

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H.-C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

Nilotinib – Tyrosinkinasehemmer bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronisch-myeloischer Leukämie

DVO-Leitlinie Osteoporose – Bedeutung für die Praxis



Pharmakovigilanz: Porträt eines Enzyms – CYP1A2

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Erlotinib in der Erstlinientherapie

Imatinib bei GIST: Überlebensverlängerung mit adjuvanter Therapie über drei Jahre

Notizen

9

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 9
September 2011

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. 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. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Neuherberg
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Clemens Unger, Freiburg
Klinische Studien in der Onkologie: Klärungsbedarf 249

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Philipp le Coutre, Berlin, und Petra Jungmayr, Esslingen
Nilotinib 251
Tyrosinkinasehemmer bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronisch-myeloischer Leukämie

Übersichten

Uwe Lange, Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, und Johannes Pfeilschifter, Essen
DVO-Leitlinie Osteoporose 259
Bedeutung für die Praxis

Zertifizierte Fortbildung 267



Pharmakovigilanz

Porträt eines Enzyms – CYP1A2 269

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 274

ALK-Inhibitor: Crizotinib bei ALK-positiven Patienten mit Lungenkrebs – Lungenkrebs: MetMAB: Endergebnisse der OAM4558g-Studie – ATTRACT-1-Studie: Vadi-mezan bei Lungenkrebs enttäuschend – Malignes Melanom: Vemurafenib verlängert Gesamtüberleben

Therapiehinweise 278

Multipl. Myelom: Zoledronsäure verlängert Überlebenszeit im Vergleich zu Clodronsäure

Kongresse, Symposien, Konferenzen 280

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Erlotinib in der Erstlinientherapie – Imatinib bei GIST: Überlebensverlängerung mit adjuvanter Therapie über drei Jahre – Krebsprävention: Der Aromatasehemmer Exemestan senkt das Risiko, an invasivem Brustkrebs zu erkranken – Frühes Mammakarzinom: Genexpressionsanalysen beeinflussen die Therapieentscheidung – Onkologie: nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom – Prostatakarzinom: Zirkulierende Krebszellen als neuer Surrogatparameter für das Überleben? – Neuroblastom: Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan verbessert Überleben bei Kindern

Notizen 290

Impressum 289

Klinische Studien in der Onkologie: Klärungsbedarf

In der onkologischen Therapieforschung gibt es einige Fragen, die für Patienten hochrelevant sind, aber bislang nicht schlüssig beantwortet wurden. Die endgültige Klärung dieser Fragen wird das therapeutische Vorgehen bei onkologischen Patienten deutlich verbessern.

Response auf Chemotherapie verlängert nicht notwendigerweise das Überleben

Es besteht kein Zweifel, dass eine in kurativer Absicht durchgeführte Therapie, die zu einer kompletten Rückbildung der Tumorerkrankung führt, das Leben des Patienten verlängern oder sogar zu einer Heilung führen kann. Aus der Sicht der Onkologen ist es auch ein erstrebenswertes Ziel der palliativen Therapie, eine Tumorremission zu induzieren. Das Ausmaß der Remission entspricht dann der Effektivität der gewählten Therapie. Eine Lebensverlängerung in der palliativen Tumorthherapie ist eher die Ausnahme und setzt häufig eine komplette Tumorrückbildung voraus. Das Erreichen einer partiellen Tumorremission kann zur Linderung der Beschwerden führen und ist als Erfolg anzuerkennen, führt allerdings meist nicht zu der gewünschten Lebensverlängerung. „Responder profitieren von der Therapie“ klingt unverfänglich, ist aber falsch, weil nicht durch Studien belegt. Sehr ausführlich hat sich mit dieser Thematik der Biostatistiker U. Abel aus Heidelberg befasst.

Für die Gabe von Chemotherapie bei beschwerdefreien Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren gibt es keine wissenschaftliche Grundlage

Es ist sicher nicht einfach, insbesondere für jüngere und weniger erfahrene Onkologen, einen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und ohne wesentliche Beschwerden lediglich mit symptomatischen und psychosozialen Hilfen zu begleiten und auf eine Chemotherapie zu verzichten. Es gibt aber bislang keine Belege dafür, dass Patienten in dieser Situation einen klinischen Nutzen aus einer Chemotherapie ziehen können. Daher sollte in dieser Situation eine toxische Therapie vermieden und nur dann therapiert werden, wenn in Kürze erhebliche Probleme wie eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Ikterus oder eine Frakturgefährdung der Knochen zu erwarten sind.

Vergleiche zwischen sofortiger und verzögerter Therapie fehlen

Bei fast allen fortgeschrittenen Karzinomen fehlen randomisierte Vergleiche von sofortiger versus verzögerter Therapie bezüglich des Endpunkts Überlebenszeitverlängerung. Solange es keine Evidenz gibt, dass eine sofort einsetzende Therapie einen Überlebensvorteil für den Patienten darstellt, ist kritisch abzuwägen, wann der geeignete Zeitpunkt des Therapiebeginns sein sollte. Insbesondere die Angst des Patienten drängt den Therapeuten häufig, möglichst unverzüglich mit der Therapie zu beginnen. Ein abwartendes Verhalten kann manchmal eine weise Entscheidung darstellen und dem Patienten Toxizität ersparen.

Ein klinischer Benefit ist einzufordern

Wenn durch eine Chemotherapie bei fortgeschrittenen Karzinomen in der Regel schon keine Lebensverlängerung, sondern allenfalls eine Linderung der Auswirkungen des Tumorleidens zu erwarten ist, dann ist es verständlich, dass eine systemische Chemotherapie dem Patienten zumindest einen klinischen Nutzen bringen sollte. Dieser Aspekt wird in klinischen Studien zunehmend berücksich-

tigt, indem anhand von Fragebögen die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie abgefragt wird.

Bei der Zulassung des Zytostatikums Gemcitabin im Jahr 1995 in Deutschland wurde in den zur Diskussion stehenden klinischen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms eine Remissionsrate von knapp über 5% erzielt. Unter normalen Umständen wäre der Arzneistoff in dieser Indikation nicht zugelassen worden, allerdings hatte die Firma einen Lebensqualitäts-Fragebogen beigelegt, dessen Auswertung ergab, dass Gemcitabin im Vergleich zur Kontrollsubstanz Fluorouracil einen hochsignifikanten klinischen Benefit in Bezug auf Schmerzreduktion, Gewichtszunahme und Besserung des Karnofsky-Index bewirkte. Daher wurde Gemcitabin in der beantragten Indikation akzeptiert und kam auf den Markt.

Die Durchführung einer besonders sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abschätzung ist in der onkologischen Therapieforschung besonders wichtig

Klinische Studien werden häufig bei Patienten durchgeführt, die an fortgeschrittenen, lebensbedrohlichen Erkrankungen leiden. Daher ist eine besondere Umsicht und Empathie der Prüfarzte einzufordern. Patienten dürfen nicht den Eindruck gewinnen, als „Versuchskaninchen“ angesehen zu werden. Ärzte sind insbesondere bei der Aufklärung gefordert; sie dürfen Patienten nicht bedrängen, an der Studie teilzunehmen, da der Patient in seiner Krankheit äußerst empfindlich und lenkbar ist – Hoffnung auf Heilung verschafft Abhängigkeit. Die Einwilligung der Patienten darf nicht auf unrealistischen Hoffnungen beruhen, folglich ist die Aufklärung besonders gewissenhaft und ehrlich durchzuführen.

Die Durchführung einer besonders sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abschätzung ist eine Aufgabe, die alle an der klinischen Prüfung Beteiligten angeht. Hans-Wulfhard von Heyden hat einmal in einem Essay für die Deutsche Medizinische Wochenschrift recht provokativ formuliert: „Wie niedrig darf der Nutzen einer bestimmten Therapie sein, um ihren Einsatz ausreichend zu begründen, und wer soll nach welchen Richtlinien die Grenzen ziehen?“.

*Prof. Dr. Clemens Unger,
Freiburg*

Nilotinib

Tyrosinkinasehemmer bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronisch-myeloischer Leukämie

Philipp le Coutre, Berlin, und Petra Jungmayr, Esslingen

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) ist die erste hämatologische Erkrankung, deren pathogenetischer Hintergrund auf molekularer Ebene mithilfe zytogenetischer und molekularbiologischer Untersuchungen weitgehend aufgeklärt werden konnte. Charakteristisch ist die Expression eines Fusionsproteins mit permanenter Tyrosinkinaseaktivität, die eine gesteigerte, unkontrollierte Zellteilung zur Folge hat. Ein entscheidender Fortschritt in der Therapie der Erkrankung bestand in der Entwicklung spezifischer Wirkstoffe, die die pathologisch aktivierte Tyrosinkinase hemmen. Der erste therapeutisch eingesetzte Tyrosinkinasehemmer war Imatinib (Glivec®), das 2001 zugelassen wurde. Resistenzen gegenüber Imatinib führten zur Entwicklung neuer Wirkstoffe: Fünf Jahre später wurde Dasatinib (Sprycel®) eingeführt, seit Anfang 2008 steht mit Nilotinib (Tasigna®) ein weiterer Tyrosinkinasehemmer zur Verfügung. Zunächst war die Zulassung von Nilotinib auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) CML in der chronischen und akzelerierten Phase bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib beschränkt. Ende Dezember 2010 erhielt es die Zulassungserweiterung für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase.

