzen handelt. Beobachtete Nebenwirkungen wie Obstipation oder Kopfschmerzen waren für die Nutzen-Risiko-Abwägung von untergeordneter Bedeutung [4].

Saito et al. verglichen die Verträglichkeit von 0,75 mg Palonosetron i. v. und 40 µg/kg Granisetron i. v.: 17 der 1119 untersuchten Patienten entwickelten Grad-3-Nebenwirkungen, wobei es sich sehr wahrscheinlich bei nur jeweils einem Patienten pro Gruppe tatsächlich um unerwünschte Arzneimittelwirkungen handelte, während die anderen Ereignisse mit der Grunderkrankung in Zusammenhang standen [21].

In klinischen Studien wurde Palonosetron in Dosierungen von bis zu 6 mg i. v. eingesetzt – unerwünschte Ereignisse waren unter der höchsten Dosis jedoch nicht häufiger als unter 0,25 mg [8, 43].

Darüber hinaus wurde im Rahmen einer Studie geprüft, ob es unter Palonosetron zu klinisch relevanten Verlängerungen des QT_c-Intervalls kommen kann. Als Referenzsubstanz wurde Moxifloxacin (400 mg) verwendet. In der Placebo-kontrollierten Studie führte die zugelassene Dosis von 0,25 mg Palonosetron weder zu bemerkenswerten Veränderungen des QT_c-Intervalls noch zu anderen relevanten Abweichungen im EKG [31].

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind unter Palonosetron sehr unwahrscheinlich, da von diesem Wirkstoff weder Cytochrom-P450-inhibierende noch -induzierende Eigenschaften ausgehen. Interferenzen mit verschiedenen Tumortherapeutika auf Zellebene wurden bisher nicht beschrieben [4, 8].

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Palonosetron-HCL ist als Durchstechflasche (250 µg/5 ml) unter dem Handelsnamen Aloxi® seit März 2005 zugelassen und in Deutschland im Handel. Das Arzneimittel ist indiziert zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie und zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung [43]. Aufgrund unzureichender Datenlage wird die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen [43].

Der Wirkstoff sollte etwa 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie über 30 Sekunden intravenös injiziert werden. Alternativ haben Arbeitsgruppen Palonosetron entweder NaCl 0,9% oder Glucose 5% zugesetzt und über 5 bis 10 Minuten i. v. verabreicht. Physikalisch-chemisch sind solche

Tab. 5. ASCO-Empfehlungen zur Prophylaxe einer Chemotherapie-induzierten Emesis nach Emesis-Risikokategorie [mod. nach 3, 19]

Emesis-Risikokategorie (Emesis-Inzidenz ohne Antiemetika)	Therapieschema
Hoch (> 90 %)	Serotonin-(5-HT ₃)-Antagonist: Tag 1 Dexamethason: Tage 1, 2, 3 Aprepitant: Tage 1, 2, 3
Moderat (30 % bis 90 %)	Serotonin-(5-HT ₃)-Antagonist: Tag 1 Dexamethason: Tag 1 (Aprepitant: Tage 1, 2, 3)*
Niedrig (10 % bis 30 %)	Dexamethason: Tag 1
Minimal (< 10 %)	Bei Bedarf verordnen

Dosierungen der 5-HT₃-Antagonisten bei hochemetogener Chemotherapie: Dolasetron 100 mg i. v. (30 min vor CTX) oder 100 mg p. o. (60 min vor CTX), Granisetron 1 mg i. v. oder 2 mg p. o., Ondansetron 8 mg oder 0,15 mg/kg i. v. oder 24 mg p. o., Palonosetron 0,25 mg i. v., Tropisetron 5 mg i. v. oder p. o.

Dosierung von Dexamethason: bei HEC (mit Aprepitant) 12 mg p. o. bzw.

8 mg i. v. (Tag 1), 8 mg p. o. (Tag 2 + 3); bei MEC 8 mg p. o. oder i. v. (Tag 1)

Dosierung von Aprepitant: 125 mg p. o. (Tag 1), 80 mg p. o. (Tag 2 + 3)

*ab Zyklus 1 bei Anthracyclin/Cyclophosphamid-Protokollen, ansonsten fakultativ nach individuellen Risikofaktoren; 5-HT₃: 5-Hydroxytryptamin-3; CTX: Chemotherapie; HEC: hochemetogene Chemotherapie, MEC: moderat emetogene Chemotherapie

Zubereitungen bei streng aseptischer Herstellung über mindestens 48 Stunden bei Raumtemperatur und 14 Tage bei 4°C stabil. Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 4,5 und 5,5. Untersuchungen zur physikalisch-chemischen Stabilität mit anderen Arzneistoffen in Lösung zeigten, dass auch der Zusatz von Dexamethasonphosphat möglich ist [32, 33].

Dosisanpassungen bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sind nicht erforderlich [43].

Da zum Zeitpunkt der Zulassung keine Untersuchungen in der Kombination mit Aprepitant vorlagen, finden Kombinationen mit einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten in der Gebrauchsinformation bisher keine Erwähnung, gemäß den gültigen ASCO-Leitlinien sind sie allerdings ausdrücklich bei hochemetogenen Chemotherapie-Protokollen empfohlen (Tab. 5) [19]. Bisherige Studienergebnisse lassen auf eine weitere Verbesserung der antiemetischen Wirkung im Rahmen einer Kombination aus Palonosetron und Aprepitant schließen [26, 34, 35].

Diskussion

Palonosetron ist der fünfte Vertreter der 5-HT₃-Antagonisten auf dem Markt, der zur Prophylaxe von Nausea und Emesis bei hochemetogenen (HEC) und moderat emetogenen Chemotherapien (MEC) eingesetzt werden kann. Gegenüber allen anderen Vertretern dieser Substanzklasse weist Palonosetron nicht nur die höchste Affinität zum 5-HT₃-Rezeptor auf, sondern zeichnet sich auch durch die mit Abstand längste Eliminationshalbwertszeit aus [4]. Direkte Vergleichsstudien bescheinigten Palonosetron nicht nur gegenüber Ondansetron, sondern auch gegenüber Dolasetron eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Vermeidung von Chemotherapie-assoziierte Nausea und Emesis über einen Beobachtungszeitraum von 0 bis 120 Stunden

[15, 16]. Diese Überlegenheit der Einmalgabe von Palonosetron gegenüber anderen 5-HT₃-Antagonisten wurde im Rahmen einer Metaanalyse vor kurzem erneut bestätigt [44].

Die ersten Phase-III-Studien von Gralla et al. (2003) [16] und Eisenberg et al. (2003) [15] wurden von der Kritik begleitet, dass ein Großteil der Patienten weder am Tag der Chemotherapie noch an den Folgetagen gleichzeitig Dexamethason erhalten hatten, wodurch nicht nur dessen synergistische antiemetische Wirksamkeit unberücksichtigt blieb [36], sondern auch ein inzwischen nicht mehr leitliniengerechtes Studienprotokoll zugrunde gelegt worden war [19]. Aus wissenschaftlichen Überlegungen heraus muss man jedoch das Argument gelten lassen, dass ein direkter Vergleich umso aussagekräftiger ist, je weniger flankierende Arzneimittel in den Studiengruppen eine Rolle spielen.

In der Studie von Aapro et al. (2006) wurde geprüft, ob sich bei hochemetogenen Protokollen unter gleichzeitiger Dexamethason-Gabe am Tag der Chemotherapie der bisher beobachtete signifikante Vorteil von Palonosetron möglicherweise aufhebt. Tatsächlich konnte der vorteilhafte Effekt – insbesondere auf die verzögerte Phase – bestätigt werden [18]. Darüber hinaus zeigten Saito et al. dass die gleichzeitige leitliniengerechte Anwendung von Dexamethason in beiden Gruppen über den Tag der Chemotherapie hinaus den signifikanten Vorteil von Palonosetron nicht schmälert. Dass die Ergebnisse dieser Studie mit einer Dosierung von 0,75 mg Palonosetron erzielt wurden, spielt hierbei eine untergeordnete Rolle, da mehrere Phase-III-Studien keinen Vorteil der höheren Dosis gegenüber 0,25 mg Palonosetron ableiten konnten. Diese Daten werden durch eine retrospektive Analyse von acht Studien mit 1926 Patienten bestätigt, die beim ASCO-Kongress im Jahr 2009 in Orlando vorgestellt wurde [21, 37].

Der Verzicht auf Aprepitant in den beiden Studienarmen hängt mit der zum Studienzeitpunkt fehlenden Zulassung des Präparats in Japan zusammen. Ob Palonosetron auch unter der gleichzeitigen Anwendung des Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten zu signifikanten Vorteilen führt, könnte Gegenstand zukünftiger randomisierter Studien sein.

Durch inzwischen publizierte Phase-II-Studien konnten bereits einige interessante Aspekte auf den Weg gebracht werden, wie

- die Möglichkeit der kompletten antiemetischen Abdeckung am Tag der Chemotherapie, die keine Nachdosierungen (z. B. Rescue-Medikation) erforderlich macht und insbesondere mit der Einführung von Casopitant (derzeit in klinischer Prüfung, Phase III) zukünftig stärker fokussiert werden dürfte [22],
- der Einsatz von Palonosetron in der Pädiatrie [14] und zur Vermeidung der postoperativen Nausea und Emesis (PONV) [30] oder
- die Berücksichtigung von Olanzapin als weitere antiemetisch wirksame Option, da in der Studie von Navari et al. nahezu 100% der Patienten sowohl bei hoch- als auch bei moderat emetogenen Chemotherapie-Protokollen ein komplettes Ansprechen erreicht hatten [23].

Olanzapin bringt gegenüber den Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten Aprepitant und Casopitant keine moderaten Cytochrom-P450-inhibierenden Eigenschaften mit sich, so

dass es unter anderem bei Arzneistoffen mit hohem First-Pass-Effekt Vorteile bieten könnte. Zwar gelten Interaktionen zwischen Aprepitant und intravenös applizierten Zytostatika als klinisch nicht relevant, jedoch zeigt ein Fallbericht mit Ifosfamid, dass noch nicht alle Fragen zu Kombinationstherapien mit Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten gänzlich geklärt sind [38]. In einem kürzlich vorgestellten Pilotprojekt stand ein direkter Wirksamkeitsvergleich zwischen Aprepitant (Tag 1–3) und Olanzapin (Tag –2 bis Tag 4) im Mittelpunkt des Interesses, wobei alle Patienten einmalig Palonosetron und Dexamethason über mehrere Tage erhielten. Die Untersuchungsergebnisse lassen auf eine vergleichbare antiemetische Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe schließen, allerdings sind Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig, um diese Beobachtungen zu erhärten [39].

Der Vorteil von Palonosetron auch in der verzögerten Phase der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis ist beeindruckend und überraschend zugleich, denn schließlich wird allgemein angenommen, dass 5-HT₃-assoziierte Prozesse mehr als 24 Stunden nach erfolgter Chemotherapie nur noch eine untergeordnete Rolle spielen [40, 41]. Eine große Metaanalyse unterstützt diese Hypothese, da sie mit einer NNT (number needed to treat) von 39 einen zusätzlichen Nutzen von 5-HT₃-Antagonisten an den Folgetagen bei zusätzlicher Gabe zu einer Standardtherapie mit Dexamethason in Frage stellt [41]. Die Studienergebnisse von Saito et al. stehen hierzu in einem gewissen Widerspruch. Sie lassen keinen signifikanten Unterschied zwischen Palonosetron und Granisetron am Tag der Chemotherapie erkennen, sehr wohl aber an den Folgetagen, so dass ein Carry-over-Effekt allein nicht als Argumentationshilfe herangezogen werden kann.

Da Palonosetron ausschließlich über den Antagonismus am 5-HT₃-Rezeptor wirkt, kommt die Beeinflussung anderer Rezeptorsubtypen als Ursache für die gute Wirksamkeit nicht in Frage [7, 10]. Da in der Arbeit von Saito et al. etwa 43% der Patienten mit AC oder EC (Tab. 1) behandelt wurden, könnte möglicherweise eine deutlich prolongierte Serotonin-Freisetzung aus dem Darm als Erklärungshilfe mit herangezogen werden [4].

In Tabelle 6 sind Risikofaktoren aufgeführt, von denen man weiß, dass sie die Entstehung von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom begünstigen, die mit einer Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelt werden. Vielleicht können zukünftige Subgruppen-Analysen genauer herausarbeiten, ob es bei bestimmten Patientengruppen bestimmte Konstellationen von Risikofaktoren gibt, für die die Anwendung von Palonosetron besonders geeignet ist.

Tab. 6. Risikofaktoren, die das Entstehen von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis bei mit Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelten Mammakarzinom-Patientinnen begünstigen [mod. nach 38]

Alter < 50 Jahre
Nausea und Emesis in der Anamnese
Kein Alkoholkonsum
Ängstliche Konstitution

Palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting – current study results and ongoing discussion

Palonosetron represents a second-generation 5-HT₃ receptor antagonist with high receptor-binding affinity and a significantly longer elimination half-life. Comparative trials attested palonosetron superior efficacy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) impressively including the delayed phase. The perspective to combine the drug with different agents like dexamethasone, aprepitant or olanzapine clearly improves supportive management strategies in clinical oncological practice.