Arzneimitteltherapie 2011;29:251-7.

Chronisch-myeloische Leukämie

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) entsteht durch maligne Entartung hämatopoetischer Stammzellen, die zu einer unkontrollierten Proliferation myeloischer Zellen, insbesondere von Granulozyten und ihren Vorstufen, führt. Häufig sind auch thrombozytäre, erythropoetische und lymphozytäre Zellen des malignen Klon nachweisbar. Diese sind jedoch an der Hyperplasie in der chronischen Phase nicht beteiligt. Besteht zu Beginn der Erkrankung noch eine Koexistenz normaler Stammzellen und maligner CML-Stammzellen im Knochenmark, verschiebt sich das Verhältnis im Verlauf der Erkrankung zugunsten der CML-Stammzelle, und die normale Hämatopoese im Knochenmark wird verdrängt. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung tendieren alle betroffenen Zellreihen zu einer klonalen Evolution (Aufreten neuer zytogenetischer Aberrationen). Dadurch entwickeln sich hochmaligne hämatopoetische Neoplasien, die zum Krankheitsbild einer akuten Leukämie, dem Blastenschub, führen.

Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1 bis 2/100 000 pro Jahr; derzeit erkranken in Deutschland jährlich etwa 1 600 Menschen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die meisten Krankheitsfälle treten im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt auf, bei Kindern und Jugendlichen ist die Erkrankung selten. Risikofaktoren sind ionisierende Strahlen sowie Chemikalien wie etwa Benzol.

Der typische Krankheitsverlauf kann in drei Phasen unterteilt werden:

- Chronische Phase (durchschnittliche Dauer: drei bis fünf Jahre; Leitsymptome sind Leukozytose und Splenomegalie)
- Akzelerationsphase (charakterisiert durch eine zunehmende Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie sowie eine zunehmende Resistenz gegenüber der Primärtherapie)
- Blastenphase (klinisches Bild ähnelt dem einer akuten Leukämie und führt unbehandelt rasch zum Tod)

Die Erkrankung wird nicht selten per Zufall entdeckt, da erste Symptome wie Leistungsminderung, Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsabnahme, Fieber oder Nachtschweiß unspezifisch sind. Ein Leitbefund der CML ist die zum Teil extreme Leukozytose mit Auftreten unreifer Vorstufen der Granulopoese im peripheren Blut. Bei rund 95 % der Patienten liegt die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Philadelphia-Chromosom (Ph⁺) vor. Es handelt sich dabei um die Fusion der Gene *BCR* (Breakpoint cluster region) und *ABL* (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) mit der Folge der konstitutionellen Aktivierung

*Priv.-Doz. Dr. med. Philipp le Coutre, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, CC14: Tumormedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Dr. Petra Jungmayr, Paracelsusstraße 35, 73730 Esslingen, E-Mail: petra.jungmayr@arcor.de*

CML – Molekulargenetische Hintergründe

Bereits 1960 wurde durch Nowell und Hungerford in Philadelphia, USA, eine spezifische chromosomale Anomalie bei CML-Patienten nachgewiesen, die Rowley 1973 den Chromosomen 9 und 22 zuordnete [3]. Nach dem Entdeckungsort gaben die Wissenschaftler dieser Anomalie den Namen Philadelphia-Chromosom.

Maßgeblich beim Zustandekommen der CML ist die Translokation zwischen Chromosom 9 und 22. Der Chromosomenbruch liegt auf beiden Chromosomen im Bereich bestimmter Gene: auf Chromosom 9 bei *ABL* (oder *ABL1*) und auf Chromosom 22 bei *BCR* („break-point cluster region“). Es kommt zur Bildung von Fusionsgenen: *BCR-ABL* auf Chromosom 22 und *ABL-BCR* auf Chromosom 9. Die Chromosomentranslokation ist häufig auch zytogenetisch als verkürztes Chromosom 22 („Philadelphia-Chromosom“) sichtbar. Auch bei fehlendem Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms ist das *BCR-ABL*-Fusionsgen mithilfe einer Polymerasekettenreaktion bei allen CML-Patienten nachweisbar.

BCR-ABL-Fusionsgene kodieren die Bildung des *BCR-ABL*-Fusionsproteins, das eine erhöhte und dauerhafte Tyrosinkinaseaktivität aufweist. Dabei handelt es sich um ein 210 kD großes Fusionsprotein, das aus den ersten 927 oder 902 Aminosäuren von *BCR* und den carboxyterminalen 1097 Aminosäuren von *c-ABL* besteht.

Folgen der Expression von *BCR-ABL*

Bei der CML führt die gesteigerte und unregulierte Tyrosinkinaseaktivität des *BCR-ABL*-Proteins zur Zelltransformation [3]. Es kommt zum Verlust regulierender Zellproliferations- und Differenzierungssignale sowie bestimmter Adhäsionsmoleküle und zur unregulierten Expansion der Ph^+ -Stammzellpopulation. Die Fusion von *BCR*-Sequenzen führt zur Aktivierung und Deregelung der *BCR-ABL*-Tyrosinkinase und damit zur onkogenen Wirkung des Fusionsproteins. Hierbei kodiert die *BCR*-Domäne 1 (Aminosäuren 1–63) für ein Oligomerisationssignal, das zur Dimer- und Tetramerbildung und damit zur Aktivierung von *BCR-ABL* führt. Die permanente Tyrosinkinaseaktivität von *BCR-ABL* kann einen konstitutiv aktivierten Rezeptor, beispielsweise einen Wachstumsfaktorrezeptor, imitieren und so promotogene und antiapoptotische Signalkaskaden in der Zelle aktivieren. Es konnte gezeigt werden, dass *BCR-ABL* wichtige promotogene Signalkaskaden wie den RAS-Signalweg, die Phosphatidylinositol(PI)-3-Kinase und den STAT-5-Signalweg konstitutiv aktiviert. Diese molekularen Mechanismen führen zu mehreren zellbiologischen Veränderungen *BCR-ABL*-positiver Zellen. Das sind:

- Gesteigerte Zellproliferation
- Veränderte Adhäsion
- Hemmung der Apoptose
- Abbau regulatorischer Proteine
- Störung von DNS-Reparaturmechanismen

der durch das Fusionsgen kodierten Tyrosinkinase und der dadurch bedingten gesteigerten, unkontrollierten Vermehrung der betroffenen Zellen (siehe **Kasten**) [1–3].

Neue Therapieoptionen bei der CML

Eine CML kann zwar nicht geheilt, aber lange Zeit kontrolliert werden (einen kurativen Ansatz besitzt lediglich die Stammzelltransplantation). Dies ist auf die Aufklärung der genetischen Veränderungen und auf die Entwicklung zielgerichteter Therapien zurückzuführen. So führte der Ein-

satz des ersten Tyrosinkinasehemmers Imatinib (Glivec®) zu einem sprunghaften Anstieg der Überlebenszeiten, da durch die Hemmung der Tyrosinkinase die treibende Kraft zur Zellproliferation gestoppt wird. Lagen die durchschnittlichen Überlebenszeiten unter einer Radiotherapie bei 28 Monaten und bei zytostatischen und immunologischen Therapien zwischen 40 und 60 Monaten, so können durch zielgerichtete Behandlungen Zeiten von über 200 Monaten erreicht werden. Allerdings ist auch dieser Fortschritt mit dem Problem der Resistenzentwicklung verbunden. Zurzeit sind mehrere mögliche Resistenzmechanismen gegenüber Imatinib bekannt; meist sind es Punktmutationen der *BCR-ABL*-Kinasedomäne. Das bedeutet in der Praxis, dass das hämatologische, zytogenetische und molekulare Ansprechen unter einer Imatinib-Therapie regelmäßig kontrolliert werden muss und bei mangelnder Response eine Mutationsanalyse durchgeführt werden sollte. Bei einer bestimmten Mutation (T315I-*BCR-ABL*-Mutation) ist auch ein Wechsel auf neuere Tyrosinkinasehemmer sinnlos. Beim Vorliegen anderer Mutationen ist ein Wechsel auf Tyrosinkinasehemmer der 2. Generation angezeigt. Zum Einsatz kommen derzeit Dasatinib (Sprycel®) und Nilotinib (Tasigna®).

Nilotinib

Am 15. Dezember 2007 wurde Nilotinib (Tasigna® 200 mg) in Europa zur Behandlung der Ph^+ -CML bei Erwachsenen in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib zugelassen. Im Handel ist Nilotinib seit dem 15. Januar 2008 verfügbar.

Im Juni 2010 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA nach einem beschleunigten Verfahren die Zulassung für Nilotinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph^+ -CML; am 23. Dezember 2010 erhielt Nilotinib durch die europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassungserweiterung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph^+ -CML in der chronischen Phase. Für die Erstlinientherapie sind Kapseln mit 150 mg vorgesehen (Dosierung s. u.).

Wirkungsmechanismus

Nilotinib ist ein Phenylamino-Pyrimidin-Derivat, das in Anlehnung an Imatinib entwickelt wurde. Der Wirkstoff weist in vitro eine 20- bis 30-fach höhere Affinität gegenüber dem *BCR-ABL*-Onkoprotein auf als Imatinib. Nilotinib lagert sich wie Imatinib nur an die inaktive Konformation von *BCR-ABL* an und bindet mit hoher Affinität an die ATP-Bindungsstelle. Verglichen mit Imatinib ist Nilotinib das „flexiblere“ Molekül, das leichter und wirksamer in die ATP-Bindungs-tasche passt. Eine Anlagerung an die *BCR-ABL*-Bindungs-tasche ist selbst bei Vorliegen von Mutationen, die eine Resistenz gegenüber Imatinib verursachen, möglich. Die Aktivität gegen *BCR-ABL* bleibt selbst bei Punktmutationen erhalten. Nilotinib hemmt den *BCR-ABL*-Wildtyp und ist bei 32 von 33 untersuchten Mutationen wirksam (Ausnahme: T315I). Während sich Nilotinib vorwiegend gegen *BCR-ABL* richtet, hat Imatinib eine vergleichsweise höhere Affinität zur PDGFR(Platelet derived growth factor receptor)-Tyrosin-

kinase. Listet man die verschiedenen Tyrosinkinase nach abnehmender Affinität der Wirkstoffe, so lautet die Tyrosinkinase-Präferenz für Nilotinib BCR-ABL > PDGFR > KIT und für Imatinib PDGFR > KIT > BCR-ABL.

Durch potente Inhibition der ABL-Tyrosinkinaseaktivität des Onkoproteins BCR-ABL hemmt der Wirkstoff selektiv die Proliferation und induziert die Apoptose sowohl in Zelllinien als auch in primären Philadelphia-Chromosom-positiven Leukämiezellen von CML-Patienten [5].

Klinische Wirksamkeit

Wirksamkeit und Sicherheit von Nilotinib wurden in mehreren Studien überprüft und sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. So finden sich allein im Register des U.S. National Institutes of Health 88 Einträge (Stand Juli 2011 [10]). Die Studien sind teilweise abgeschlossen, teilweise aber auch noch offen oder in Planung. Es wird vorwiegend der Einsatz von Nilotinib bei CML sowie bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) untersucht; weiterhin gibt es einige Studien zu Nilotinib beim Melanom sowie zur Pharmakokinetik. Im Deutschen Leukämie-Studienregister sind derzeit drei Studien mit Nilotinib aufgeführt [11]. Im Folgenden sind die wichtigsten Ergebnisse einiger Studien zusammengefasst (Definitionen des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens siehe **Tabelle 1**): In einer Phase-I-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Nilotinib untersucht. Dazu erhielten 119 Patienten mit Imatinib-resistenter CML oder akuter lymphatischer Leukämie (ALL) Nilotinib in verschiedenen Dosierungen von 50 mg bis 1200 mg einmal täglich sowie 400 mg und 600 mg zweimal täglich. Unter Nilotinib kam es häufig zu einer Myelosuppression, einer vorübergehenden Hyperbilirubinämie und Hautausschlägen. 11 von 12 Patienten in der chronischen Phase zeigten ein komplettes hämatologisches Ansprechen. Von 33 Patienten in der Blastenphase kam es bei 13 zu einem hämatologischen Ansprechen. Von 46 Patienten in der Akzelerationsphase erreichten 33 eine hämatologische Remission [6, 7].

In Phase-II-Studien (Zulassungsstudien für die Zweitlinientherapie) wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Nilotinib bei Patienten mit Ph⁺-CML in der chronischen und akzelerierten Phase untersucht. Die meisten Patienten wiesen eine Imatinib-Resistenz auf, einige wenige eine Imatinib-Unverträglichkeit. Die Patienten erhielten zweimal täglich 400 mg Nilotinib, eine Steigerung auf 600 mg war bei ungenügendem Ansprechen erlaubt [8, 9]. Die einzelnen Ergebnisse sind **Tabelle 2** zu entnehmen.

In einer Studie der italienischen Studiengruppe GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) wurde die Wirksamkeit von Nilotinib in der Erstlinientherapie untersucht. 73 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurden mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib über einen Zeitraum von zwölf Monaten behandelt. Bereits nach sechs Monaten erreichten 66% der Patienten eine gute molekulare Remission; nach zwölf Monaten betrug die MMR-Rate 85% [16].

In der randomisierten offenen Zulassungsstudie von Nilotinib in der Erstlinientherapie ENESTnd (Evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials of newly dia-

Tab. 1. Definitionen des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens [15]

Ansprechen	Definition
Hämatologisch	
• Komplet (CHR)	– Leukozyten <10 × 10 ⁹ /l – Basophile <5 % – Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild – Thrombozyten <450 × 10 ⁹ /l – Milz nicht tastbar
Zytogenetisch	
• Komplet (CCyR)*	Keine Ph ⁺ -Metaphasen
• Partiiell (PCyR)*	1–35 % Ph ⁺ -Metaphasen
• Minor (mCyR)	36–65 % Ph ⁺ -Metaphasen
• Minimal (minCyR)	66–95 % Ph ⁺ -Metaphasen
• Kein (no CyR)	>95 % Ph ⁺ -Metaphasen
Molekular	
• Complete (CMR)	Nicht nachweisbare BCR-ABL-mRNS-Transkripte durch Real-time-PCR und nested PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben bei adäquater Probenqualität (Sensitivität > 10 ⁴)
• Major (MMR)	Quotient von BCR-ABL zum Kontrollgen <0,1 % nach dem internationalen Standard

PCyR und CCyR bilden zusammen das gute (majore) zytogenetische Ansprechen (MCyR)

Tab. 2. Phase-II-Studien zur Wirksamkeit von Nilotinib in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit Ph⁺-CML in der chronischen und akzelerierten Phase [nach 12, 13]

Daten für die chronische Phase der CML:
• Auswertung der Daten von 321 CML-Patienten in der chronischen Phase; die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 24 Monate
• Eine gute zytogenetische Remission (MCyR) wurde bei 59% der Patienten beobachtet
• Eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) zeigten 44% der Patienten
• In der Subgruppe der Patienten mit Imatinib-Resistenz lag die MCyR-Rate bei 56%, die CCyR-Rate bei 41%
• Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer kompletten hämatologischen Remission betrug 1,4 Monate; die mediane Zeit bis zum Erreichen einer guten zytogenetischen Remission 2,8 Monate
• Nach zwei Jahren wiesen 77% der Patienten mit einer guten zytogenetischen Remission weiterhin eine stabile Remission auf
• Nach 24 Monaten unter einer Therapie mit Nilotinib waren 87% der Patienten am Leben
Daten für die akzelerierte Phase der CML:
• Follow-up-Daten von mindestens 24 Monaten
• Von den 137 Patienten in akzelerierter Phase erreichten nach 24 Monaten 56% unter Nilotinib-Behandlung eine hämatologische Remission
• Eine gute zytogenetische Remission wurde bei 32% der Patienten beobachtet
• Bei 21% der Patienten konnte eine komplette zytogenetische Remission erzielt werden
• Das geschätzte Gesamtüberleben der CML-Patienten in akzelerierter Phase lag nach 24 Monaten bei 66%

gnosed Ph⁺ CML patients) wird bei 846 Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase Nilotinib in den Dosierungen zweimal täglich 300 mg und zweimal täg-

Tab. 3. Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Nilotinib im Vergleich mit Imatinib in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Ph⁺-CML in der chronischen Phase [nach 18, 19]; Daten nach 24 Monaten

	Nilotinib (n=282) 2 × täglich 300 mg	Nilotinib (n=281) 2 × täglich 400 mg	Imatinib (n=283) 1 × täglich 400 mg
MMR	71 % p<0,0001	67 % p<0,0001	44 %
CCyR	87 % p=0,018	85 % p=0,016	77 %
CMR ⁴	44 % p<0,0001	36 % p<0,0001	20 %
CML-bezogene Todesfälle	5	3	10
Geschätztes Gesamtüber- leben nach 24 Monaten	97,4 % p=0,6485	97,8 % p=0,2125	96,3 %
Progression zur akzele- rierten Phase oder Blastenkrise	0,7 % p=0,006	1,1 % p=0,0196	4,2 %

MMR: gutes molekulares Ansprechen; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CMR: komplette molekulare Remission; CMR⁴: mit dem Log-Faktor wird die technische Messgrenze angegeben, CMR⁴ bedeutet eine Abnahme um mindestens 4 Log-Stufen

lich 400 mg mit der Standardtherapie mit einmal täglich 400 mg Imatinib verglichen. Der Studienbeginn war im Dezember 2007, das Studienende ist für September 2013 geplant. Primärer Studienendpunkt war das gute molekulare Ansprechen im Monat 12, sekundäre Endpunkte umfassen die komplette zytogenetische Remission, das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Einige Ergebnisse sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten sind in **Tabelle 4** wiedergegeben.