Keywords: Palonosetron, chemotherapy, nausea, vomiting, combination

Literatur

- Coates A, et al. On the receiving end – patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203–8.
- Grunberg SM, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261–8.
- Kris MG, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932–47.
- Jordan K, et al. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:162–75.
- De Boer-Dennert M, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5-HT₃ antagonists. *Br J Cancer* 1997;76:1055–61.
- Cubeddu LX. Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncol* 1996;53(Suppl 1):18–25.
- Eglen RM, et al. Pharmacological characterization of RS 25259-197, a novel and selective 5-HT₃ receptor antagonist in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1995;114:860–6.
- Asif M, et al. Palonosetron. *Drugs* 2008;64:1125–32.
- Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT₃-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297–303.
- Kraut L, Axel A. Palonosetron. Ein neuer Serotonin-Rezeptorantagonist zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. *Arzneimitteltherapie* 2006;35:226–32.
- Carmichael J, et al. A pharmacokinetic study of granisetron (BRL 43694A), a selective 5-HT₃ receptor antagonist: correlation with anti-emetic response. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24:45–9.
- Jantunen IT, et al. 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy – a randomised study. *Eur J Cancer* 1993;29:1669–72.
- Stoltz R, et al. Pharmacokinetics metabolism and excretion of intravenous [¹⁴C]-palonosetron in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2004;25:329–37.
- Kadota R, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of palonosetron in pediatric patients: a multicenter, stratified, double-blind phase 3 randomized study. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):A9570.
- Eisenberg P, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473–82.
- Gralla R, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570–7.
- Cartmell A, et al. Protection against chemotherapy-induced nausea and vomiting is maintained over multiple cycles of moderately (MEC) or highly emetogenic chemotherapy (HEC) by palonosetron, a potent 5-HT₃ receptor antagonist. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:A3041.
- Aapro MS, et al. A phase III, double-blind randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:1441–9.
- Naef M, et al. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008;26:3903–10.
- Trigg ME, Inverso DM. Nausea and vomiting with high-dose chemotherapy and stem cell rescue therapy: a review of antiemetic regimens. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:501–6.
- Saito M, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115–24.
- Grote T, et al. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone and aprepitant. *J Support Oncol* 2006;4:403–8.
- Navari RM, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007;15:1285–91.
- Einhorn LH, et al. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer* 2007;15:1293–1300.
- Homs J, et al. Randomized trial of two schedules of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting in patients with metastatic melanoma receiving interleukin-2-based concurrent biochemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:abstr e20008.
- Grunberg SM, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2009;17:589–94.
- Rubenstein E, Macciocchi A. The efficacy of a single fixed 0.25 mg i. v. dose of palonosetron in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is not affected by body weight. *Support Cancer Care* 2004;12:A373.
- Aapro MS, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. *J Support Oncol* 2005;3:369–74.
- Sepulveda-Vildosola AC, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res* 2008;39:601–6.
- Candiotti KA, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2008;107:445–51.
- Morganroth J, et al. High dose palonosetron does not alter ECG parameters including QTc interval in healthy subjects: results of a dose-response, double blind, randomized, parallel E14 study of palonosetron vs. moxifloxacin or placebo. *Eur J Cancer* 2007;43(Suppl 5):A1156.
- Trissel LA, Zhang Y. Compatibility and stability of palonosetron HCl admixed with dexamethasone sodium phosphate. *Int J Pharmaceut Compd* 2004;8:398–403.
- Ioannidis JPA, et al. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000;18:3409–22.
- Shah AK, et al. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2005;21:595–601.
- Herrington JD, et al. Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2008;112:2080–7.
- Koo WH, Ang PT. Role of maintenance dexamethasone in prophylaxis of delayed emesis caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:71–4.
- Lesser M, et al. Determining the preferred dose of the serotonin antagonist (5-HT₃) palonosetron: results of an individual patient data meta-analysis (MA) of 1,947 patients in all randomized double blinded (RDB) trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:abstr e20512.
- Jarkowski III A. Possible contribution of aprepitant to ifosfamide-induced neurotoxicity. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2229–31.
- Shumway NM, et al. A randomized pilot study comparing aprepitant to olanzapine for treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:A9633.
- Hickok JT, et al. 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:765–7.
- Geling O, Eichler HG. Should 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23:1289–94.
- Shih V, et al. Clinical predictors of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2009;43:444–52.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aloxi/emea-combined-h563de.pdf> (Zugriff am 28.08.2009).
- Clark O, et al. Efficacy of palonosetron compared to other serotonin inhibitors in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately or highly emetogenic treatments: systematic review and meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009;27:e20620.

Strategien zur Erhöhung der Sicherheit bei (Hoch-)Risiko-Arzneimitteltherapien

Pamela Kantelhardt, Kassel, Ulrike Georgi, Chemnitz und Christian Heyde, Neuruppin

Viele Arzneimitteltherapien bergen ein Risiko in sich, das erst durch besondere Umstände im Rahmen der gesamten Behandlung des Patienten auftritt. In der vorliegenden Arbeit wollen wir Beispiele dieser Arzneimitteltherapien und hiermit in Zusammenhang stehende Risiken beschreiben. Dies dient der Sensibilisierung gegenüber Therapierisiken und in der Folge auch der Erhöhung der Therapiesicherheit.

Arzneimitteltherapie 2009;27:321–4.

Die Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapiesicherheit (AG AMTS) des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. beschäftigt sich seit einigen Jahren mit Risiken im Zusammenhang mit der Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat in seinem Aktionsplan zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit ebenfalls dieses Thema als relevant beschrieben [1]. Für sogenannte Hochrisiko-Arzneimittel wie Kaliumchlorid und für Hochrisiko-Arzneimitteltherapien beispielsweise im Bereich der Onkologie gibt es bereits Strategien, um Risiken für den Patienten zu vermeiden [2, 3].

Jedoch verursachen häufig auch solche Arzneimittel und/oder -therapien ein Risiko oder einen Schaden am Patienten, die eigentlich nicht als Hochrisiko-Arzneimittel beziehungsweise Hochrisiko-Arzneimitteltherapie eingestuft werden. Viele Arzneimittel werden als unkritisch betrachtet. Risiken im Zusammenhang mit der Verordnung und Anwendung sind nicht bekannt, da diese Arzneimittel nur selten verordnet werden, oder die Arzneimittelnebenwirkungen werden subjektiv deutlich geringfügiger eingestuft, als sie eigentlich sind. Bei Aufnahme im Krankenhaus werden viele Arzneimittel unkritisch weiterverordnet und zusätzlich neue Arzneimittel angesetzt. Sind die mitgebrachten Arzneimittel unbekannt, kann die unkritische Weiterverordnung zu Risiken führen, bei-

spielsweise durch eine Doppelverordnung von Protonenpumpenhemmern und dadurch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen (z. B. Cytochrom P450).

Aufgabe und Ziel

Durch Aufgreifen häufig auftretender Medikationsfehler und Beschreibung der Umstände, die zu diesen geführt haben, wollen wir beispielhaft gegenüber den Risiken von Arzneimitteln und -therapien sensibilisieren. Wir beschäftigen uns hier mit Arzneimitteln und -therapien, die in der Praxis oft nicht mit einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden werden. Zudem stellen wir praxistaugliche Informationen und Strategien zur Vermeidung dieser Risiken vor.

Ausgewählt wurden die Arzneimittel und -therapien nach einer Auswertung aus der Datenbank DokuPIK (siehe **Kasten**) [4]. Wir haben dabei solche Arzneimittelgruppen ausgewählt, bei denen häufig Fehler vorkommen oder bei denen schwerwiegende Fehler (tödlicher Ausgang) auftreten können (Tab. 1). Aus der Gruppe mit den häufigsten Fehlerereignissen (4–8%) haben wir uns für Arzneimittel entschieden, deren Risiko aus unserer Sicht im Krankenhaus unterschätzt wird. Hierzu gehören die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR; Beispiel Diclofenac), die bei sehr vielen Patienten angewendet und zudem häufig ambulant (weiter-)

DokuPIK

DokuPIK („Dokumentation pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus“; <http://www.adka-dokupik.de>) ist eine Online-Datenbank des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. zur anonymen Dokumentation von tatsächlichen oder Beinahe-Medikationsfehlern im Krankenhaus. Zusätzlich kann dokumentiert werden, welche Maßnahmen/Interventionen Krankenhausapotheker im Zusammenhang mit diesen Medikationsfehlern ergriffen haben und welche Auswirkungen dies auf die Konsequenzen der Medikationsfehler hatte. Die Datenbank ermöglicht passwortgeschützt Fehleranalysen für das eigene Haus. Der Gesamtdatenbestand kann darüber hinaus allgemein bundesweit analysiert werden, wie für die vorliegende Arbeit.

verordnet werden. Aufgrund der ebenfalls sehr breiten Anwendung haben wir als zweites Beispiel die Protonenpumpenhemmer ausgewählt. Aufgrund der Schwere möglicher Fehler

Für die AG AMTS der ADKA:

Pamela Kantelhardt, Gesundheit Nordhessen Holding AG im Klinikum Kassel, Qualitätsmanagement Haus 4, Mönchebergstraße 41–43, 34125 Kassel, E-Mail: schatzmeister@adka.de

Ulrike Georgi, Zentralapotheke der Klinikum Chemnitz gGmbH, Flemingstr. 2, 09116 Chemnitz

Dr. Christian Heyde, Apotheke der Ruppiner Kliniken gGmbH, Fehrbelliner Str. 38, 16816 Neuruppin

Tab. 1. Auswertung DokuPIK: Filter „Fehlerart“ (Datenstand [Februar 2009])

Wirkstoff	Fehlermel- dungen [n] [%]
Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente exkl. Kalium	22 8
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	16 6
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	15 6
Opiode	15 6
Gyrasehemmer	13 5
Bisphosphonate	11 4
Statine (CSE-Hemmer)	11 4
Betablocker	10 4
Protonenpumpenhemmer	10 4
Antibiotika, sonstige	8 3
NMH (niedermolekulare Heparine) und Heparin	8 3
Asthmamittel und Mittel zur Behandlung der COPD	6 2
Blut und blutbildende Organe	6 2
Ophthalmika	6 2
Aminoglykoside	5 2
Antidepressiva	5 2
Antimykotika	5 2
Saccharomyces boulardii	5 2
Urologika	5 2
Antiemetika	4 1
Clindamycin	4 1
Glucocorticoide	4 1
Kaliumsparende Diuretika	4 1
Penicilline und Kombinationen	4 1
Sexualhormone etc.	4 1
Sonstige	4 1
Acetylsalicylsäure und Kombinationen	3 1
Analgetika, sonstige ohne Opiode	3 1
Antidiabetika, sonstige	3 1
Antiepileptika	3 1
Antiparkinsonmittel	3 1
Calciumantagonisten	3 1
Herzmedikamente, sonstige	3 1
Metformin	3 1
Rifampicin	3 1
Schilddrüsenhormone und Antagonisten	3 1
Schleifendiuretika und deren Kombinationen	3 1
Antihypertonika, sonstige	2 1
Antivirale Medikamente	2 1

Wirkstoff	Fehlermel- dungen [n] [%]
Carbapeneme und Kombinationen	2 1
Cotrimoxazol, inkl. Kombinationen	2 1
Coxibe (Cyclooxygenase-2-Hemmer)	2 1
Glykopeptide	2 1
Hypnotika/Sedative inklusive Zolpidem und Zopiclon	2 1
Infusionslösungen und -ernährung	2 1
Sulfonylharnstoffe	2 1
AT ₁ -Antagonisten	1 0
Cephalosporine	1 0
Colchicin	1 0
Diuretika, exkl. Schleifendiuretika	1 0
Immunsuppressoren	1 0
Kaliumsalze	1 0
Neuroleptika	1 0
Paracetamol	1 0
Parasympathikomimetika	1 0
Zytostatika	1 0

(Fehler mit tödlichem Ausgang) haben wir als weiteres Beispiel für unsere Betrachtung auch einen Einzelwirkstoff (Colchicin) ausgewählt (Abb. 1).

Arzneimittel und -therapien mit erhöhtem Risiko für den Patienten

Im Folgenden werden einige Situationen beschrieben, wie sie immer wieder im klinischen Alltag auftreten können. Einige dieser Risiken sind bekannter, einige können schwere Folgen haben. Zu jedem Wirkstoff/jeder Wirkstoffgruppe werden praktische Tipps zur Vermeidung von Risiken gegeben.

Diclofenac

1. Doppelverordnungen von NSAR

Als Dauermedikation bekommt der Patient Diclofenac 75 mg jeweils morgens und abends aufgrund seiner Kniegelenksarthrose. Da er weiter Kniegelenksschmerzen hat und die Maximaltagesdosis von 150 mg Diclofenac erreicht ist, erhält er als Bedarfsmedikation Ibuprofen 400 mg.

Effektiver und ohne Doppelverordnung wäre hier die eskalierende Verordnung eines schwachen Opioids (z. B. Tilidin) in einer schnellfreisetzenden Arzneiform anstelle des Ibuprofens gewesen. *Empfehlung:* Information aller Ärzte durch den Krankenhausapotheker über das Risiko der Doppelverordnung auch innerhalb von Wirkstoffgruppen; gemeinsame Entwicklung eines Standards zur Schmerztherapie mit Eskalations- und Deeskalationsregime sowie Bedarfsmedikation, gemeinsame Etablierung eines festen Standards für bestimmte Indikationen (z. B. Clinical Pathway) [5, 6].

2. Überdosierung/Arzneiform

Als Dauermedikation bekommt der Patient jeweils Diclofenac 75 mg morgens und abends als Retard-Form. Da der Patient nachts weiterhin über Schmerzen klagt, soll er zusätzlich abends Diclofenac 50 mg bekommen. Durch die zusätzliche Gabe von 50 mg wird die Maximaltagesdosis von Diclofenac (150 mg/Tag) überschritten, zudem ist eine unretardierte Arzneiform zur Abdeckung der gesamten Nacht nicht zweckmäßig. Hier ist wie im Beispiel 1 anstelle der zusätzlichen 50 mg Diclofenac eine zusätzliche Gabe eines – in diesem Fall – retardierten schwachen Opioids in Erwägung zu ziehen.

Empfehlung: Information aller Ärzte durch den Krankenhausapotheker über Möglichkeiten der Bedarfsmedikation hinsichtlich Wirkstoffen und Arzneiformen, gegebenenfalls auch Wirkstoffe zur Kombination sowie Maximaldosen; gemeinsame Entwicklung eines Standards zur Schmerztherapie mit Eskalations- und Deeskalationsregime sowie Bedarfsmedikation, beispielsweise Clinical Pathways für Standardindikationen [7–9].

3. (Stress-)Ulkus

Ein Patient bekommt Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg als Dauermedikation. ASS wurde rechtzeitig präoperativ abgesetzt und postoperativ wieder angesetzt. Als festgelegte Standardmedikation in dieser Klinik wird postoperativ Diclofenac 2-mal 75 mg retard angeordnet. Dabei wird kein zusätzlicher Protonenpumpenhemmer (PPI) gegeben, sondern stattdessen ein Histamin-(H₂-)Blocker verordnet. Dieser ist standard-

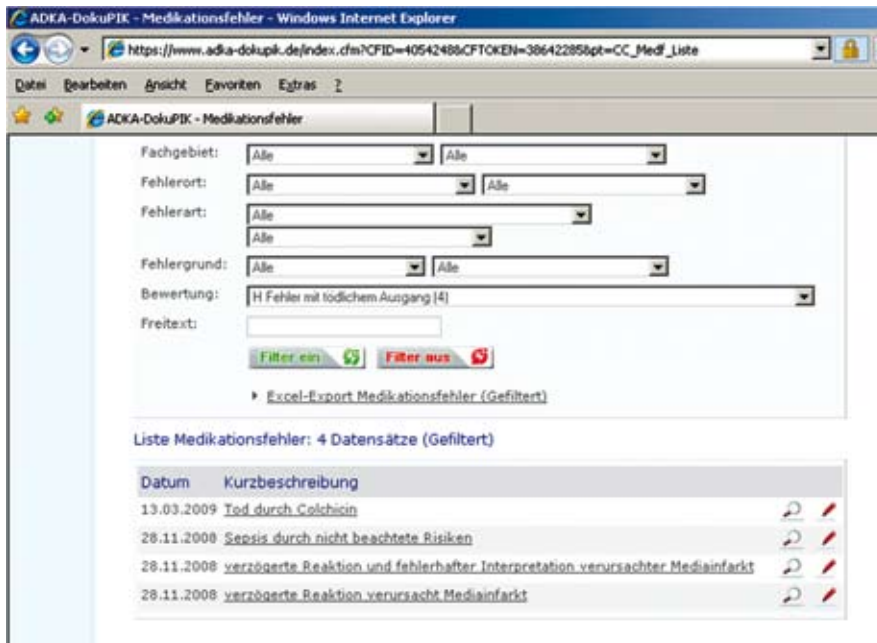


Abb. 1. Auswertung DokuPik: Filter Bewertung „Fehler mit tödlichem Ausgang“

mäßig nicht im Sortiment der Station vorhanden und seine Bestellung auf Sonderanforderung wird über mehrere Tage nicht ausgelöst, weil auf der Anforderung eine Unterschrift fehlt. Der Patient entwickelt am dritten postoperativen Tag ein Ulkus mit leichter Blutung.

Der Patient hatte mit der dauerhaften Einnahme von ASS 100 mg einen zusätzlichen Risikofaktor für gastrointestinale Blutungen und Ulzera. Die Gabe von hochdosiertem Diclofenac ohne Magenschutz war ein zusätzliches, vermeidbares Risiko.

Empfehlung: Bei festgelegten Standardtherapien müssen immer auch Alternativen möglich sein; diese sind zusammen mit den dafür gültigen Ausnahmekriterien zu erarbeiten. Informationen über Interaktionen und zusätzliche Risiken bei Kombinationen von Einzelwirkstoffen können beispielsweise durch eine schriftliche Arzneimittelinformation verbreitet werden [10]. Bei der Erstellung von Standards können zusätzlich auch adjuvante Arzneimitteltherapien berücksichtigt werden.

4. Hyperkaliämie

Der Patient erhielt zur postoperativen Analgesie auf der Intensivstation i. v. Piritramid. Auf der peripheren Station erhielt er danach Diclofenac 75 mg retard 2-mal täglich. Bei der Verlegung von der Intensivstation auf die peri-

phäre Station zur Weiterbehandlung wurden die Anordnungen der Intensivstation unter anderem von Kalium nicht erneut geprüft und es wurde ohne erneute Elektrolytkontrolle weiterhin täglich 2-mal 40 mval Kalium gegeben. Zusätzlich erhielt der Patient nach der Verlegung auch seine Hausmedikation mit Spironolacton 12,5 mg und Ramipril 2,5 mg (aufgrund seiner Herzinsuffizienz) wieder. Am dritten Tag nach der Verlegung musste der Patient aufgrund schwerer Arrhythmien, ausgelöst durch eine massive Hyperkaliämie (Kalium = 6,1 mmol/l) auf die kardiologische Intensivstation verlegt werden.

Empfehlung: Informationen über Interaktionen und zusätzliche Risiken bei Kombinationen von Einzelwirkstoffen können beispielsweise durch eine schriftliche Arzneimittelinformation verbreitet werden, insbesondere zu weit verbreiteten Standardtherapien. Ein Stationsapotheker kann hier Unterstützung geben und Verordnungen kritisch prüfen und Laborkontrollen bei Risiken empfehlen [5, 6, 10].

5. Toxizität von Methotrexat

Auf einer chirurgischen Station liegt ein 82-jähriger Patient, der als Hausmedikation Methotrexat 7,5 mg mitbringt. Dies erhält er weiterhin wie gewohnt einmal wöchentlich. Zusätzlich bekommt er aufgrund seiner akuten Rückenschmerzen Diclofenac 50 mg 3-

mal täglich. Zwei Tage später klagt der Patient über starken Durst. In den daraufhin abgenommenen Laborwerten fällt ein Creatinin-Clearance-Wert von 12 ml/min auf, der Patient wird in die Nephrologie verlegt und überwacht. Als auslösende Ursache wird in der Fallkonferenz (nach mehrfacher, notwendiger Dialyse) die zusätzliche Gabe von Diclofenac zu Methotrexat gesehen.

Empfehlung: Ein Stationsapotheker ist gerade bei seltenen, aber sehr kritischen Interaktionen hilfreich bei der Detektion. Ein zusätzliches „Vier-Augen-Prinzip“ bei der Verordnung, basierend auf dem Fachwissen eines Krankenhausapothekers, kann auch seltene Risiken vermeiden. In solchen Fällen ist eine gezielte aktive Beratung vor Ort unterstützend, da hierdurch die Sensibilität gegenüber Risiken bei nicht häufig eingesetzten Therapien (hier: Methotrexat) erhöht wird [6].

Protonenpumpenhemmer (PPI)

1. Doppelverordnungen von Protonenpumpenhemmern

Ein Patient wird mit Omeprazol 20 mg 1-0-0 als Hausmedikation in die Klinik aufgenommen. Als postoperative Standardanalgesie erhält er Diclofenac 75 mg retard 1-0-1 und zusätzlich ebenfalls als Standard Pantoprazol 20 mg 1-0-0. Somit erhält der Patient ohne medizinische Notwendigkeit zwei verschiedene PPI.

Bei der Umstellung eines Patienten von Pantoprazol 40 mg i. v. auf Pantoprazol 40 mg p. o. wird das Absetzen des i. v. Pantoprazol versehentlich vergessen. Dies führt zu einer Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs in verschiedenen Arzneiformen. Beides führt zu erhöhten Risiken von Neben- und Wechselwirkungen (Cytochrom P450) sowie zu unnötigen Kosten.

Empfehlung: Routinemäßige Überprüfung der Hausmedikation, beispielsweise im Rahmen einer Stationsvisite durch einen Apotheker, auf häufig verordnete Arzneimittel (hier: PPI), bevor eine Standardmedikation angeordnet wird. Ein Stationsapotheker kann mit einer Kurvenvisite die Aufmerksamkeit auf eine solche Doppelverordnung lenken. Voraussetzung ist eine entsprechende Kommunikation ohne jegliche Schuldzuweisung zwischen den Berufsgruppen [11, 12].

2. Unkritische Weiterverordnung von PPI

Ein älterer Patient erhält nach einem neurochirurgischen Eingriff: Dexamethason 8 mg 1–1–1, im Rahmen seiner Schmerztherapie Diclofenac 75 mg und zur Ulkusprophylaxe Pantoprazol 20 mg 1–0–0. Nach einigen Tagen ist eine Schmerztherapie nicht mehr notwendig, Diclofenac wird abgesetzt. Dexamethason wird unter ausschleichender Dosisreduktion ebenfalls abgesetzt. Die Medikation mit Pantoprazol wird jedoch beibehalten und der Patient entlassen. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus der kurzzeitigen Prophylaxe in der Klinik eine Dauertherapie im ambulanten Bereich wird, ist sehr hoch.

Der Begriff „Magenschutz“ suggeriert eine gewisse Sicherheit. Jedoch sollte man darüber nicht vergessen, dass Protonenpumpenhemmer hoch wirksam sind (Hemmung der Magensäureproduktion um bis zu 98%). Risiken wie infektiöse Diarrhöen (speziell durch *Clostridium difficile* verursachte Infektionen) und vermehrte pulmonale Infektionen im Zusammenhang mit einer Dauertherapie von PPI werden diskutiert [13].

Empfehlung: Kritische Prüfung der Entlassmedikation auf medizinische Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie (hier: PPI) vor der Entlassung eines Patienten aus der Klinik, gegebenenfalls eine Angabe im Arztbrief über die notwendige Therapiedauer im ambulanten Bereich. Hier kann gegebenenfalls ein Krankenhausapotheker unterstützend tätig werden.

Colchicin

Nicht ausreichende Sensibilität bei der Verordnung

Ein Patient einer chirurgischen Station klagt postoperativ über Gelenkschmerzen. Da in der hausärztlichen

Medikation auch Allopurinol enthalten ist und leicht erhöhte Harnsäurespiegel vorliegen, wird in der Visite reflektori- sch auf ein akutes Gichtereignis geschlossen. Aus der üblichen Praxis heraus werden 3-mal täglich 20 Tropfen Colchicum-Lösung verordnet. Die Verordnung entspricht damit nicht der Dosierungsempfehlung von initial mindestens 1 mg (50 Tropfen) und der nachfolgend individuellen Therapie mit 0,5 bis 1 mg alle 1 bis 2 Stunden bis zum Abklingen der Beschwerden. Die Höchstdosis von 8 mg/Tag bzw. 12 mg pro Anfall ist in keiner Weise berücksichtigt. Sofern die Indikation korrekt gegeben war, ergibt sich aus der zu geringen Dosis (Wirkungslosigkeit) die Gefahr eines zu langen Gebrauchs mit einem erheblichen Toxizitätsrisiko.

Empfehlung: Die Verordnung hochwirksamer Arzneimittel stellt ein Risiko dar. Dies sollte daher immer unter sorgfältiger Indikationsstellung mit einem klaren Dosisschema erfolgen. Hierbei können entsprechende Standardprotokolle (SOPs) sehr hilfreich sein. Durch eine engmaschige Überprüfung des Ansprechens auf die Therapie können Risiken detektiert und verhindert werden. Wenn möglich sind weniger risikoreiche Alternativen sind zu bevorzugen.

Fazit

Durch praxistaugliche Hilfestellung und ausführliche Information über Therapien sowie das Hinterfragen deren Notwendigkeit kann eine Erhöhung der Sicherheit und der Qualität in der Arzneimitteltherapie erreicht werden. Insbesondere betrifft dies Arzneimittel und -therapien, die häufig nicht als risikobehaftet angesehen werden. Der Krankenhausapotheker kann und muss hier aktiv den Arzt unterstützen [14].

Strategies to reduce risks for medication safety

Often a risk for the patient occurs only in combination with other circumstances in drug therapy. This article describes some strategies to reduce medication errors especially in therapies which are not considered as highly critical. We inform about these risks in order to sensitize against them and describe strategies to avoid them in future.

Keywords: Safety, medication safety, risk-management

Literatur

1. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland des Bundesministeriums für Gesundheit.
2. Baehr M. Vermeidung von Medikationsfehlern mit konzentrierten Kaliumlösungen. *Krankenhauspharmazie* 2007;8:323–7.
3. Barth J. Zytostatikaherstellung in der Apotheke. 3. Aktualisierung. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2008.
4. Kantenhardt P, Langebrake C. DokuPik – ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen. Teil I: Medikationsfehler. *Krankenhauspharmazie* 2009;2:63–8.
5. Reissner P, Strobel HG, Tronnier V. Der Apotheker als Teil des therapeutischen Teams – Wunsch oder Realität? *Krankenhauspharmazie* 2007;5:182–7.
6. Langebrake C, Hilgart H. Klinische Pharmazie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. *Krankenhauspharmazie* 2008;3:83–9.
7. Schmerzfreies Krankenhaus. www.certkom.com
8. Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. Schmerztherapieführer. Deutschland, 2007.
9. Hofmann G, Rapke C. Qualitätssicherung bei der Schmerztherapie mit Hilfe eines interdisziplinär erstellten Therapieschemas [Abstract]. *Krankenhauspharmazie* 2004;25:231.
10. Apothekenkurier, Apotheke des Universitätsklinikums Mainz; <http://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Apotheke/homepage/pdf/mediz.html>
11. Reissner P, et al. Strategien zur Vermeidung von Risiken in der Arzneimitteltherapie. *Krankenhauspharmazie* 2008;8:343–8.
12. Müller A, Georgi U. Pharmazeutische Betreuung auf chirurgischen und gynäkologischen Stationen in der Klinik Chemnitz gGmbH. *Krankenhauspharmazie* 2008;9:387–95.
13. Protonenpumpenhemmer: zu häufige Verordnung und Risiken bei Dauertherapie. *Der Arzneimittelbrief* 2008;7:49–52.
14. ADKA-Statement. *Krankenhauspharmazie* 2009;5:199–200.

— Bücherforum —

Palliativmedizin**Grundlagen und Praxis**

Von Stein Husebø und Eberhard Klaschik (Hrsg.). Springer Verlag GmbH, Berlin 2009. 5. aktualisierte Auflage. XXIII, 584 Seiten, 29 Abbildungen, 41 Tabellen. Kartoniert. 32,95 Euro.

Palliativmedizin, ein Fachgebiet, das zunehmend an Bedeutung und Bedarf gewinnt, das in Deutschland jedoch vor allem hinsichtlich der Lehre immer noch eher zu den Randgebieten zählt. Erste Veränderungen in der Approbationsordnung für Mediziner sind bereits in Sicht, indem die Palliativmedizin als Pflichtlehr- und Prüfungsfach in den Ausbildungskatalog aufgenommen werden soll. Fraglich ist, warum dies erst jetzt geschah, da Palliativmedizin ein Fachgebiet ist, das fachübergreifend in fast allen medizinischen Fachdisziplinen anzutreffen und in jeder einzelnen von großer Bedeutung ist. Denn Palliativmedizin beinhaltet weit mehr als nur eine adäquate Schmerztherapie oder eine suffiziente Symptomkontrolle bei schweren, unheilbaren Krankheiten. Besonders deutlich wird die fachübergreifende und vielfältige Bedeutung bei der Lektüre von „Palliativmedizin – Grundlagen und Praxis“. In dem handlichen Büchlein im Taschenbuchformat erfolgt zunächst ein Überblick über die Entwicklung der Palliativmedizin in Europa sowie der jeweiligen Organisationsformen. An diesen schließt sich ein Kapitel über Ethik an, in dem passive und aktive Sterbehilfe thematisiert und mit zahlreichen Beispielen aus der Praxis unterfüttert werden. Deutlich wird bereits hier anhand der Beispiele, dass die Thematik nicht nur

Palliativstationen betrifft, sondern auch internistische und chirurgische Abteilungen sich Gedanken über lebensverlängernde Maßnahmen oder den mutmaßlichen Patientenwillen machen müssen.

Um Missverständnissen vorzubeugen, sind zu einigen juristischen Begriffen die jeweiligen Definitionen angefügt. Eingeschoben werden ebenso wegweisende Gesetzestexte, Gerichtsurteile und Empfehlungen der Bundesärztekammer.

Das sich anschließende, ausführliche Kapitel über Kommunikation beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Aufklärung von Patienten und der Mitteilung und Aufklärung über lebensbedrohliche Erkrankungen. Anhand von Positiv- und Negativbeispielen werden dem Leser praktische Ratschläge für die eigene Gesprächsführung gegeben.