Verträglichkeit

Die Daten zur Verträglichkeit basieren auf einer Gesamtzahl von 717 Patienten. 279 Probanden erhielten eine Erstlinientherapie mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 438 Patienten eine Zweitlinienbehandlung mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib. In der Erstlinientherapie waren zum Stichtag der Datenauswertung 64 % der Patienten länger als 12 Monate und 16,5 % der Patienten länger als 18 Monate behandelt worden. Die mediane Expositionszeit betrug 14 Monate. 6,8 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse jeglicher Ursache ab. In der Zweitlinientherapie betrug die mediane Expositionszeit bei den CML-Patienten in der chronischen Phase 561 Tage, bei den CML-Patienten in der akzelerierten Phase 264 Tage. Zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse kam es bei 16 % der Patienten in der chronischen Phase und bei 10 % der Patienten in der akzelerierten Phase [14].

Art und Ausmaß der unter der Erst- und Zweitlinientherapie aufgetretenen unerwünschten Wirkungen unterschieden sich nur marginal [14]:

Die häufigsten ($\geq 1/10$ bzw. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) *nicht-hämatologischen Arzneimittel-assoziierten unerwünschten Ereignisse*, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, waren Exanthem, Pruritus, Übelkeit, Abgeschlagenheit, Myalgie, Kopfschmerzen, Obstipation und Diarrhö. Die meisten dieser unerwünschten Wirkungen waren gering bis mäßig ausgeprägt. Erbrechen, Bauchschmerzen, Alopezie, Hauttrockenheit, Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelspasmen, Appetitlosigkeit, Kraftlosigkeit und periphere Ödeme traten häufig auf und wurden ebenfalls als gering- bis mittelgradig eingestuft.

Unter der Therapie wurden ferner verschiedene *hämatologische Nebenwirkungen* festgestellt: Unter der Erstlinientherapie traten Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie bei 17 %, 14 % und 6 % der Patienten auf, unter der Zweitlinienbehandlung bei 31 %, 17 % und 14 %.

Andere Nebenwirkungen wie Infektionen (z. B. Follikulitis), Diabetes mellitus, Augenerkrankungen (z. B. Augenjucken, Konjunktivitis), Schwindel, kardiale Ereignisse (z. B. Palpitationen, QT-Zeit-Verlängerungen), Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Pankreatitis, Leberfunktionsstörungen und unerwünschte Wirkungen im Bereich der Haut (z. B. nächtliche Schweißausbrüche) traten mit einer Häufigkeit von weniger als 5 % auf.

Pleura- und Perikardergüsse sowie Komplikationen infolge von Flüssigkeitsretention wurden bei weniger als 1 % der mit Nilotinib behandelten Patienten festgestellt. Die Rate an gastrointestinalen Blutungen lag in der Erstlinientherapie unter 1 %, in der Zweitlinientherapie bei 1 % [14].

In der ENACT(Expanding nilotinib access in clinical trials)-Studie, einer offenen, nicht randomisierten, multi-zentrischen Phase-IIIb-Studie wurden weitere Daten zur Sicherheit einer Zweitlinientherapie mit Nilotinib gewon-

Tab. 4. Pharmakokinetische Daten von Nilotinib (Auswahl) [nach 4]

Resorption:
Die Spitzenkonzentration (C_{max}) von Nilotinib wird etwa drei Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Resorptionsrate nach oraler Gabe beträgt etwa 30 %. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme steigen C_{max} und die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei gesunden Probanden um 112 % bzw. 82 % stärker an, wenn Nilotinib in Verbindung mit Nahrung eingenommen wird. Bei Gabe 30 Minuten bzw. zwei Stunden nach dem Essen steigt die Bioverfügbarkeit von Nilotinib um 29 % bzw. 15 %.
Verteilungsvolumen:
Der Blut-/Plasma-Quotient beträgt 0,71. Die Plasmaproteinbindung beträgt In-vitro-Experimenten zufolge etwa 98 %.
Metabolismus:
Die Hauptabbauewege waren bei gesunden Probanden Oxidation und Hydroxylierung. Keines der Stoffwechselprodukte trägt maßgeblich zur pharmakologischen Aktivität von Nilotinib bei. Die Metabolisierung erfolgt primär durch CYP3A4, eventuell unter geringer Beteiligung von CYP2C8.
Elimination:
Gesunde Probanden scheiden mehr als 90 % der Dosis innerhalb von sieben Tagen vorwiegend mit dem Stuhl aus, 69 % in unveränderter Form. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 17 Stunden.

nen: Die bei den 1 793 Studienteilnehmern während einer mehrjährigen Beobachtungszeit festgestellten Nebenwirkungen decken sich im Wesentlichen mit den Angaben der Fachinformation [17].

Wechselwirkungen

Nilotinib wird vorwiegend in der Leber metabolisiert und ist ein Substrat für die Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp). Daher können Resorption und Elimination von systemisch resorbiertem Nilotinib durch Stoffe beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder P-gp wirken:

- Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Clarithromycin oder Telithromycin ist deshalb zu vermeiden. Ein Anstieg der Exposition von Nilotinib kann auch bei gleichzeitiger Gabe mäßiger CYP3A4-Hemmer erwartet werden [4].
- Wirksame Induktoren der CYP3A4-Aktivität können die Metabolisierung von Nilotinib fördern und dadurch die Nilotinib-Plasmakonzentration senken. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut), wird wahrscheinlich die Nilotinib-Exposition in klinisch relevantem Ausmaß vermindern. Bei Patienten, bei denen solche Stoffgruppen indiziert sind, sollten Pharmaka mit geringerem Potenzial zur Enzyminduktion ausgewählt werden [4].

Nilotinib ist in vitro ein relativ starker Inhibitor von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und UGT1A1 und kann potenziell die Konzentration von Substanzen erhöhen, die durch diese Enzyme eliminiert werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nilotinib und Arzneimitteln mit

einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloiden) ist Vorsicht angeraten. Zu beachten ist ferner, dass Nilotinib die Plasmakonzentration von Midazolam erhöhen kann (nach einmaliger Gabe bei gesunden Probanden um 30%) [4].

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung der QT-Zeit bereits vorliegt oder auftreten könnte, darf Nilotinib nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden. Dies gilt unter anderem für Patienten, die Antiarrhythmika wie Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin, Sotalol oder sonstige Arzneistoffe einnehmen, die die QT-Zeit verlängern können, beispielsweise Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Moxifloxacin oder Methadon [4].

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung mit Nilotinib sind in **Tabelle 5** wiedergegeben.

Indikation, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nilotinib ist für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) CML in der chronischen Phase sowie für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺-CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung zugelassen. Für die Erstlinientherapie wird eine Dosierung von zweimal täglich 300 mg Nilotinib empfohlen, für die Zweitlinientherapie eine Dosis von

Tab. 5. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Behandlung mit Nilotinib [nach 4]

Myelosuppression:	Die Behandlung mit Nilotinib ist mit Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert. Ein komplettes Blutbild ist in den ersten beiden Monaten alle zwei Wochen, danach monatlich oder gemäß klinischer Indikation durchzuführen. Die Myelosuppression war in der Regel reversibel und meist durch vorübergehendes Absetzen von Nilotinib oder eine Dosisreduktion beherrschbar.
QT-Zeit-Verlängerung:	Nilotinib verlängert konzentrationsabhängig die kardiale ventrikuläre Repolarisation, gemessen als QT-Intervall. Bisher wurden keine Fälle von Torsade-de-Pointes-Tachykardien beobachtet. Das QT-Intervall kann sich signifikant verlängern, wenn Nilotinib zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern und/oder Arzneimitteln gegeben wird, die bekanntermaßen QT-Zeit-verlängernd wirken können und/oder wenn Nilotinib zusammen mit Nahrungsmitteln gegeben wird. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie können diesen Effekt zusätzlich verstärken. Die Verlängerung des QT-Intervalls birgt für den Patienten ein tödliches Risiko. Nilotinib ist daher bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls bereits vorliegt oder die ein signifikantes Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls haben, nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Angesichts der möglichen Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist eine engmaschige Überwachung angeraten; vor einem Behandlungsbeginn mit Nilotinib wird ein Basis-EKG empfohlen.
Eingeschränkte Leberfunktion:	Nilotinib wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es daher zu einer erhöhten Exposition von Nilotinib kommen – entsprechend müssen diese Patienten mit besonderer Vorsicht behandelt werden.
Pankreatitis:	Es sind Fälle von erhöhten Serumlipase-Aktivitäten aufgetreten. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte wird zu besonderer Vorsicht geraten.
Lactose-Galactose-Intoleranz:	Nilotinib-Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nilotinib daher nicht einnehmen.
Teilnahme am Straßenverkehr:	Patienten, bei denen Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen mit möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit im Straßenverkehr sowie beim Bedienen von Maschinen auftreten, sollten diese Tätigkeiten unterlassen, solange die Nebenwirkungen anhalten.
Schwangerschaft und Stillzeit:	Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Nilotinib sollte deshalb nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wird Nilotinib während der Schwangerschaft eingenommen, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Ob Nilotinib in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien war ein Übertritt in die Milch zu beobachten. Während der Behandlung mit Nilotinib ist daher auf das Stillen zu verzichten, da ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann.