Schließlich folgt das von den meisten Lesern erwartete Kapitel über Schmerztherapie und Symptomkontrolle, das sich sehr ausführlich und detailliert mit Medikamenten und deren jeweiligen Indikationen und Dosierungen beschäftigt. Tabellen zu den einzelnen Substanzgruppen, zum Beispiel opioidhaltigen Analgetika, geben gute Übersichten über Applikationsformen, Wirkungsdauer, Wirktypen, Dosierungen und Indikationen und sind somit auch im klinischen Alltag gut zu verwenden, um sich schnell zu informieren und sich einen raschen Überblick zu verschaffen. Es folgt ein Kapitel über ein in der Klinik häufig vernachlässigtes Thema der psychosozialen Fragen, die sich mit Familie und Umfeld, Trauer und Trauerverarbeitung, Rolle der Kinder und psychischen Problemen schwer



Erkrankter beschäftigen. Drei weitere Kapitel beleuchten ausgewählte Aspekte und Besonderheiten der Palliativmedizin in der Geriatrie, in der Kinder- und Jugendmedizin und in Entwicklungsländern. Das letzte Kapitel beschäftigt sich mit den Ärzten an sich, dem beruflichen Umgang mit Schwerkranken, eigenen Grenzen im beruflichen Alltag, der oft negierten hohen beruflichen Belastung, aber auch dem Privatleben und der Gesundheit von Ärzten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Titel hält, was er verspricht, denn das Buch ist ein Werk aus der Praxis für die Praxis und stellt in anschaulicher Weise Grundlagen der Palliativmedizin dar, die in jedem Fachbereich der Medizin von Nutzen sein können. Somit ist es kein klassisches Lehrbuch der Palliativmedizin, sondern ein Buch für den Alltag und ein Appell an alle Mediziner für einen empathischen, achtsamen Umgang mit schwer kranken Menschen, deren Wohlbefinden aufrichtige und tröstende Worte oft mehr dienen als eine alleinig fachgerecht durchgeführte Therapie ihrer Erkrankung.

Dr. Christina Breitbach,
Ravensburg

Aus Forschung und Entwicklung

PARP-Hemmer

Neues Target für die Krebstherapie

PARP-Hemmer sind neue Substanzen zur Behandlung von Krebserkrankungen. Sie hemmen ein Enzym, das für die Reparatur von DNS-Schäden zuständig ist. Bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology in Orlando wurden klinische Ergebnisse von zwei PARP-Hemmern bei Frauen mit Mammakarzinom vorgestellt, die vielversprechend waren.

Die zelluläre DNS ist ständig schädigenden Einflüssen ausgesetzt, deren Auswirkungen durch Reparaturenzyme wieder beseitigt werden können. An der homologen Rekombination sind Tumorsuppressorproteine wie BRCA1 und BRCA2 beteiligt. Zu den Reparaturenzymen gehört ferner die große Familie der Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen (PARPs), von denen PARP1 das wichtigste Enzym ist. Es ist an der Reparatur von Einzelstrangbrüchen der DNS beteiligt. Die verschiedenen Reparaturmechanismen können sich gegenseitig ersetzen; fällt ein Mechanismus aus, können DNS-Schäden normalerweise durch andere Mechanismen wieder repariert werden. So funktioniert beispielsweise bei Zellen mit BRCA1- oder -2-Mutationen dieser Reparaturmechanismus nicht mehr. Wird bei solchen Zellen zusätzlich PARP1 gehemmt, sterben die Zellen ab (Abb. 1).

Eine Reihe von PARP-Inhibitoren, wie BSI-201, Olaparib, AGO14699 (Pfizer),

ABT-888 (Enzo) oder MK4827 (MSD) befinden sich in klinischer Entwicklung.

BSI-201

Bei der Jahrestagung der ASCO 2009 wurden erste Ergebnisse einer offenen, randomisierten Phase-II-Studie zu BSI-201 (BiPar Sciences, zu 100% im Besitz von Sanofi-Aventis) vorgestellt, in die Frauen mit metastasiertem dreifach negativen Mammakarzinom, also einem Tumor ohne Estrogen- und Progesteronrezeptoren und ohne Überexpression von HER2 aufgenommen wurden. Diese Brustkrebsform hat große Ähnlichkeiten mit Karzinomen bei BRCA-Mutation. Die Expression von PARP1 ist bei vielen dreifach negativen Mammakarzinomzellen hochreguliert. In präklinischen Studien war gezeigt worden, dass BSI-201 die Wirkung von Carboplatin und Gemcitabin auf eine dreifach negative Brustkrebszelllinie potenzierte.

116 Frauen wurden randomisiert mit Gemcitabin/Carboplatin ± BSI-201 be-

handelt. Primärer Endpunkt der Studie war der klinische Nutzen definiert als vollständige oder partielle Remission oder stabile Erkrankung über mindestens 6 Monate. Zu den sekundären Endpunkten zählten das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit. 62% der Frauen in der Gruppe mit BSI-201 zeigten einen klinischen Nutzen im Vergleich zu 21% in der Gruppe ohne BSI-201 ($p=0,0002$). Eine vollständige oder partielle Remission war bei 48% der mit BSI-201 und bei 16% ohne BSI-201 behandelten Frauen nachzuweisen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag mit BSI-201 bei 6,9 Monaten, das Gesamtüberleben bei 9,2 Monaten im Vergleich zu 3,3 bzw. 5,7 Monaten ohne BSI-201. Das Progressionsrisiko wurde durch BSI-201 um 64% (Hazard-Ratio 0,342, $p < 0,0001$) und das Sterberisiko um 65% (HR 0,348, $p = 0,0005$) gesenkt. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) waren Neutropenie (bei 25 von 57 mit BSI-201 und bei 31 von 59 ohne BSI-201 behandelten Patientinnen), Thrombozytopenie und Anämie. In der BSI-201-Gruppe wurden keine Fälle von febriler Neutropenie beobachtet.

Olaparib

Der oral wirksame PARP-Inhibitor Olaparib (Abb. 2) wurde in einer einarmigen internationalen Phase-II-Studie bei Frauen mit BRCA1- und BRCA2-

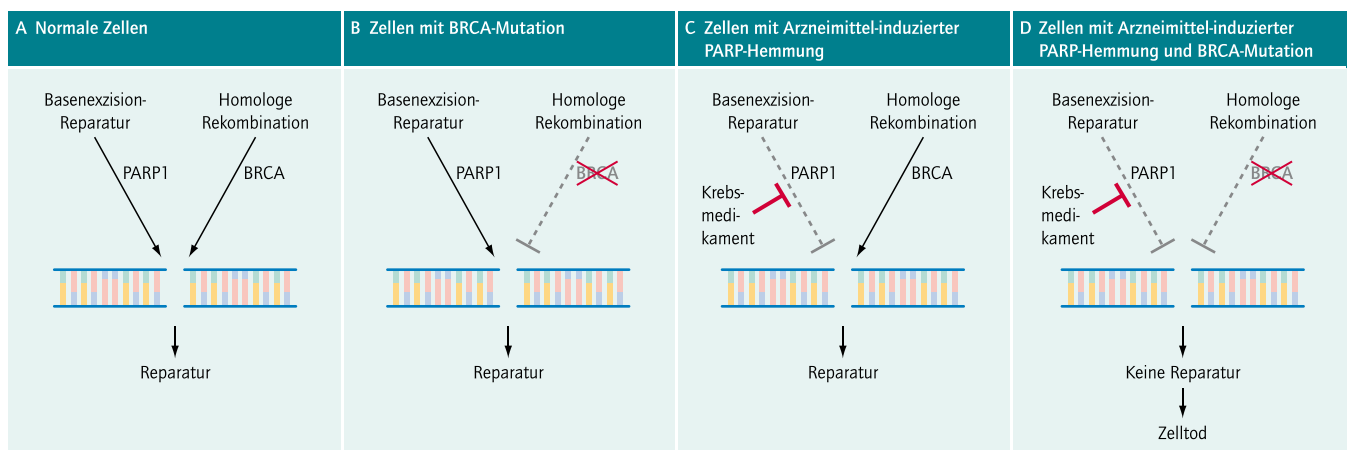


Abb. 1. Mechanismen des Zelltods bei der sogenannten „synthetischen Letalität“, induziert durch eine Hemmung von PARP1 (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase 1) [nach Iglehart J, Silver D. N Engl J Med 2009;10.1056/NEJMe0903044]

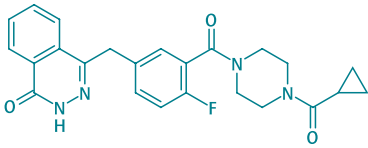


Abb. 2. PARP-Hemmer Olaparib

mutiertem rezidiertem Brustkrebs untersucht. Etwa 50% waren dreifach negativ. Kohorte 1 (n = 27) wurde mit 400 mg Olaparib zweimal täglich, Kohorte 2 (n = 27) mit 100 mg Olaparib zweimal täglich in 28-Tage-Zyklen behandelt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate, sekundäre Endpunkte das progressionsfreie Überleben, An-

derung der Tumorgröße und die Verträglichkeit.

In der 400-mg-Gruppe sprachen 41%, in der 100-mg-Gruppe 22% der Frauen auf die Therapie an. Bei den meisten Frauen wurde die Tumorgröße reduziert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate in der 400-mg-Gruppe. Als Nebenwirkungen wurden vor allem Fatigue, Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

Quellen

O'Shaughnessy J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carbopla-

tin in patients with metastatic triple-negative breast cancer: Results of a randomized phase II trial. Vortrag, 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; Abstr 3).

Tutt A, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; Abstr CRA501).

Iglehart JD, et al. Synthetic lethality — a new direction in cancer-drug development. N Engl J Med 2009;361:189–91.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tyrosinkinasehemmer

Vandetanib: Vorteile in Kombination mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC

Mit Vandetanib befindet sich ein weiterer Tyrosinkinasehemmer in klinischer Prüfung. Bei der 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Orlando wurden Ergebnisse dreier Phase-III-Studien bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit der neuen Substanz vorgestellt.

Vandetanib (Abb. 1) ist ein oraler Inhibitor der Signalübertragung am Endothelial Growth Factor Receptor (EGFR) und am Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR). Der Tyrosinkinasehemmer hemmt dadurch Zellwachstum und Angiogenese von Tumoren. Nach präklinischen Daten soll die Substanz in einer Dosierung von 100 mg/Tag wirksam sein.

Als Zweitlinientherapie wurde Vandetanib in der ZODIAC-Studie in Kombination mit Docetaxel, in der ZEAL-Studie in Kombination mit Pemetrexed jeweils im Vergleich zum Kombinationspartner in Monotherapie und in der ZEST-Studie allein im direkten Vergleich zu Erlotinib untersucht.

ZODIAC

Die ZODIAC-Studie (Zactima in combination with docetaxel in non-small lung cancer) ist eine randomisierte,

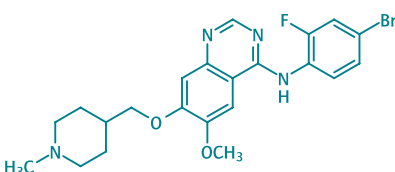


Abb. 1. Vandetanib (vorgesehener Handelsname Zactima®, AstraZeneca)

doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie, in die 1391 Patienten mit rezidiertem NSCLC aufgenommen wurden. Sie erhielten Vandetanib (100 mg/Tag) plus Docetaxel 75 mg/m² über maximal sechs Zyklen (n=694) oder Placebo plus Docetaxel (n=697). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, die Ansprechrate und die Verträglichkeit.

Beim primären Endpunkt konnte eine signifikant bessere Wirkung der Vandetanib-Docetaxel-Kombination im Vergleich zur Docetaxel-Monotherapie (HR=0,79 [0,70–0,90], p<0,001) erzielt werden: das mediane PFS verlängerte sich von 3,2 auf 4,0 Monate (Abb. 2).

Das Gesamtüberleben war nicht signifikant unterschiedlich. Im Vandetanib-Arm waren Hautausschlag, Durchfall, Neutropenie und Hypertonie als Nebenwirkungen häufiger als im Vergleichsarm.

ZEAL

In die ZEAL-Studie (Zactima efficacy with Alimta in lung cancer) wurden 534 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach

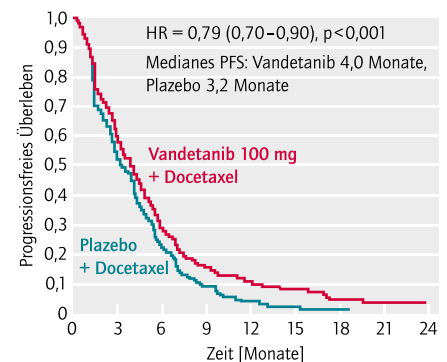


Abb. 2. ZODIAC-Studie: Verlängerung des PFS durch Vandetanib/Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel [nach Herbst]

Versagen der Erstlinientherapie aufgenommen. Sie wurden randomisiert mit Vandetanib (100 mg/Tag) plus Pemetrexed (500 mg/m² alle 21 Tage) (n=256) oder mit Placebo plus Pemetrexed (n=278) behandelt.

Der primäre Endpunkt PFS konnte jedoch nicht erreicht werden. Mit Vandetanib in Kombination mit Pemetrexed war das PFS im Vergleich zu Pemetrexed allein nur im Trend verlängert (HR 0,86 [0,69–1,06], p=0,108). Auch das Gesamtüberleben war nur im Trend verlängert. Die Ansprechrate war in der Vandetanib-Gruppe mit 19,1% signifikant besser als in der Placebo-Gruppe mit 7,9% (p<0,001).

In der Vandetanib-Gruppe kam es häufiger zu Hautausschlag, Durchfall und Hypertonie.

ZEST

Auch in die ZEST-Studie (Zactima efficacy study versus Tarceva) wurden Patienten mit rezidiertem fortgeschrittenem oder metastasiertem

NSCLC aufgenommen. Sie durften zuvor nicht mit Cetuximab oder Bevacizumab behandelt worden sein. Randomisiert erhielten 623 Patienten Vandetanib (300 mg/Tag), 617 Patienten Erlotinib (150 mg/Tag). Auch hier war beim primären Endpunkt PFS nur ein Trend, aber keine Signifikanz zu sehen. Das mediane PFS betrug in der Vandetanib-Gruppe 11,3 Wochen, in der Erlotinib-Gruppe 8,9 Wochen (HR 0,98 [0,87–1,10], $p=0,721$). Auch das Gesamtüberleben unterschied sich

zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. In beiden Gruppen wurde eine Ansprechrate von 12 % erzielt.

Quellen

Herbst RS, et al. Vandetanib plus docetaxel vs docetaxel as 2nd-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a randomized, double-blind Phase III trial (ZODIAC). Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009; 27 18s: CRA8003.