zweimal täglich 400 mg. Entsprechend steht Nilotinib als Hartkapseln mit 200 und 150 mg zur Verfügung. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Patient daraus einen therapeutischen Nutzen zieht. Nilotinib wird zweimal täglich im Abstand von rund 12 Stunden eingenommen. Es darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln appliziert werden, da die Bioverfügbarkeit von Nilotinib durch Nahrung erhöht wird. Die Kapseln sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Grapefruitsaft und andere Lebensmittel, die nachweislich CYP-3A4-hemmend wirken, sind zu vermeiden. Zwei Stunden vor und eine Stunde nach Einnahme der Dosis soll der Patient nichts essen. Bei Patienten, die keine Kapseln schlucken können, kann der Kapselinhalt mit einem Teelöffel Apfelsauce vermisch und dann sofort eingenommen werden. Bei entsprechender Indikation kann Nilotinib in Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin oder Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) gegeben werden. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann Nilotinib in Kombination mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid eingenommen werden.

Änderung und Anpassung der Dosierung

- Eine hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie), die nicht durch die zugrunde liegende Leukämie bedingt ist, kann eine Unterbrechung der Nilotinib-Therapie oder eine Dosisreduktion erforderlich machen. Auch wenn klinisch signifikante, mittelschwere oder schwere nichthämatologische Toxizitätszeichen auftreten, ist die Einnahme zu unterbrechen [4].
- Bei Grad-3- bis -4-Erhöhungen von Serumlipasen, Bilirubin und Lebertransaminasen sollte die Dosierung auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen werden. Die Werte sollten monatlich oder nach klinischer Indikation kontrolliert werden [4].

Anwendung in besonderen Patientengruppen

- Für die Anwendung bei *Kindern und Jugendlichen* unter achtzehn Jahren wird Nilotinib nicht empfohlen, da Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen [4].
- Da Nilotinib und seine Metaboliten nicht renal ausgeschieden werden, ist bei *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion* keine Verringerung der gesamtsystemischen Clearance zu erwarten [4].
- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion* sind mit besonderer Vorsicht zu behandeln [4].
- *Patienten mit einer Herzerkrankung* (z. B. kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen, deshalb ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten [4].

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile [4].

Kosten der Therapie

Eine dreißigtägige Therapie mit Nilotinib kostet bei einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg 5 732 Euro (Apothe-

kenverkaufspreis, Lauertaxe Juli 2011), bei einer Dosierung von zweimal täglich 300 mg 4 020 Euro (Apothekenverkaufspreis, Lauertaxe Juli 2011).

Im Vergleich dazu liegen die Kosten einer dreißigtägigen Therapie mit Imatinib (400 mg einmal täglich) bei 3 420 Euro (Apothekenverkaufspreis, Lauertaxe Juli 2011).

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Nilotinib ist für die Therapie erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML in der chronischen Phase zugelassen. Ferner ist es zur Behandlung erwachsener Patienten mit Ph⁺-CML in der chronischen und akzelerierten Phase zugelassen, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib aufweisen.

Die bislang vorliegenden Studiendaten zeigen für die Therapie mit Nilotinib in der chronischen und in der akzelerierten Phase eine hohe Wirksamkeit. Die in der ENESTnd-Studie gezeigten Daten zur Wirksamkeit und Tolerabilität von Nilotinib belegen eine deutliche Überlegenheit von Nilotinib gegenüber Imatinib in der Behandlung neu diagnostizierter CML-Patienten in der chronischen Phase. Besonders überzeugend sind hierbei die Daten zur Prävention eines Übergangs in die akzelerierte Phase oder den Blastenschub.

Gleichzeitig führte die Substanz bei einem großen Patientenanteil zu einer raschen Induktion kompletter molekularer Remissionen. Dies bedeutet, dass mit Nilotinib möglicherweise eine Heilung der CML erreicht werden kann, was auch in zukünftigen Studien geprüft werden sollte.

Die Behandlung mit Nilotinib ist im Allgemeinen gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 sind hämatologischer Art und lassen sich meist gut kontrollieren. Darüber hinaus liegt nur eine minimale Kreuzunverträglichkeit zwischen Nilotinib und Imatinib vor.

Weitere Studien werden eine detaillierte Einschätzung und Wertung der Substanz ermöglichen. Trotz hoher Wirksamkeit ist die Entwicklung neuer Strategien unumgänglich, da beim Einsatz jedes neuen Tyrosinkinasehemmers die Gefahr einer Selektionsmutation besteht.

Nilotinib – tyrosine kinase inhibitor for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia

The development of imatinib, a small molecule targeting the protein tyrosine kinase that is coded by BCR-ABL fusion gene on the Philadelphia chromosome, has revolutionized the treatment of Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) chronic myeloid leukemia and has modified the prognosis and outcome of this disease. Because some patients may experience resistance or intolerance to imatinib, other BCR-ABL targeting agents were rapidly developed, such as nilotinib and dasatinib. These drugs can deal competently with almost all the kinase domain mutations that lead to imatinib resistance.

Nilotinib (Tasigna[®]) is a potent selective inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase initially approved for use in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic and in accelerated phase after failure of other treatments including imatinib. Since December 2010 Nilotinib is also approved as frontline therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia.

Key words: Nilotinib, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor

Interessenkonflikterklärung

Dr. Jungmayr: Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Dr. le Coutre erhält Vortragshonorare und Forschungsunterstützung von Novartis sowie Vortragshonorare von Bristol-Myers Squibb.

Literatur

- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (Hrsg.). Das rote Buch. Hämatologische und internistische Onkologie. 4. Auflage. Landesberg: Verlag ecomed, 2010.
- Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). Kompendium Internistische Onkologie. 3 Bände, 4. Auflage. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 2005.
- Peschel C, et al. Chronische myeloische Leukämie. In: Manual „Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome“. Tumorzentrum München 2003.
- Fachinformation Tassigna® 200 mg, Stand Mai 2011; Fachinformation Tassigna® 150 mg, Stand Mai 2011.
- Quintás-Cardama A, et al. Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukemia. *Drugs Today* 2007;43:691–702.
- Ramirez P, et al. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008;13:424–34.
- Kantarjian H, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542–51.
- Kantarjian H, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540–6.
- le Coutre P, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 2008;111:1834–9.
- www.clinicaltrials.gov (letzter Zugriff Juli 2011).
- www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial (letzter Zugriff Juli 2011).
- Kantarjian HM, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141–5.
- Hochhaus A, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study. *Haematologica* 2009;94(s2):258.
- Fachinformation Tassigna® 200 mg, Stand Mai 2011.
- http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/cml (letzter Zugriff August 2011).
- Rosti G, et al. Nilotinib for the frontline treatment of ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114:4933–8.
- Nicolini F, et al. Final safety analysis of 1793 CML patients from ENACT (Expanding nilotinib access in clinical trials) study in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94(s2):255–6.
- Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251–9.
- Hochhaus A, et al. EHA 2011, London; Abstract 0484 (oral presentation).

Bücherforum

Unter- und Mangelernährung

Klinik – moderne Therapiestrategien – Budgetrelevanz

Von Christian Löser (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010. 440 Seiten, 92 Abbildungen, 81 Tabellen. Gebunden. 79,95 Euro.

Um es gleich vorwegzunehmen: Es handelt sich um ein verständliches, gut lesbares Lehrbuch, in dem alle Probleme der Unter- und Mangelernährung umfassend dargestellt und diskutiert werden.

Sehr verdienstvoll beginnt das Buch mit einer Auflistung sämtlicher Abkürzungen, die selbst ein Experte der Ernährungsmedizin heute nicht mehr beherrschen kann. Der eigentliche Textteil ist in fünf große Kapitel mit insgesamt 45 Unterkapiteln übersichtlich gegliedert.