De Boer R, et al. Vandetanib plus pemetrexed versus pemetrexed as second-line therapy in

patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized, double-blind phase III trial (ZEAL). Poster 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009; 27 15s: 8010.

Natale RB, et al. Vandetanib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of at least one prior cytotoxic chemotherapy: A randomized, double-blind phase III trial (ZEST). Poster 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology, Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009; 27 15s: 8009.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Therapiehinweise

Empfehlungen der DGHO

Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei hämatologischen Krebserkrankungen

Invasive Pilzinfektionen sind bei immunkompromittierten Patienten eine große diagnostische und prognostische Herausforderung. Die Wirksamkeit einer antimykotischen Prophylaxe konnte bislang für bestimmte Hochrisikogruppen, wenn auch noch nicht für alle Patienten belegt werden. Die Ergebnisse fanden Eingang in die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) zur Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei hämato-onkologischen Patienten.

Das steigende Vorkommen von *invasiven Pilzinfektionen*, insbesondere Aspergillosen, gefährdet das Ansprechen von Therapien bei hämato-onkologischen Patienten und Transplantatempfängern. Obwohl die Einführung neuer antimykotischer Wirkstoffe die Verträglichkeit und das Ergebnis der Primärbehandlung invasiver Pilzinfektionen deutlich verbessert hat, bleiben Therapieantwort und Überlebensrate noch stark verbesserungswürdig. Auch die frühe Diagnose invasiver Mykosen stellt ein Problem dar. In der Regel wird die Diagnose verzögert gestellt, was das Behandlungsergebnis erheblich beeinträchtigen kann. Das Hauptaugenmerk bei der Betreuung von Hochrisikopopulationen ruht daher auf der Vorbeugung von invasiven Pilzinfektionen.

Die AGIHO, eine Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie

und Onkologie (DGHO), hatte im Jahr 2003 Empfehlungen zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Krebspatienten veröffentlicht. Seither sind mehrere neue Antimykotika auf den Markt gekommen und entsprechende Studien veröffentlicht worden. Vor diesem Hintergrund hat eine Arbeitsgruppe der AGIHO in einer konsentierten Übersicht die Empfehlungen für die antimykotische Primärprophylaxe bei hämato-onkologischen Patienten aktualisiert. In diese Empfehlungen sind die Auswertungen von insgesamt 86 klinischen Studien mit 16922 Patienten eingeflossen.

Nur wenige Studien zeigten signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit. *Primärer Endpunkt* dieser Studien war in der Regel die Verringerung der Häufigkeit des Ausbruchs invasiver Pilzinfektionen. Um eine Vergleichbarkeit mit früheren Empfehlungen

zu ermöglichen, wurden in der vorliegenden Übersichtsarbeit die Kriterien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) verwendet.

Azolderivate

Fluconazol

Die meisten, gut ausgearbeiteten Studien zur Prophylaxe invasiver Mykosen liegen zu *Fluconazol* (z. B. Diflucan®) vor. In einer Dosierung von täglich 400 mg verbesserte das Triazolderivat die Sterblichkeit infolge einer invasiven Pilzinfektion und reduzierte die Rate von Candida-Infektionen bei allogenen Transplantatempfängern (Evidenzgrad A I). Dosen < 400 mg waren in evidenzbasierten Studien nicht wirksam (Evidenzgrad E I).

Itraconazol

Itraconazol (z. B. Sempera®) konnte in randomisierten Studien zwar den Ausbruch von Pilzinfektionen reduzieren, trug aber nicht wesentlich zur Verringerung der Gesamtsterblichkeit bei. Deshalb ist die Evidenz für die alleinige Gabe von Itraconazol gering (Evidenzgrad C I). Auch sollte die Itraconazol-Gabe während einer Chemotherapie, vor allem mit Vincristin und Cyclophosphamid, aufgrund der erhöhten Toxizität vermieden werden.

Posaconazol

Posaconazol (Noxafil®) reduzierte bei allogenen Stammzellempfängern mit

schwerer Graft-versus-Host-Reaktion in einer täglichen Dosierung von 600 mg die Häufigkeit von invasiven Mykosen und der damit verbundenen Letalität (Evidenzgrad A I). Zusätzlich verringerte das Breitspektrumtriazol bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom die Gesamtsterblichkeit (Evidenzgrad A I).

Voriconazol

Bislang sind nur wenige kleine Studien zur Prophylaxe mit Voriconazol (Vfend®) veröffentlicht. In Fallberichten wurde eine längere Voriconazol-Einnahme zwar mit einer Reduzierung invasiver Aspergillosen in Zusammenhang gebracht, aber auch mit dem Auftreten von Zygomykosen. Daher kann eine Prophylaxe mit Voriconazol derzeit nicht empfohlen werden (Evidenzgrad C II).

Ketoconazol

Der Einsatz von Ketoconazol (z. B. Nizoral®), Miconazol (z. B. Daktar®) oder Clotrimazol (z. B. Canesten®) zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen wird nicht empfohlen (Evidenzgrad E II).

Polyene

Amphotericin B

Das Polyen-Makrolakton Amphotericin B besitzt ein breites antimykotisches Spektrum. Eine Prophylaxe mit topischem Amphotericin B wird nicht

empfohlen (Evidenzgrad E I). Auch für inhalatives Amphotericin-B-Deoxycholat gibt es Hinweise, die gegen eine Empfehlung für einen prophylaktischen Einsatz bei invasiven Pilzinfektionen sprechen (Evidenzgrad E I). Inhalatives liposomales Amphotericin B hingegen verringert die Häufigkeit pulmonaler Aspergillosen, bietet aber keinen Schutz vor extrapulmonalen Infektionen (Evidenzgrad B II). Eine intravenöse Applikation von Amphotericin-B-Deoxycholat wird aufgrund der hohen Toxizität für die Prophylaxe nicht empfohlen (Evidenzgrad E I). Der Einsatz einer liposomalen Amphotericin-B-Prophylaxe weist eine geringere Toxizität auf und kann in einer Dosierung von 50 mg alle 48 Stunden zur antimykotischen Prophylaxe bei Patienten mit einer Neutropenie in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad C II).

Nystatin

Der Einsatz von Nystatin wird aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht empfohlen (Evidenzgrad E II).

Echinocandine

Derzeit liegen nur beschränkte Hinweise dafür vor, dass Caspofungin (Candidas®) einen prophylaktischen Nutzen bei Neutropenien zeigt. Dasselbe gilt für Micafungin (Mycamine®) während der neutropenischen Phase einer hä-

matopoetischen Stammzelltransplantation (jeweils Evidenzgrad C I).

Fazit

Nach den derzeitigen Empfehlungen der DGHO zur Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen und der damit zusammenhängenden Sterblichkeit bei hämatologischen Patienten gilt Posaconazol in einer täglichen Dosierung von 600 mg bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie/myelodysplastischem Syndrom oder allogenen Stammzellempfängern mit Graft-versus-Host-Reaktion als Mittel der ersten Wahl (Evidenzgrad A I).

Der Einsatz von Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg wird bei allogenen Stammzellempfängern nur noch bis zur Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion empfohlen (Evidenzgrad A I).

Inhalatives liposomales Amphotericin B wird während einer anhaltenden Neutropenie empfohlen (Evidenzgrad B II).

Quelle

Cornely OA, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the infectious diseases working party of the german society for haematology and oncology. Haematologica 2009; 94:113–22.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Narkolepsie

Kein Erfolg mit intravenösen Immunglobulinen

Bei vier Patienten mit Narkolepsie war eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen nicht dauerhaft wirksam.

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene Krankheit, die mit imperativem Schlafdrang am Tage einhergeht. Daneben kann es zu plötzlichen Stürzen bei emotionaler Stimulation kommen (Kataplexie). Grundlage der Erkrankung ist ein Untergang von Neuronen im posterolateralen Hypothalamus, die Orexin produzieren. Da eine Assoziation mit dem HLA-System besteht, wurde postuliert, dass es möglicherweise eine autoimmune Genese der Narkolepsie gibt. Dazu passen

einige Fallberichte, die eine Besserung der Narkolepsie nach Gabe von Immunglobulinen sahen. Eine Arbeitsgruppe von der Neurologischen Universitätsklinik in Zürich berichtet nun über vier Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie, die über eine längere Zeit mit hochdosierten Immunglobulinen behandelt wurden. Bei allen vier Patienten kam es zu einer leichten vorübergehenden Besserung der Symptome, die allerdings nicht anhielt.

Kommentar

Diese Fallstudie aus der Schweiz zeigt, dass die Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen bei Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht wirksam ist. Es hat also keinen Sinn, diese teure Therapie bei Patienten mit Narkolepsie anzuwenden. Darüber hinaus spricht dieses Ergebnis auch dagegen, dass die Narkolepsie eine primär autoimmune Erkrankung ist.

Quelle

Valko PO, et al. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. J Neurol 2008;255:1900–3.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Ovarialkarzinom

Versorgungsqualität in Deutschland und neue Daten zur Chemotherapie des platinresistenten Rezidivs (ASCO 2009)

Der Anteil der leitliniengerecht behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom hat in den letzten Jahren insgesamt zugenommen, es sind aber noch weitere Verbesserungen erforderlich. Beispielsweise erhalten zu wenige Patientinnen mit einem Rezidiv eine Chemotherapie nach dem geltenden Standard. Mit der Kombination aus Carboplatin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD, CAELYX®) gibt es für das platinresistente Rezidiv neben Carboplatin plus Paclitaxel bzw. Gemcitabin nun eine weitere Therapieoption. In der CALYPSO-Studie konnte für diese Kombination eine dem bisherigen Standard mindestens gleichwertige Effektivität bei insgesamt weniger toxisch bedingten Therapieabbrüchen und geringerem Alopezie- und Neuropathierisiko gezeigt werden. Diese Daten wurden im Juni 2009 in München im Rahmen einer Pressekonferenz der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. und eines Post-ASCO-Pressgesprächs, veranstaltet von der Firma Essex Pharma, vorgestellt.

In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 8000 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Damit ist es die dritthäufigste maligne Erkrankung der Geschlechtsorgane und die fünfthäufigste Krebserkrankung der Frau. In Relation zur Zahl der Betroffenen ist das Ovarialkarzinom die führende Todesursache unter den gynäkolo-

gischen Tumoren. Da es weder charakteristische Frühsymptome noch ein Screening-Verfahren gibt, das eine Diagnose in frühen Stadien ermöglicht, werden etwa 75% der Fälle erst in den fortgeschrittenen Stadien III (Tumor in einem oder beiden Ovarien, intraperitoneale Metastasen außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperito-

neale Lymphknotenmetastasen, Befall von Dünndarm oder Omentum majus) und IV (Fernmetastasen außerhalb der Bauchhöhle, z. B. intrahepatisch oder Einbruch in Blase oder Darm) diagnostiziert, in denen die Überlebensrate bei etwa 40% bzw. $\leq 30\%$ liegt.

Für die Prognose des Ovarialkarzinoms entscheidend ist neben dem Erkrankungsstadium die Qualität von Operation und Chemotherapie. Bei etwa zwei Dritteln der Frauen entwickelt sich trotz erfolgreicher Primärtherapie (Operation und Chemotherapie, in der Regel mit einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel) ein Rezidiv. Je nach Erfolg der Primärtherapie und der Zeitdauer bis zum Wiederauftreten des Karzinoms (> oder < 6 Monate) stehen die in Tabelle 1 angegebenen Therapieoptionen zur Verfügung.

Versorgungsqualität in Deutschland

Qualitätssicherung QS-Ovar

Aus verschiedenen Veröffentlichungen der letzten Jahre geht hervor, dass die Überlebensraten von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland im Vergleich zu verschiedenen anderen europäischen und nicht europäischen Ländern schlechter sind. Seit dem Jahr 2000 geht die Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) im Rahmen des Programms zur Qualitätssicherung „QS-Ovar“ den Ursachen nach und führt in Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften regelmäßig Umfragen und Analysen durch, deren Ergebnisse wiederum den Kliniken für das Qualitätsmanagement zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt wurden die Daten von mehr als 1200 Patientinnen analysiert, bei denen in den Jahren 2001 und 2004 die Diagnose Ovarialkarzinom gestellt worden war. Die Nachbeobachtungszeit betrug 35 beziehungsweise 52 Monate. Die Daten repräsentieren einen Querschnitt durch alle Klinikarten (Universität, Schwerpunktversorgung, Grund-/Regelversorgung).

Tab. 1. Therapieoptionen bei rezidivierendem Ovarialkarzinom [1 (nach Pfisterer), 2]

	Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der Primärtherapie (= platinrefraktäres Rezidiv)	Rezidiv nach mehr als 6 Monaten nach Beendigung der Primärtherapie (= platinresistentes Rezidiv)
Therapieziel	Erhaltung/Verbesserung der Lebensqualität; Symptomkontrolle	Verlängerung des progressionsfreien Überlebens/Gesamtüberlebens; Erhaltung/Verbesserung der Lebensqualität; Symptomkontrolle
Chemotherapie	Monotherapie mit – Topotecan – Gemcitabin oder – pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Auswahl unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils; Effektivität ist vergleichbar, eine Kombinationstherapie bietet bisher keinen Vorteil)	Platinhaltige Kombinationstherapie (Auswahl unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils): – Carboplatin + Paclitaxel – Carboplatin + Gemcitabin – Carboplatin + pegyliertes liposomales Doxorubicin Bei Kontraindikationen gegen eine platinhaltige Therapie und rezidivfreiem Intervall von 6–12 Monaten pegyliertes liposomales Doxorubicin ggf. in Kombination mit Trabectedin
Operation	Mit dem Ziel der Tumorentfernung in der Regel nicht sinnvoll	Mit dem Ziel der Tumorentfernung im Einzelfall sinnvoll

Ergebnisse

Die Datenanalyse ergab, dass die Therapiequalität beim Ovarialkarzinom in Deutschland stark schwankt. Wird nach den bestehenden Leitlinien vorgegangen, leben nach 4 Jahren noch über 60% der Patientinnen, werden weder Operation noch Chemotherapie optimal durchgeführt, sind es nur etwa 25%. Der Anteil der nach Leitlinie behandelten Patientinnen hat in den letzten Jahren insgesamt zugenommen: Fortgeschrittene Tumoren (FIGO IIB–IV) werden häufiger vollständig reseziert und die Chemotherapie wird inzwischen häufiger leitliniengerecht durchgeführt. Die QS-Ovar 2001 hatte ergeben, dass im Vergleich zur QS-Ovar 2000 signifikant mehr Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV) die Standard-Chemotherapie (Carboplatin plus Paclitaxel) verabreicht wurde ($p=0,002$), die QS-Ovar 2004 zeigte noch eine weitere Steigerung ($p=0,095$). Dennoch gibt es weiterhin Unterschiede in der Behandlungsqualität und es müssen noch weitere Verbesserungen erzielt werden. Die QS-Ovar 2004 ergab beispielsweise, dass weiterhin ein kleiner Anteil der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eine First-Line-Chemotherapie ohne Platin (Standard der 70er Jahre) erhalten hatte. Außerdem wurden nur knapp 50% der Patientinnen, bei denen ein Rezidiv festgestellt worden war und die nicht in einem so schlechten Allgemeinzustand waren, dass sie innerhalb von 28 Tagen nach der Diagnose verstarben ($n=347$), mit einer Chemotherapie nach dem geltenden Standard behandelt. Die übrigen bekamen entweder eine weniger wirksame oder gar keine Chemotherapie.

Platinsensibles Rezidiv – Ergebnisse der CALYPSO-Studie

Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Kombinationstherapie Carboplatin plus Paclitaxel sind Neuropathien und Alopezie. Da die Neuropathien bis zum Auftreten eines Rezidivs teilweise noch nicht wieder vollständig abgeklungen sind und für viele Patientinnen eine erneute Alopezie sehr belastend ist, ist eine alternative Behandlungsoption des platinsensiblen

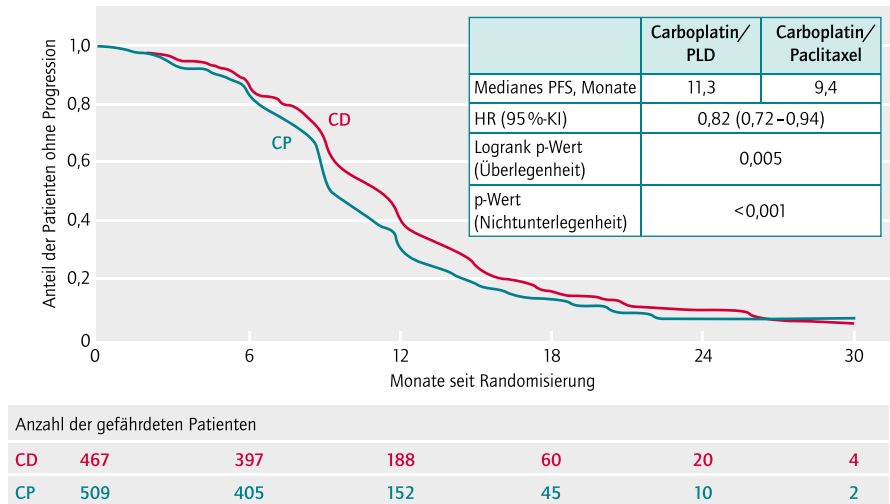


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben unter Carboplatin/PLD bzw. Paclitaxel [nach Wagner] PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin, PFS: progressionsfreies Überleben, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, CD: Carboplatin/PLD, CP: Carboplatin/Paclitaxel

Rezidivs (Auftreten > 6 Monate nach Beendigung der Primärtherapie) wünschenswert.

Studiendesign

In der CALYPSO(CAELYX in platinumsensitive ovarian cancer)-Studie, einer internationalen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie, wurde mit der Zielsetzung „gleiche Wirksamkeit bei

besserer Verträglichkeit“ die Kombination aus Carboplatin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD, CAELYX®) mit der Standardkombination Carboplatin plus Paclitaxel verglichen. Eingeschlossen waren fast 1 000 Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 Monate) nach einer platinhaltigen First- oder Second-Line-Therapie mit vorausgegangener Taxan-Behandlung, die nach

Tab.2. Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Carboplatin/Paclitaxel und Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) [nach Wagner]

Nicht hämatologische UAW	Carboplatin/PLD (n=466)		Carboplatin/Paclitaxel (n=501)		p-Wert
Hypersensitivität	Grad 2:	3%	Grad 2:	10%	<0,001
	Grad 3/5:	2%	Grad 3/5:	9%	<0,001
Übelkeit/Erbrechen	Grad 2:	31%	Grad 2:	20%	<0,001
	Grad 3/4:	4%	Grad 3/4:	4%	ns
Hand-Fuß-Syndrom	Grad 2:	11%	Grad 2:	2%	<0,001
	Grad 3/4:	2%	Grad 3/4:	0%	ns
Mukositis	Grad 2:	13%	Grad 2:	6%	<0,001
	Grad 3/4:	2%	Grad 3/4:	1%	ns
Arthralgien/Myalgien	Grad 2:	4%	Grad 2:	18%	<0,001
	Grad 3/4:	0%	Grad 3/4:	1%	ns
Alopezie	Grad 2	7%	Grad 2	84%	<0,001
Neuropathie	Grad 2:	4%	Grad 2:	24%	<0,001
	Grad 3/5:	1%	Grad 3/5:	4%	<0,001
Hämatologische UAW	Carboplatin/PLD (n=464) Patienten [n (%)]		Carboplatin/Paclitaxel (n=500) Patienten [n (%)]		p-Wert
Neutropenie	Grad 3:	144 (31)	Grad 3:	121 (24)	<0,01 *
	Grad 4:	20 (4)	Grad 4:	108 (22)	
Thrombozytopenie	Grad 3–4	73 (16)	Grad 3–4	31 (6)	<0,01

*bezieht sich auf die Gesamtzahl der Neutropenien 3. und 4. Grades; ns: nicht signifikant

Bezüglich folgender unerwünschter Ereignisse unterschieden sich die beiden Therapien nicht signifikant: Infektionen, Blutungen (Grad 3–4), Anämie (Grad 3–4), Obstipation, Diarrhö, kardiologische Erkrankungen

Länge des therapiefreien Intervalls (6–12 Monate bzw. > 12 Monate), messbarer Krankheitsaktivität (ja/nein) und Behandlungszentrum stratifiziert wurden. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert entweder alle 28 Tage PLD 30 mg/m² über 1 h i. v. und Carboplatin AUC 5 über 0,5–1 h oder alle 21 Tage Paclitaxel 175 mg/m² über 3 h i. v. und Carboplatin AUC 5 über 0,5–1 h. Beide Therapien wurden über 6 Zyklen verabreicht.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS); sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), qualitative und quantitative Toxizitäten sowie Lebensqualität (gemessen anhand EORTC QLQ-C-30 Version 3.0 und OV-28 Fragebogen Version 1.0).

Ergebnisse

Unter der Kombination aus PLD und Carboplatin betrug das mediane progressionsfreie Überleben 11,3 Monate, unter Carboplatin plus Paclitaxel 9,4 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–0,94). Somit war PLD plus Carboplatin bezüglich des progressionsfreien Überlebens der derzeitigen Standardtherapie bei platinsempfindlichem Ovarialkarzinom-Rezidiv nicht unterlegen ($p < 0,001$), sondern mit einer Reduktion des Rezidivrisikos um 18% sogar überlegen (Logrank $p = 0,005$) (Abb. 1). Daten zum Gesamtüberleben liegen derzeit noch nicht vor.

Unter Carboplatin plus Paclitaxel traten häufiger Hypersensitivität, Arthralgien/Myalgien, Alopecie und Neuropathien auf, Übelkeit/Erbrechen, Hand-Fuß-Syndrom, Mukositis und Thrombozytopenien waren unter Carboplatin plus PLD häufiger (Tab. 2). Unter Carboplatin plus Paclitaxel gab es aufgrund von Toxizitäten mehr als doppelt so viele Therapieabbrüche wie unter Carboplatin plus PLD (15% vs. 6%, $p < 0,001$).

Zusammenfassung und Fazit

Die CALYPSO-Studie konnte für die Kombinationstherapie aus Carboplatin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin eine dem bisherigen Standard mindestens gleichwertige Effektivität bei der Therapie des platinsempfindlichen Ovarialkarzinoms zeigen. Mit einem im Vergleich zu Carboplatin plus Paclitaxel um zwei

Monate verlängerten progressionsfreien Überleben und einem anderen Nebenwirkungsprofil mit insgesamt weniger toxischen bedingten Therapieabbrüchen sowie geringerem Alopecie- und Neuropathierisiko ergab sich ein gutes Nutzen/Risiko-Verhältnis. Carboplatin plus PLD wurde daraufhin als evidenzbasierte Therapieoption bei platinsempfindlichem rezidivierendem Ovarialkarzinom im Juni 2009 in die Therapieempfehlungen der Kommission Ovar der AGO aufgenommen (Tab. 1). Durch die Ergänzung der beiden bisherigen Therapieoptionen (Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Gemcitabin) um eine dritte Möglichkeit erweitert sich das therapeutische Spektrum, die individuelle Situation der Patientin kann bei der Auswahl der Therapie besser berücksichtigt werden. Ein größeres Therapieintervall im Vergleich zu den bisherigen Möglichkeiten, die kurze Applikationsdauer und das geringe Alopecie- und Neuropathie-Risiko sind für viele Patientinnen sicherlich attraktiv.

Von entscheidender Bedeutung ist es jedoch, überhaupt nach Standard zu behandeln – in Anbetracht der Tat-

sache, dass nur knapp 50% der in der QS-Ovar 2004 erfassten Patientinnen mit einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eine Chemotherapie nach dem geltenden Standard erhalten hatten, gibt es hier sicherlich noch ein großes Verbesserungspotenzial!

Quellen

1. Prof. Dr. med. Andreas du Bois, Wiesbaden, Prof. Dr. med. Jacobus Pfisterer, Solingen, Prof. Dr. med. Uwe Wagner, Marburg. Pressekonferenz der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Themen: „Das Ovarialkarzinom: Behandlungsstandards und Entwicklung des Aktionsprogramms zur Qualitätsverbesserung durch die AGO Kommission Ovar“ und „Wie gut wird in Deutschland behandelt? Versorgungsqualität beim Ovarialkarzinom – eine Erhebung von 2001 bis 2008“) und Post-ASCO-Pressesgespräch „ASCO Highlight 2009 – Ergebnisse der CALYPSO (CAELYx in Platinum-Sensitive Ovarian cancer)-Studie“, veranstaltet von der Essex Pharma GmbH, München, 18. Juni 2009.
2. http://www.ago-online.de/_download/unprotected/ovar_empfehlungen_maligner_tumoren_de_09.pdf (aktualisiert am 15.06.2009; Zugriff am 10.07.2009).
3. <http://www.eierstock-krebs.de> (Zugriff am 10.07.2009).

Dr. med. Mirjam Tessmer,
Stuttgart

Therapie des frühen Mammakarzinoms

Aktueller Stand nach St. Gallen 2009

Alle zwei Jahre findet in St. Gallen (Schweiz) eine internationale Konferenz zur Therapie des frühen Mammakarzinoms statt, deren Ergebnisse in einem Konsensuspapier zusammengefasst werden. In den aktuellen Empfehlungen zeichnet sich ein Trend zur individuellen Therapieentscheidung ab, da die Tumorbiologie und verschiedene prädiktive Parameter zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die aktuellen Konsensusempfehlungen wurden im März 2009 auf einer von der Firma Sanofi-Aventis veranstalteten Fach-Pressekonferenz in Berlin vorgestellt und inzwischen auch in *Annals of Oncology* publiziert.

Im März 2009 trafen sich mehr als 4800 Teilnehmer aus 101 Ländern in St. Gallen, um über die Therapie des frühen Mammakarzinoms zu diskutieren. Abschließend wurden in einer aus 43 Experten aus 17 Ländern bestehenden Konsensuskonferenz die internationalen Richtlinien für die Behandlung des frühen Brustkrebses erarbeitet. Diese Ergebnisse fließen in nationale und internationale Leitlinien ein,

wobei auch länderspezifische Eigenheiten und Möglichkeiten berücksichtigt werden. Das bedeutet zum Beispiel für deutsche Leitlinien (AGO und S3; siehe Kasten), dass einige Aspekte aufgenommen werden, andere hingegen nicht.

Im Vergleich zu den St.-Gallen-Konsensusempfehlungen von 2007 finden sich in der aktuellen Version von 2009 einige wesentliche Änderungen

im Hinblick auf die adjuvante Therapieentscheidung, wobei die Empfehlungen zunehmend molekularbiologische und pathologische Faktoren berücksichtigen. Stützte sich die Therapieentscheidung früher auf das Vorliegen einer bestimmten Risikokategorie, so basiert sie heute auf folgenden drei Fragen:

- Was rechtfertigt eine endokrine Therapie?
- Was spricht für eine Anti-HER-Therapie?
- Was rechtfertigt eine Chemotherapie?

Diese Fragen werden auf der Basis unterschiedlicher Kriterien beantwortet; einem vorgegebenen Algorithmus folgend wird anschließend eine Therapieentscheidung getroffen.

Adjuvante systemische Therapie

Endokrine Therapie

Fast alle Frauen mit einem endokrin sensitiven Mammakarzinom sollten eine antihormonelle Therapie erhalten. Als endokrin sensitiv gelten alle Tumoren, bei denen Estrogenrezeptoren (ER) nachgewiesen werden können. Eine Erkrankung gilt bei einer ER-Expression von >50% als hoch endokrin sensitiv.

Standard in der endokrinen Therapie des prämenopausalen Mammakarzinoms sind die alleinige Tamoxifen-Gabe (z. B. Nolvadex®) oder Tamoxifen plus zusätzliche ovarielle Suppression mit einem GnRH-Agonisten. Eine alleinige ovarielle Suppression wird nicht empfohlen, in Einzelfällen – z. B. bei Kontraindikationen gegenüber Tamoxifen – jedoch als sinnvoll erachtet. Die alleinige Gabe von Aromatasehemmern ist in der Prämenopause kontraindiziert. Kann Tamoxifen nicht gegeben werden, ist die Gabe eines Aromatasehemmers in Kombination mit ovarieller Suppression eine Alternative. Die Bestimmung von CYP2D6 vor der Tamoxifen-Gabe ist in den jetzigen Empfehlungen nicht vorgesehen.

Bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom werden erstmals Aromatasehemmer als Standardtherapie empfohlen. Diese sollten von Anfang an (upfront) gegeben werden, vor allem bei Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko. Für einige Frauen kann auch eine Therapie

mit Tamoxifen allein erwogen werden.

Anti-HER2-Therapie

Bei Nachweis einer Überexpression von HER2 (>30% positive Tumorzellen) und einer Tumorgroße ≥ 1 cm ist eine Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin®) während zwölf Monaten indiziert. Diese erfolgt entweder in Kombination mit oder nach einer Chemotherapie.