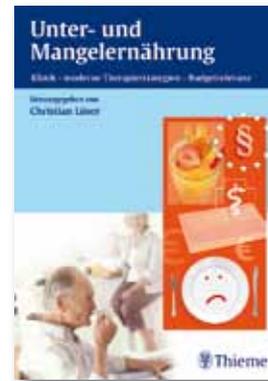
Auf die Grundlagen der Unter-/Mangelernährung (Definitionen, Pathophysiologie, Prävalenz, Ursachen, klinische Folgen, Referenzwerte für die tägliche Nahrungsaufnahme und Ernährungsempfehlungen) folgt die Praxis der Ernährungstherapie mit einer einführenden Darstellung der Ernährungsintervention und der Bestimmung des Ernährungszustands. Daran schließen sich Abschnitte zu den Grundprinzipien der Therapie, zur Trink- und Zusatznahrung, zur künstlichen enteralen und parenteralen Ernährung, zur personellen Zusammensetzung und zu den Aufgaben des interdisziplinären Ernäh-

rungstteams, zu pharmakologischen Therapiemaßnahmen sowie zu Immunonutrition und spezifischer Supplementierung an.

Der Herausgeber beschreibt die praktische Umsetzung der Ernährungstherapie in der von ihm geleiteten Klinik (Kasseler Modell), gefolgt von den besonderen Problemen in der niedergelassenen Praxis.

In einer Zeit, in der die Medizin von der Wirtschaftlichkeit beherrscht wird, ist ein eigener Abschnitt dem Einfluss des deutschen DRG-Systems auf die Ernährung gewidmet. Im 3. Kapitel werden, äußerst verdienstvoll, die multidisziplinären Sichtweisen, wie ethische, juristische und ökonomische Aspekte, unter besonderer Berücksichtigung der Probleme bei nicht mehr einwilligungsfähigen Patienten besprochen. Es ist sehr zu begrüßen, dass diese besonderen Aspekte nicht allein aus ärztlich-medizinischer Sicht, sondern auch aus der Sicht der Pflegenden, des medizinischen Dienstes der Krankenversicherung sowie der Gesundheitspolitik dargestellt werden.

Im 4. Kapitel werden die speziellen Probleme bei Patienten verschiedener Fachbereiche, wie Geriatrie, Onkologie, Chirurgie, Intensivmedizin, Neurologie und Psychosomatik, Pädiatrie, Gastroenterologie mit Hepatologie, aber auch die Ernährung in der Palliativmedizin mit der Frage „To PEG or not to PEG?“ sowie das Problem der



Unter-/Mangelernährung bei adipösen Patienten eingehend besprochen. Das Buch schließt mit dem 5. Kapitel, in dem anhand von 18 Kasuistiken aus den verschiedenen Fachbereichen die wichtigsten Aspekte und Besonderheiten bei der Ernährung kranker Menschen klinik- und praxisnah dargestellt werden. Der Text wird durch 92 Abbildungen und 81 Tabellen ergänzt und ist didaktisch sehr übersichtlich gegliedert. Jedes Unterkapitel beginnt mit einem zusammenfassenden Editorial und in jedem Abschnitt sind für den eiligen Leser wichtige Leitsätze durch farbige Hinterlegung hervorgehoben. Das Buch gehört in die Hand eines jeden Arztes, der Patienten mit Ernährungsstörungen oder Mangelernährung betreut. In der Klinik sollte es auf jeder Intensiv- und Palliativstation zum festen Bestand gehören, ebenso in allen Pflegeeinrichtungen für chronisch Kranke.

Prof. Dr. Kurt Kochsiek, Würzburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

— Bücherforum —

Pädiatrische Antiinfektiva direkt
Ein Leitfaden

Von Horst Schrotten und Tobias Tenenbaum (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 120 Seiten, 19 Abbildungen, 17 Tabellen. Kartoniert. 19,95 Euro.

Infektionskrankheiten stellen die häufigste Ursache für eine ambulante oder stationäre Behandlung von Kindern und Jugendlichen dar. Im klinischen Alltag ist daher ein schneller Zugriff auf alle für die Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten relevanten Informationen wichtig. Der Leitfaden „Pädiatrische Antiinfektiva direkt“, herausgegeben von Horst Schrotten und Tobias Tenenbaum, wird diesem Bedarf gerecht. Gemäß dem Motto „klein, aber fein“ passt die 1. Auflage des Leitfadens in jede Kitteltasche und enthält konkrete Empfehlungen für die antiinfektive Therapie von pädiatrischen Infektionskrankheiten unter Berücksichtigung jeder Altersstufe, vom Früh- und Neugeborenen bis zum Jugendlichen.

Die aktuellen Therapierichtlinien basieren auf den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI; www.dgpi.de; DGPI-Handbuch „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“, 5. Auflage, 2009).

„Pädiatrische Antiinfektiva direkt“ ist nach Organsystemen und nicht nach Erregern strukturiert, was einen raschen, praxisrelevanten Überblick ermöglicht. Zudem wird gesondert auf vulnerable Patientengruppen mit Immuninkompetenz eingegangen, indem spezifische Organinfektionen (z. B. Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, HIV) und deren Management integrativ diskutiert werden. Hilfreich sind ebenfalls fundierte praktische Empfehlungen, die mikrobiologische Diagnostik und mögliche Fehlerquellen sowie den rationellen Antibiotikaeinsatz auch in besonderen Situationen (Schwangerschaft, Stillzeit, perioperative Prophylaxe), Impfprävention und Hygienemaßnahmen betreffen.



„Pädiatrische Antiinfektiva direkt“ kann und will kein Lehrbuch ersetzen und schließt dementsprechend mit einem Auszug weiterführender Literatur ab.

Es ist dem gelungenen Leitfaden zu wünschen, dass er sich als wertvoller Helfer für die tägliche Praxis der Kinder- und Jugendmedizin etabliert und intensiv genutzt wird.

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Härtel,
Lübeck

— Bücherforum —

Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin
Grundlagen und klinische Konzepte

Von Peter H. Tonner und Lutz Hein (Hrsg.). Springer, Heidelberg 2011. XIV, 388 Seiten, 100 Abbildungen. Gebunden. 84,95 Euro.

In kaum einem anderen Teilgebiet der Medizin ist die Pharmakotherapie so komplex wie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Dies verlangt, zumal es sich immer um eine Akuttherapie handelt, von den in diesen Bereichen tätigen Ärzten ein umfangreiches, stets zu aktualisierendes Wissen auch über die Pharmakologie der einzusetzenden Medikamente.

Das Buch „Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin“ bietet einen umfassenden Überblick unter Berücksichtigung entsprechender Innovationen und neuester

Forschungsergebnisse. Der umfangreiche Stoff ist in drei Hauptgebiete unterteilt, nämlich pharmakologische Grundbegriffe, Pharmaka und klinische Anwendung. Dies ermöglicht auch bei konkreten Fragestellungen eine rasche Orientierung.

Sehr hilfreich zum Verständnis sind die zahlreichen grafischen Elemente und Abbildungen. Der Fließtext wird außerdem durch zahlreiche Kästen (z. B. in Form von Arzneimittelprofilen) aufgelockert, die das wichtigste als „take home message“ kurz und knapp zusammenfassen. Besonders wertvoll unter didaktischen Gesichtspunkten sind auch die Praxistipps und die Warnhinweise, die mit „Cave“ betitelt sind.

Insgesamt ist es den Autoren gelungen, ein sehr ansprechendes Buch herauszubringen, dass man uneinge-



schränkt allen Ärztinnen und Ärzten empfehlen kann, die entweder schon Fachärzte für Anästhesiologie und/oder Intensivmedizin sind oder es noch werden wollen. Kurzum, das Buch gehört auf jede Intensivstation und in jede Anästhesieabteilung.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

DVO-Leitlinie Osteoporose

Bedeutung für die Praxis

Uwe Lange, Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim, und Johannes Pfeilschifter, Essen

Funktionseinschränkungen sowie der Verlust von Selbstständigkeit und Lebensqualität sind mögliche Folgen einer osteoporoseassoziierten Fraktur. Die prophylaktischen Maßnahmen konzentrieren sich vor allem auf den Erhalt von Muskulatur und Koordination, eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D sowie die Überprüfung der Notwendigkeit und Dosierung von sturz- bzw. osteoporosebegünstigenden Medikamenten. Eine spezifische Osteoporosemedikation wird ab einem 10-Jahres-Frakturrisiko von 30% für proximale Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen empfohlen. In der vorliegenden Arbeit werden die aktualisierte S3-Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) sowie die darin enthaltenen Neuerungen zusammengefasst.

Arzneimitteltherapie 2011;29:259–66.

Mitte Oktober 2009 wurde die überarbeitete S3-Leitlinie Osteoporose von den 15 Fachgesellschaften des Dachverbands Osteologie (DVO) offiziell verabschiedet. In der aktualisierten Leitlinie werden im Vergleich zu den Vorversionen aus den Jahren 2003 und 2006 sowohl die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose, die bisher in einer eigenen Leitlinie abgehandelt wurde, als auch andere Formen der sekundär bedingten Osteoporose berücksichtigt. Zudem sind erstmals explizit prämenopausale Frauen und jüngere Männer mit erfasst und weitere Risikofaktoren, die eine Osteoporose auslösen können, aufgenommen worden.