Adjuvante Chemotherapie

Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie muss individuell getroffen werden. In der Regel kommt eine zytotoxische Behandlung vor allem bei dreifachnegativen Tumoren (fehlende Überexpression von HER2 und fehlende Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren) und bei einer HER2-positiven Erkrankung infrage. Bei hoch endokrin sensitiver, HER2-negativer Erkrankung ist sie weniger nützlich. Faktoren, die bei endokrin sensitivem, HER2-negativem Karzinom eher für eine alleinige endokrine oder für eine zusätzliche Chemotherapie sprechen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Empfehlungen geben keine Standard-Therapieprotokolle zur adjuvanten Chemotherapie an, die Therapieentscheidung muss individuell getroffen werden. Infrage kommen unter anderem Taxan-haltige Regime, Kombinationstherapien mit Docetaxel (Taxotere®) und Cyclophosphamid (Endoxan®) sowie dosisdichte Regime mit

Aktuelle deutsche Leitlinien

S3-Leitlinie „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, Stand 2008, Aktualisierung alle drei bis vier Jahre; www.awmf-leitlinien.de

AGO-Leitlinie (Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie); interdisziplinäre kurz gefasste Leitlinie, die jedes Jahr aktualisiert wird (aktuelle Version 2009); www.ago-online.org

Doxorubicin (z. B. Adriblastin®) und Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel (z. B. Taxol®).

Neoadjuvante systemische Therapie

Neoadjuvante zytotoxische Therapien sollen Taxane und Anthracycline enthalten, bei nachgewiesener Überexpression von HER2 zusätzlich Trastuzumab.

Bei postmenopausalen Frauen mit hoch endokrin sensitiven Tumoren kann eine alleinige neoadjuvante antihormonelle Therapie über fünf bis acht Monaten oder bis zum Erreichen des besten Ansprechens sinnvoll sein.

Relevanz weiterer tumorbiologischer Faktoren

Die Empfehlungen sehen in dem Proliferationsmarker Ki-67 einen unabhängigen Prognosefaktor, der unter anderem für eine höhere Chemothera-

Tab. 1. Chemoendokrine Therapie beim Estrogenrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom [nach Goldhirsch et al.]

Pathologische und klinische Parameter	Relative Indikationen für eine chemoendokrine Therapie	Relative Indikationen für eine alleinige endokrine Therapie
Estrogen- und Progesteronrezeptor (ER und PgR)	Niedrige ER- und PgR-Werte	Hohe ER- und PgR-Werte
Histologisches Grading	Grad 3	Grad 1
Proliferation	Hoch	Gering
Lymphknotenbefall	Vier oder mehr Lymphknoten sind befallen	Kein Lymphknotenbefall
Peritumorale vaskuläre Invasion (PVI)	Ausgedehnte PVI	Keine PVI
Tumorgroße	> 5 cm	≤ 2 cm
Patientenwunsch	Wunsch nach allen möglichen therapeutischen Optionen	Ablehnung einer Chemotherapie aufgrund der Nebenwirkungen
Gensignatur	Hoher Score	Niedriger Score

In die Entscheidung, ob ein Rezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom nur endokrin oder zusätzlich chemotherapeutisch behandelt werden soll, fließen mehrere klinische und pathologische Parameter ein.

pieempfindlichkeit bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren spricht.

Die Marker uPA/PAI-1 (Plasminogenaktivator vom Urokinasetypl/Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1) wurden von einer Mehrheit des Gremiums (vor allem von Teilnehmern aus den USA) nicht als unabhängige prognostische Faktoren für den Einsatz im klinischen Alltag anerkannt.

Molekulare Signaturen, die mit Hilfe von Genchips ermittelt werden (z. B. Oncotype DX®, MammaPrint®), können in unklaren Fällen als zusätzliche Entscheidungshilfen für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden.

Sonstiges

Die Empfehlungen gehen ferner auf den Einsatz von Bisphosphonaten (keine Empfehlung zur Routineanwendung beim primären frühen Mammakarzinom während der adjuvanten endokrinen Therapie), auf lokale Therapien (Chirurgie, Strahlentherapie) sowie auf pathologische Besonderheiten ein.

Für die Therapie eines Mammakarzinoms beim Mann gelten generell die gleichen Regeln wie bei der Brustkrebsbehandlung bei Frauen. In der adjuvanten endokrinen Therapie wird

bei Männern Tamoxifen (kein Aromatasehemmer) eingesetzt.

Quellen

Prof. Dr. Nadia Harbeck, Köln, Prof. Dr. Andreas Schneeweis, Heidelberg, Prof. Dr. Christoph Thomssen, Halle. Fach-Pressekonferenz „Neue Leitlinien, aktuelle Therapieempfehlungen: Die Bedeutung von Taxotere® für die leitliniengerechte Therapie des Mamma-Ca“, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, 24. März 2009.

Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319–29.

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Aktuelles Therapiemanagement bei GIST

Sunitinib in der Zweitlinientherapie

Die medikamentöse Therapie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) sollte sich nach dem Mutationsstatus bestimmter Tumorgene richten. Bei einer bestimmten Rezeptormutation kann ein Wechsel von Imatinib (Glivec®) auf Sunitinib (Sutent®) das Gesamtüberleben deutlich verbessern, so dass in den aktuellen Empfehlungen der European Society of Medical Oncology die Second-Line-Therapie mit Sunitinib befürwortet wird.

Diese Empfehlungen wurden beim World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) am 25. Juni 2009 in Barcelona sowie im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Pfizer am 26. Juni 2009 in Barcelona vorgestellt.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen malignen Krebserkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Sie treten bevorzugt im Magen und Dünndarm auf und gehören in der europäischen Bevölkerung mit einer geschätzten Prävalenz von 15 bis 20 Fällen pro 1 Million Einwohner zu den seltenen Tumoren.

In Deutschland werden jährlich etwa 1500 bis 2000 Neuerkrankungen erfasst. Symptome sind abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Blutungen im Magen-Darm-Trakt mit Blutbrechen und blutigem Stuhl, Zunahme des Bauchumfangs, Abgeschlagenheit, Fieber, Anämie, Übelkeit, Obstipation und Schluckstörungen.

GIST sprechen kaum auf eine konventionelle zytostatische Chemotherapie an, so dass eine Resektion des Tumors die einzige kurative Maßnahme ist. Allerdings ist auch nach der chirurgischen

Intervention die Gefahr eines erneuten Auftretens der Erkrankung groß, zumal bei der Diagnosestellung bereits bei einem Drittel der Patienten Metastasen aufgetreten sind. Die früher sehr schlechte Prognose mit einer medianen Gesamtüberlebensdauer von 53 Wochen im metastasierten Stadium hat sich seit der Einführung zielgerichteter Substanzen deutlich verbessert.

Zielgerichtete Therapie

Gastrointestinale Tumoren exprimieren die Tyrosinkinase *c-Kit*. Aktivierende Mutationen des *c-Kit*-Gens, teilweise auch des *PDGFRA* (Platelet derived growth factor receptor A)-Gens, bewirken eine konstitutive, von Wachstumsfaktoren unabhängige Aktivierung der Tyrosinkinase, die für die Tumorgenese und das Tumorstadium verantwortlich ist. Am häufigsten sind *c-Kit*-Mutationen des Exons 11 (60% der Patienten), gefolgt von Mutationen

des Exons 9 (10%). Die Bestimmung des Mutationsstatus ist obligat, da der Tumorgenotyp prognostisch bedeutsam ist und der Tumor je nach Mutation unterschiedlich auf die Therapie anspricht.

Die Überexpression der Tyrosinkinase *c-Kit* und des *PDGF*-Rezeptors sind die Angriffspunkte für zielgerichtete Therapeutika. Mit der Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors *Imatinib* konnten erstmals auch im metastasierten Stadium beeindruckende Therapieerfolge verzeichnet werden. So führte eine Therapie mit Imatinib in einer Dosierung von 400 mg pro Tag bei primär unbehandelten Patienten zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer. Allerdings sind 10 bis 15 %

Therapeutische Optionen beim GIST

- Primäre Therapie: chirurgische Entfernung des Tumors
- Bei Risikopatienten nach einer Resektion des Tumors eine zwölfmonatige adjuvante Therapie mit Imatinib (einmal täglich 400 mg)
- Ist keine chirurgische Tumorentfernung möglich: Imatinib (400 mg/Tag)
- Bei Progress oder Exon-9-Mutation: Dosiserhöhung auf 800 mg Imatinib (2-mal 400 mg/Tag)
- Bei Vorliegen einer Exon-11-Mutation: Nach Versagen von 400 mg Imatinib, Wechsel auf Sunitinib 50 mg/Tag (vier Wochen Therapie, zwei Wochen Pause)
- Third-Line-Therapien: Nilotinib, Sorafenib, Masitinib, Kombinationen zielgerichteter Substanzen (off label)

der Patienten primär gegen Imatinib resistent und etwa 50 % entwickeln innerhalb von zwei Jahren aufgrund selektiver Mutationen eine Imatinib-Resistenz.

Sunitinib als Alternative bei Tumorprogress

Bei Vorliegen einer Exon-9-Mutation wird nach den Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) a priori eine Verdoppelung der Imatinib-Dosis auf 800 mg/Tag empfohlen. Besteht hingegen eine Exon-11-Mutation, schlägt sich bei Imatinib-Versagen die Dosiserhöhung nicht in einem Nutzen nieder. Eine Alternative ist ein Wechsel auf den Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor *Sunitinib*. Dieser blockiert zusätzlich zu c-Kit und PDGFRA weitere Tyrosinkinasen, neben RET (Rearranged during transfection receptor) und FLT3 (FSM-like tyrosine kinase 3) insbesondere die VEGF (Vascular endothelial growth factor)-

Rezeptoren 1 bis 3. Im Unterschied zu Imatinib hemmt Sunitinib zusätzlich die Tumor-Angiogenese.

Sunitinib wurde zur Second-Line-Therapie gastrointestinaler Stromatumoren aufgrund einer Phase-III-Studie mit 312 Patienten zugelassen, in der Sunitinib das Gesamtüberleben nach Imatinib-Versagen im Vergleich mit Placebo mehr als verdoppelte (73,9 vs. 35,7 Wochen nach Korrektur bezüglich Cross-over von Placebo auf Sunitinib). Dieses Ergebnis wurde durch die Treatment-Use-Studie mit 1 117 vorbehandelten Patienten bestätigt, in der die Patienten unter Sunitinib median 41 Wochen progressionsfrei blieben und ein Gesamtüberleben von 75 Wochen erreichten. Bei Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand (Performance Status 0 oder 1) verlängerte sich das Gesamtüberleben auf median 88 Wochen.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob Sunitinib auch in der First-Line-Gabe

dem derzeitigen Standardtherapeutikum Imatinib überlegen ist. Ferner ist zu klären, ob eine kontinuierliche GIST-Therapie mit 37,5 mg Sunitinib täglich wirksamer sein könnte als die zugelassene Standarddosierung mit 50 mg im On-Off-Schema (vier Wochen Therapie, zwei Wochen Pause).

Quellen

- Blay J. The treatment of GIST tumors in 2009. Vortrag gehalten beim World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC), Barcelona, 25. Juni 2009.
- Dr. Marcus Schlemmer, München. Pressegespräch „Aktuelles Therapiemanagement bei GIST – Ein Update vom ASCO und WCGIC 2009“, veranstaltet von Pfizer Oncology, Barcelona, 26. Juni 2009.
- Blay J, et al. Advanced gastrointestinal stromal tumor in Europe: a review of updated treatment recommendations. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9:831–8.

Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen

Fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom

Neue Therapieoption mit GnRH-Rezeptor-Blockade

Seit Juni 2009 steht mit dem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Antagonisten Degarelix (Firmagon®) eine neue Therapieoption für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom zur Verfügung: Der GnRH-Antagonist supprimiert den Testosteron-Plasmapiegel schnell und langanhaltend, ohne dass es wie bei den GnRH-Agonisten zu einem initialen Testosteron-Schub kommt. Degarelix wird einmal im Monat subkutan injiziert; 240 mg als Initialdosis und jeweils 80 mg als Erhaltungsdosis. Diese aktuellen Daten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Ferring am 14. Mai 2009 in Hamburg vorgestellt.

Ziel der Hormontherapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die Ausschaltung der Androgene. Bis in die 1980er Jahren war die bilaterale Orchiektomie, also die chirurgische Entfernung beider Hoden, der Therapiestandard bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom. Nach einer Orchiektomie kommt es zu einer raschen Absenkung der zirkulierenden Androgene um 90%.

Seit Einführung der GnRH-Agonisten ist die „medikamentöse Kastration“ Mittel

der Wahl. Diese ist im Gegensatz zur chirurgischen Kastration zwar reversibel, aber mit den GnRH-Agonisten erreichen 13 bis 46% der Patienten nicht den nach der Orchiektomie üblichen Testosteronwert von <0,2 ng/ml [Beispiel bei Morote et al.]. Und es kommt aufgrund des Wirkungsprinzips der Agonisten bei etwa 11% der Patienten initial zu einer gesteigerten Testosteronproduktion („surge“), die durch die gleichzeitige Gabe eines Antiandrogens über ein bis drei Wochen verhindert werden kann. Auch bei der

Aufrechterhaltung der Testosteronkontrolle sind GnRH-Agonisten der Orchiektomie nicht äquivalent: Kurzfristige Erhöhungen des Testosterons („microsurges“) und sogenannte Testosteron-Ausreißer kommen unter medikamentöser Kastration vor; deren klinische Bedeutung ist bisher nicht untersucht [Tombal et al.].

Mit dem GnRH-Antagonisten Degarelix (Firmagon®) steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die in ihrer Wirkung der Orchiektomie ähnelt. Die Substanz blockiert kompetitiv die GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse. Dadurch wird sofort die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) unterdrückt und somit rasch die Testosteronfreisetzung aus dem Hoden gehemmt.