Osteoporose – Definition

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv reduzierter Knochenfestigkeit und damit einhergehender erhöhter Frakturneigung (Definition des NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, 2001).

Von einer *manifesten Osteoporose* spricht man, wenn es bereits zu einer oder mehreren osteoporoseassoziierten Frakturen gekommen ist.

Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

Nach wie vor stellt das individuelle osteoporoseassoziierte Frakturrisiko die Grundlage für die Entscheidung für eine spezifische Diagnostik und Therapie dar. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Alter und Geschlecht sowie bereits eingetretene Wirbelkörperfrakturen. Mit jeder Lebensdekade verdoppelt sich das Frakturrisiko [8], weshalb man bei Frauen ab dem 70. und bei Männern ab dem 80. Lebensjahr eine gezielte Osteoporoseabklärung empfiehlt. Ferner sind klinische Risikofaktoren abzuklären, die schon bei jüngeren Frauen und Männern das Frakturrisiko er-

höhen und somit eine Osteoporosedagnostik indizieren. Einen Überblick über die Indikationen für eine spezifische Osteoporosedagnostik gibt **Tabelle 1**.

Neu ist unter anderem, dass eine rheumatoide Arthritis einen von Knochendichte und Glucocorticoid-Medikation unabhängigen Risikofaktor für eine Osteoporose darstellt [9, 10, 14].

Jede Glucocorticoid-Gabe (parenteral, oral) stellt einen Risikofaktor für Frakturen dar, eine „Schwellendosis“ unterhalb derer kein Einfluss mehr auf die Knochendichte gegeben ist, existiert nicht. Bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose ist zudem die Therapiedauer relevant, denn insbesondere in den ersten 3 bis 12 Monaten ist unter einer Glucocorticoid-Medikation der Knochendichteverlust besonders stark („fast looser“ infolge dominierender Osteoblastensuppression), gefolgt von einer Phase mit geringerer Demineralisierung [15]. Hieraus resultiert ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko innerhalb der ersten 3 Therapie-monate: Bei einer Therapiedauer von 90 Tagen konnte in einer Retrospektivstudie ein relatives Risiko von 1,7 für Hüftfrakturen und 2,9 für Wirbelkörperfrakturen gezeigt werden [16].

Basisdiagnostik

Als Basisdiagnostik werden neben Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung eine Knochendichtemessung mittels DXA (Dual-energy-x-ray-Absorptiometrie) und gegebenenfalls ein „Basislabor“ sowie – zur Abklärung möglicher Wirbelkörperfrakturen – eine bildgebende Diagnostik empfohlen.

Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange, Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Kerckhoff-Klinik (Universität Giessen), Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Beneke-Str. 2–8, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: U.Lange@kerckhoffklinik.de

Prof. Dr. med. Johannes Pfeilschifter, Klinik für Innere Medizin III, Alfried Krupp Krankenhaus Steele, Hellweg 100, 45276 Essen

Tab. 1. Indikationen zur Osteoporosedagnostik (nach [5])

In der aktuellen S3-Leitlinie Osteoporose wird die Durchführung einer Basisdiagnostik bei einem absoluten 10-Jahres-Risiko für eine Wirbelkörper- u./o. proximale Femurfraktur von mindestens 20 % empfohlen. Bei Vorliegen der unten genannten Risikofaktoren ist ein solches Frakturrisiko anzunehmen.

Frauen Alter [Jahre]	Männer Alter [Jahre]	Osteologische Diagnostik empfohlen bei
< 50	< 60	Vorliegen folgender starker Risikofaktoren: Wirbelkörperfrakturen (singulär: 2.–3. Grades, 1. Grades als Einzelfallentscheidung, multipel: 1.–3. Grades), Glucocorticoid-Therapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/d über ≥ 3 Monate, Endokrinopathien (Cushing-Syndrom, primärer Hyperparathyreoidismus, subklinischer Hyperkortisolismus)
50–60	60–70	Kriterien wie bei Frauen < 50/Männern < 60 Jahren, außerdem bei Vorliegen folgender mittelstarker Risikofaktoren: nichtvertebrale Frakturen (Einzelfallentscheidung), Glucocorticoid-Therapie über ≥ 3 Monate unabhängig von der Dosierung, rheumatoide Arthritis (Einzelfallentscheidung), Therapie mit Aromatasehemmern (Einzelfallentscheidung), antiandrogene Therapie (Einzelfallentscheidung), Therapie mit Glitazonen bei Frauen, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
60–70	70–80	Wirbelkörperfraktur(en) unabhängig vom Schweregrad, nichtvertebralen Frakturen, rheumatoider Arthritis, Endokrinopathien (Cushing-Syndrom, primärem Hyperparathyreoidismus, subklinischem Hyperkortisolismus, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz), Glucocorticoid-Therapie über ≥ 3 Monate unabhängig von der Dosierung, antiandrogene Therapie, Therapie mit Aromatasehemmern, Therapie mit Glitazonen (bei Frauen); außerdem bei Vorliegen folgender schwacher Risikofaktoren: proximale Femurfraktur eines Elternteils, Untergewicht, Nikotin, multiple Stürze, Immobilität, Epilepsie/Antiepileptika-Therapie, Zustand nach Gastrektomie/B-II-Operation, Diabetes mellitus Typ 1, TSH < 0,3 mU/l, Einnahme sturzbegünstigender Medikamente
> 70	> 80	allen Personen dieser Altersgruppen, da das 10-Jahres-Frakturrisiko allein aufgrund des Risikofaktors Lebensalter bei > 20 % liegt (keine weiteren klinischen Risikofaktoren erforderlich)

Anamnese und klinischer Befund

Bei der *Anamneserhebung* sollte besonderes Augenmerk auf aktuelle Beschwerden (Schmerzen, beispielsweise Dorsalgien, Funktionsbeeinträchtigungen, Allgemeinzustand), Frakturen, Stürze, Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf Knochen oder Sturzrisiko sowie mögliche Frakturrisiken gelegt und festgestellt werden, inwieweit prophylaktische Maßnahmen umgesetzt werden.

Bei der *klinischen Untersuchung* werden Körpergröße und Gewicht erfasst, zudem ist darauf zu achten, ob sich Anhaltspunkte für eine sekundäre Osteoporose oder Malignome finden. Zur Beurteilung von Koordination und Muskelkraft sind der Timed-up-and-go- und/oder der Chair-rising-Test in

Kombination mit dem Tandemstand-Test geeignet (siehe **Infokasten 1**).

Messung der Knochendichte

Methode der ersten Wahl ist unverändert die *Dual-energy-x-ray-Absorptiometrie* (DXA, siehe **Infokasten 2**) [2]. Die Messorte sind die Lendenwirbelsäule (Mittelwert der beurteilbaren Lendenwirbelkörper 1–4; für eine aussagekräftige Bewertung müssen mindestens 2 Wirbelkörper beurteilbar sein), die Gesamtfemurregion („total hip“) und neuerdings auch der Schenkelhals. Für die Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos wird der niedrigste T-Score angenommen. Pro Abnahme des T-Werts um eine Standardabweichung steigt das relative Frakturrisiko um den Faktor 1,5 (alle Frakturen) bis 2,5 (proximale Femurfrakturen; bei der Messung am Femur).

Zur Abschätzung des Wirbelkörperfrakturrisikos kann auch die *quantitative Computertomographie* (QCT) an der Wirbelsäule und am Unterarm genutzt werden, allerdings ist dieses Verfahren im Vergleich zur DXA hinsichtlich der Frakturvorhersage schlechter evaluiert. Da es sich um zwei differente Messverfahren handelt, ist eine Übertragung der Werte auf das jeweils andere Verfahren nicht möglich.

Messverfahren mittels *quantitativen Ultraschalls* (QUS) an der Ferse eignen sich bis dato lediglich zum Screening einer Knochendichteminderung. Das QUS-Verfahren ist zur Vorhersage osteoporotischer Frakturen mit der DXA durchaus vergleichbar, mit Blick auf definitive Aussagen zu einer medikamentösen Risikoreduktion jedoch deutlich schlechter evaluiert.

Sonderfall: Bei multiplen typischen osteoporoseassoziierten Wirbelkörperfrakturen im Röntgenbild oder frischen peritrochantären Frakturen kann bei multimorbiden Patienten und/oder bei messtechnischen Problemen (z. B. bei gleichzeitigem Vorliegen einer beidseitigen Hüftgelenkendothese und osteoporotischer Frakturen im Bereich der Lendenwirbelsäule, so dass die Knochendichte nicht aus-

Infokasten 1: Tests zur Beurteilung von Koordination/Muskelkraft

Timed-up-and-go-Test (TUG): Messung der Zeit, die benötigt wird, um aus aufrechter Sitzposition von einem Stuhl mit Armlehnen aufzustehen, 3 Meter hin und her zu gehen und sich wieder zu setzen, wobei die üblicherweise im Alltag verwendeten Gehhilfen benutzt werden dürfen. Bei ≤ 10 s ist keine Mobilitätsstörung anzunehmen, bei ≥ 30 s sind Mobilitätsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen, bei Werten dazwischen ist eine Interpretation nur in Zusammenschau mit anderen Parametern möglich.