Die Zulassung des GnRH-Antagonisten beruht auf einer randomisierten offenen Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit einer monatlichen Injektion Degarelix (Tag 0: Initialdosis 240 mg [einmal 4 ml s. c.] und Tag 28 bis 364: Erhaltungsdosis 80 mg oder 160 mg einmal pro Monat [jeweils einmal 4 ml s. c.]) mit der Wirksamkeit des GnRH-Agonisten Leuprolid (7,5 mg i. m. einmal im Monat) verglichen wurde [Klotz

Tab. 1. Testosteronsuppression auf $< 0,5$ ng/ml im Verlauf eines Jahres durch Degarelix im Vergleich mit Leuprolid

Kriterium für Nichtunterlegenheit	Degarelix 240/80 mg	Degarelix 240/160 mg	Leuprolid 25 mg
Patienten, die auf die Therapie ansprachen [n]	202	199	194
Ansprechrates [%]	FDA: 97,2 % KI ≥ 90 %	98,3 % (94,8–99,4)	96,4 % (92,5–98,2)
Unterschied zu Leuprolid	EMEA: 0,9 % KI ≥ -10 %-Punkte	1,9 % (-1,8 bis 5,7)	

KI: Konfidenzintervall

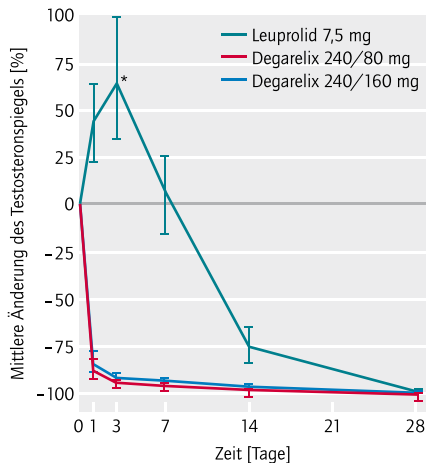


Abb. 1. Änderung des Testosteronspiegels über 28 Tage [nach Klotz et al.]

et al.]. Insgesamt nahmen 610 Patienten mit einem hormonabhängigen Prostatakarzinom und einem Durchschnittsalter von 72 Jahren teil. Ein Drittel der Patienten hatte jeweils eine lokalisierte und eine lokal fortgeschrittene Erkrankung und bei 20% der Patienten wurden bereits Metastasen nachgewiesen.

Beim primären Endpunkt – Testosteronsuppression auf $< 0,5$ ng/ml – war Degarelix Leuprolid nicht unterlegen (Tab. 1). Im Vergleich mit Leuprolid bewirkte Degarelix jedoch eine deutlich raschere Suppression des Serum-Testosteronwerts und des prostata-spezifischen Antigens (PSA). Im Verlauf der 12 Monate blieb mit der neuen Substanz der erreichte niedrige Testosteronspiegel von median 0,08 ng/ml dauerhaft erhalten. Bis zum Tag 3 waren die Testosteronwerte bei 96,1% der Patienten in den beiden Degarelix-Gruppen auf Kastrationsniveau von 0,5 ng/ml und tiefer gesunken, in der Leuprolid-Gruppe war das bei keinem Patienten der Fall (Abb. 1). Bis zum Tag 14 sanken die Testosteronwerte bei allen Patienten mit Degarelix auf

$\leq 0,5$ ng/ml, aber nur bei 18,2% der Patienten mit Leuprolid. Nach 14 Tagen waren auch die PSA-Werte in der Degarelix-Gruppe stärker gesunken (im Median 64% vs. 18%).

Eine explorative Folgeanalyse der Zulassungsstudie ergab, dass ein PSA-Rezidiv hauptsächlich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium auftrat. Bei Patienten mit metastasierender Erkrankung oder einem PSA-Wert von < 20 ng/ml zu Studienbeginn war die Zeitspanne bis zum PSA-Versagen unter Degarelix 240/80 mg signifikant länger als unter Leuprolid. Die Dauer des PSA-progressionsfreien Überlebens, das heißt die Zeit bis zum PSA-Versagen oder Tod, war in der Gesamtpopulation

unter Degarelix 240/80 mg signifikant länger ($p=0,0495$).

In den Degarelix-Gruppen traten Reaktionen an der Einstichstelle und Schüttelfrost häufiger auf, möglicherweise krankheitsbedingte Nebenwirkungen wie Harnwegsinfektionen und muskuloskelettale Ereignisse (Gelenkschmerzen) dagegen seltener als unter Leuprolid.

Quellen

Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin, Dr. Christoph Rüssel, Borken, Prof. Dr. med. Johannes Maria Wolff, Viersen, Pressekonferenz „Neue Ära in der Behandlung des hormonabhängigen Prostatakarzinoms. Der Kreis schließt sich: erster weltweit eingeführter GnRH-Rezeptor-Blocker“, Hamburg, 14. Mai 2009, veranstaltet von Ferring Arzneimittel.

Morote J, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. Urol Int 2006;77:135–8.

Tombal B, et al. How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard? Eur Urol Suppl 2005;4:30–6.

Klotz L, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102:1531–8.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Palliative Therapie von Bronchial- und Magenkarzinomen

Benefit durch Docetaxel-haltige Regime

In der palliativen Krebstherapie gewinnt die Verbesserung der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung und wird damit bei der Beurteilung des Behandlungserfolgs immer wichtiger. Patienten, die unter einem fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom oder Magenkarzinom leiden, profitieren hier von einer Chemotherapie mit einem Docetaxel-haltigen Regime. Dies zeigen die Ergebnisse klinischer Studien, die auf einer Pressekonferenz der Firma Sanofi-Aventis am 5. Februar in Berlin vorgestellt wurden.

Fortgeschrittenes NSCLC

Patienten, die an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC, non-small cell lung cancer) im Stadium IIIB/IV erkrankt sind, können mit den gegenwärtigen Therapiestrategien nicht geheilt werden und überleben ohne Behandlung im Schnitt nur etwa fünf Monate. In dieser palliativen Therapiesituation ist, neben der Verlängerung der Lebenszeit, die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität das Hauptziel.

Als Standard für die First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC gilt die Kombination des Taxans Docetaxel (Taxotere®) mit einem Platinderivat. Dass die Patienten von diesem Therapieregime profitieren, belegen die Ergebnisse einer Subanalyse der TAX-326-Studie [Belani et al. 2006]:

Im Rahmen der Untersuchung erhielten über 900 Patienten, die an einem NSCLC im Stadium IIIB/IV erkrankt waren und bislang noch keine Chemotherapie erhalten hatten, Do-

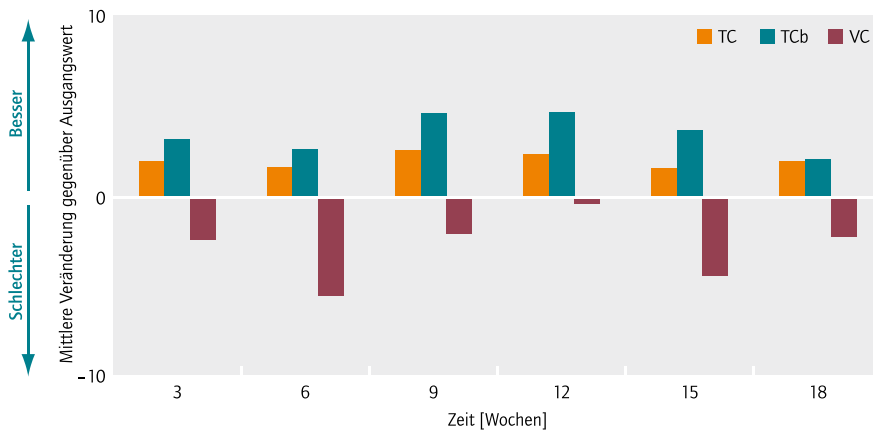


Abb. 1. Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter verschiedenen Therapieregimen, gemessen mit der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) „Quality of Life today“ [nach Belani et al. 2006]. Über einen Behandlungszeitraum von 18 Wochen kam es unter Docetaxel plus Cisplatin (TC) beziehungsweise plus Carboplatin (TCb) im Vergleich zu Vinorelbine plus Cisplatin (VC) zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Longitudinal-Analyse: TC vs. VC: $p=0,064$; TCb vs. VC: $p=0,016$).

Docetaxel plus Cisplatin (z. B. Platinex®) (TC) beziehungsweise plus Carboplatin (z. B. Carboplat®) (TCb) alle drei Wochen oder Vinorelbine (z. B. Navelbine®) plus Cisplatin (VC) alle vier Wochen. Die Lebensqualität der Patienten wurde anhand der LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) bestimmt, die die Parameter Schmerzen, Opioid-Verbrauch, Appetit, Fatigue, Hämoptoe, Husten und Luftnot erfasst, sowie über den EQ-5D-Fragebogen (EuroQol five dimensional), der Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Diskomfort und Angst/Depression bewertet.

Sowohl nach der LCSS als auch nach dem EQ-5D-Fragebogen entwickelte sich die Lebensqualität unter Docetaxel plus Platinderivat über einen Zeitraum von 18 Wochen deutlich besser als unter Vinorelbine plus Cisplatin. Besonders ausgeprägt war der Effekt in der Carboplatin-Gruppe (Abb. 1). Die Patienten der TC-Gruppe litten unter signifikant geringeren Schmerzen als die der VC-Gruppe. Zudem verloren die Studienteilnehmer unter den Docetaxel-Regimen sehr viel weniger an Gewicht als unter der Vergleichstherapie.

Auch auf die Überlebenszeit wirkt sich die Erstlinientherapie mit dem Taxan positiv aus, wie eine Metaanalyse von sieben Studien zeigt, in die insgesamt fast 2900 Studienteilnehmer mit fortgeschrittenem NSCLC involviert waren [Douillard et al. 2007]. Die Studien dauerten zwischen 13 und 42 Monate; bei 4 Studien war die Gesamtüber-

lebensrate primärer Endpunkt. Die Metaanalyse ergab eine Steigerung der Gesamtüberlebensrate um 11 % unter einer Docetaxel-haltigen Therapie (Docetaxel plus Platinderivat bzw. Gemcitabin [z. B. Gemzar®] oder als Monotherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Vincaalkaloid (Vinorelbine oder Vindesine [Eldisine®] plus Platinderivat oder als Monotherapie). Zudem vertrugen die Patienten die Behandlung mit dem Taxan besser – schwere Neutropenien beispielsweise traten um 41 % seltener auf als unter einem Vincaalkaloid.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Auch beim fortgeschrittenen Magenkarzinom lassen sich Überlebenszeit und Lebensqualität der Patienten durch die zusätzliche Gabe von Docetaxel positiv beeinflussen, wie die Ergebnisse der TAX-325-Studie belegen [van Cutsem et al. 2006, Ajani et al. 2007].

Im Verlauf dieser Studie wurden 445 Patienten, die unter einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Karzinom des Magens oder ösophagealen Übergangs litten, entweder mit Docetaxel, Cisplatin und Fluorouracil (TCF) oder nur mit Cisplatin und Fluorouracil (CF) behandelt.

Knapp 37 % der Patienten sprachen auf die Docetaxel-haltige Behandlung an (partielle oder vollständige Remission), in der Vergleichsgruppe waren es nur rund 25 %. Die Zeit bis zur Krankheitsprogression konnte durch Zugabe von Docetaxel signifikant von 3,7 auf 5,6 Monate verlängert werden. Insge-

samt war die 2-Jahres-Überlebensrate unter der TCF-Therapie etwa doppelt so hoch wie unter dem CF-Regime (18,4 % vs. 8,8 %).

Offenbar konnte durch die Zugabe von Docetaxel das Tumorstadium besser unter Kontrolle gebracht werden, was für die Patienten auch im Hinblick auf ihre Lebensqualität von Vorteil war. So kam es unter der TCF-Therapie erst nach 6,5 Monaten zu einer 5%igen Verschlechterung des Gesamtstatus (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen [European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30]), während dies unter CF bereits nach 4,2 Monaten der Fall war. Einzelne, die Lebensqualität bestimmende Parameter wie Schmerz, Übelkeit/Erbrechen oder Appetit entwickelten sich unter Docetaxel ebenfalls besser.

Fazit

Mit Docetaxel steht ein Chemotherapeutikum zur Verfügung, das die palliative Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren der Lunge und des Magens optimieren kann. Durch den Einsatz von Docetaxel kann nicht nur die Überlebenszeit signifikant verlängert, sondern die gewonnene Zeit auch lebenswerter gestaltet werden.

Quellen

- Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt am Main, Prof. Martin Wolf, Kassel. Fach-Pressekonferenz „Effektive Taxotere-Therapie für schnelle Symptomkontrolle und bessere Lebensqualität“, Berlin, 5. Februar 2009, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.
- Belani CP, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006;53:231–9.
- Douillard JY, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007;2:939–46.
- van Cutsem E, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991–7.
- Ajani JA, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3210–6.

Stefan Oetzel,
Tübingen

— Bücherforum —

Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit**Schnell und sicher beraten**

Von Martin Smollich und Alexander C. Jansen.
Hippokrates Verlag, Stuttgart 2009. 100 Seiten. Kartiert 19,95 Euro.

Dieses Praxisbuch befasst sich mit den wichtigsten Schwangerschaftsbeschwerden und ihren möglichen medikamentösen Therapien auf der Basis aktueller Studienlagen und internationaler Fachliteratur. In der Einführung werden kurz und prägnant die wichtigsten Grundregeln der Reproduktionstoxikologie in der Pränatalperiode und der Stillzeit dargestellt. Es folgt eine Übersicht über die wichtigsten Indikationsstellungen zur medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft, die überwiegend eingesetzten Wirkstoffe werden klassifiziert. Nach kurzer Erläuterung sind in einem separaten Textteil jeweils zunächst die Phytotherapeutika und nachfolgend die in der Schulmedizin gebräuchlichen Arzneimittel der ersten Wahl aufgeführt. Häufig verwendete Medikamente werden

bezüglich ihrer Verordnungsfähigkeit in der Schwangerschaft und während der Stillzeit dargestellt.

Die Klassifikation ist übersichtlich und anschaulich, farblich hinterlegt und folgendermaßen eingeteilt:

- Geeignet
- Keine ausreichenden Daten (vermutlich geeignet)
- Keine ausreichenden Daten (kontraindiziert)
- Kontraindiziert

Eine Kapitel beinhaltet eine alphabetische Übersicht über die wichtigsten Wirkstoffe und deren Indikationsstellungen, auch in Bezug auf das jeweilige Trimenon. Am Ende des Buchs findet sich ein alphabetisch geordneter Index mit Handelspräparaten und deren möglicher Applikation in Schwangerschaft und Stillzeit. Insgesamt ist es ein sehr anschauliches und übersichtliches Buch, das bei den wichtigsten Schwangerschaftserkrankungen geeignete Therapieoptionen aufzeigt. Die Darstellung der Medikamente der ersten Wahl ermöglicht eine schnelle Übersicht über die Therapiemöglichkeiten, die



angeschlossene Tabelle zeigt weitere Alternativmedikationen auf. Durch die farblichen Hervorhebungen erhält man einen schnellen Überblick. Nachteilig ist, dass nur ein kleiner Teil der Medikamente bearbeitet werden konnte. Eine Ausdehnung auf mehr Präparate würde jedoch den Rahmen dieses Buchs sprengen.

Fazit: Empfehlenswert, um einen kurzen Überblick über die wichtigsten Indikationen einer medikamentösen Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit sowie über häufig in der Gravidität verordnete Wirkstoffe und Handelspräparate zu erhalten.

Dr. Melanie Henes, Tübingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 62,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 17,40 Ausland € 33,60). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen 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 unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweise

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



© 2009 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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