Chair-rising-Test: Fünfmaliges schnellstmögliches freies Aufstehen (gestreckte Beine!) und Hinsetzen von bzw. auf einen Stuhl ohne Armlehnen. Werden ≤ 10 s benötigt, ist eine kraftbedingte Gangunsicherheit unwahrscheinlich, bei ≥ 11 s ist eine hauptsächlich aufgrund einer Muskelschwäche bestehende Gangunsicherheit anzunehmen.

Tandemstand-Test: Es wird gemessen, wie lange die Person aufrecht mit hintereinander (auf einer gedachten Linie) positionierten Füßen frei stehen kann. Bei ≥ 10 s ist keine Gleichgewichtsstörung anzunehmen, bei < 10 s kann von einer Gleichgewichtsstörung mit Sturzgefährdung ausgegangen werden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infokasten 2: Dual-energy-x-ray-Absorptiometrie (DXA)

Bei der DXA handelt es sich um das etablierteste Verfahren zur Messung der Knochendichte. Es ist durch eine hohe Messpräzision, eine niedrige Strahlenbelastung und kurze Scan-Zeiten gekennzeichnet und wurde in der Mehrzahl der prospektiven Studien/Therapiestudien zum Thema Osteoporose/Knochenstoffwechsel verwendet. Die gemessene Knochendichte wird als T-Wert angegeben, das heißt als Abweichung vom Normalwert in Vielfachen einer Standardabweichung. Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose bei einem T-Wert $< -2,5$ vor, also wenn der gemessene Wert mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert von gesunden 30-jährigen Personen des gleichen Geschlechts (sog. peak bone mass) liegt.

sagekräftig bewertet werden kann) auf eine Knochendichtemessung vor Therapieinitiation verzichtet werden.

Bildgebende Diagnostik

Zur Erfassung von Wirbelkörperfrakturen und bei klinischem Verdacht empfiehlt sich eine *Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen* (morphologische Kriterien: $> 20\%$ ige Höhenminderung der Vorder-, Mittel- oder Hinterkante eines Wirbelkörpers). Dabei sollte immer

Tab. 2. Basislabor im Rahmen der Osteoporosediagnostik (bei Frakturen, klinischen Hinweisen und T-Score < -2) (modifiziert nach [5])

Laborparameter	Ausschluss von / Hinweis für
Calcium (Serum)	↑: primärer Hyperparathyreoidismus, andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Phosphat (Serum)	↓: intestinaler sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption ↑: renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus
Blutbild	Entzündliche oder maligne Erkrankung
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)/ C-reaktives Protein (CRP)	↑: Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Eiweißelektrophorese (Serum)	Plasmozytom
Creatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault oder MDRD)	↓: renale Osteopathie
Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) (Serum)	Differenzialdiagnose zur hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	↑: z. B. Osteomalazie
Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)	$< 0,3$ mU/l gilt als Risikofaktor für Frakturen
Testosteron (bei Männern fakultativ)	Testosteronmangel
25-Hydroxycoleciferol (25-OH-D ₃) (Einzelfallentscheidung)	Hinweis für Vitamin-D-Defizit
Knochenumbaumarker (Einzelfallentscheidung)	Hoher Knochenumbau gilt als Risikofaktor für Frakturen

bedacht werden, dass „frische“ Wirbelkörperfrakturen in der Frühphase radiologisch nicht immer eindeutig nachweisbar sind. Die Erfassung prävalenter Wirbelkörperfrakturen ist von zentraler Bedeutung, da der Nachweis von Wirbelkörpersinterungen unabhängig vom Knochendichtebefund mit einem hohen Risiko für weitere osteoporose-assoziierte Frakturen einhergeht.

Alternativ kann die *seitliche Darstellung der Lendenwirbelsäule mittels hochauflösender DXA-Geräte zum vertebralen Frakturassessment (VFA)* genutzt werden. Vorteilhaft ist die niedrigere Strahlenexposition, nachteilig die oft geringere Bildqualität im Vergleich zur Röntgenaufnahme.

Basislabor

Zum Ausschluss wichtiger sekundärer Osteoporoseformen und anderer Osteopathien wird ein „Basislabor“ empfohlen (Tab. 2). Es sollte insbesondere bei Frakturen, Vorliegen von klinischen Hinweisen für eine Osteoporose oder einem T-Score in der DXA < -2 abgenommen werden.

Basismaßnahmen**Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe**

Für alle Patienten, die aufgrund ihres klinischen Risikoprofils (Tab. 1) ein erhöhtes Frakturrisiko haben, werden unabhängig von einer spezifischen Therapie Maßnahmen zur Frakturprophylaxe empfohlen (Tab. 3), die insbesondere bei einem hohen Risiko konsequent durchzuführen sind. Für die präventiven Maßnahmen ist eine Wirksamkeit für die Dauer der Durchführung nachgewiesen, entgegen vorherrschender Annahmen ist jedoch keine anhaltende Langzeitwirkung auf die Sturz- oder Frakturrate belegt [18].

Basistherapie

Die Basistherapie beinhaltet die Umsetzung der Empfehlungen zur Prophylaxe einer Osteoporose und von Frakturen inklusive der Gesamtzufuhr von 1 g Calcium täglich. Vitamin D₃ sollte in einer Dosierung von 800–2000 I. E. pro Tag bzw. in einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich supplementiert werden. Eine 25-Hydroxycoleciferol-Serumkonzentration von > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) sollte anvisiert werden. Bei einem primären Hyperparathyreoidismus erfolgt die Festlegung der Calcium- und Vitamin-D-Supplementation individuell.

Liegt eine Glucocorticoid-Medikation vor, sind Notwendigkeit und Dosierung zu überprüfen (geringstmögliche Dosis anstreben). Zudem empfiehlt sich zur Glucocorticoid-Einsparung eventuell die zusätzliche Gabe eines immunsuppressiven Medikaments.

Eine Therapieumstellung ist bei Frauen unter einer Therapie mit Glitazonen zu erwägen.

Nicht zu unterschätzen ist eine psychosoziale Betreuung nach Stürzen und Frakturen.

Spezifische Osteoporosemedikation

Wenn das aktuelle 10-Jahres-Frakturrisiko hoch ist und eine Knochendichteminderung vorliegt (DXA T-Score < -2), lässt sich die Frakturrate durch eine langzeitige medikamentöse

Tab. 3. Basismaßnahmen zu einer generellen Osteoporose- und Frakturprophylaxe (nach [5], Kurzfassung)

Muskelkraft, Koordination, Stürze:
<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (B-D); Vermeidung von Immobilisation (C) • Bei Alter > 70 Jahre: jährliche Sturzanamnese (D) • Bei hohem Sturzrisiko: <ul style="list-style-type: none"> - Ursachen- und Risikoabklärung - Therapie vermeidbarer Sturzursachen (A-C) • Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D zur Sturzprävention bei älteren Frauen und Männern (ggf. Vitamin-D₃-Substitution (A), ggf. Therapie mit Alfacalcidol (B))
Ernährung, Lebensstil:
<ul style="list-style-type: none"> • Ausreichende Kalorienzufuhr (BMI > 20 kg/m²); Abklärung der Ursache für Untergewicht (A-D) • Zufuhr von 1 000 mg Calcium täglich mit der Nahrung (D); nur wenn geringer: individuelle Supplementierung mit Calcium; die <u>Gesamt</u>zufuhr von Calcium sollte nicht > 1 500 mg täglich betragen (D) • Mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D₃ (C); wenn geringer: Supplementierung mit 800-2 000 I. E. Vitamin D₃ oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B) • Ausreichende Zufuhr von Vitamin B₁₂ und Folsäure mit der Nahrung (B) • Kein Nikotin (A)
Medikamentenrevision:
<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung von Notwendigkeit und Dosis sturz- bzw. osteoporosebegünstigender Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> - Antiepileptika (C) - Antidepressiva (C) - Sedierende Medikamente (B) - Orthostaseauslösende Medikamente (B) - Neuroleptika (D) - Glitazone bei Frauen (A) - Orale Glucocorticoide (A) - L-Thyroxin-Therapie: TSH sollte > 0,3 mU/l sein (B) mit eventuell Ausnahme bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom (D) - Protonenpumpenhemmer bei Langzeiteinnahme (C)

Alle prophylaktischen Maßnahmen wirken rasch, die Wirkung ist aber nur für die Zeitdauer ihrer Durchführung belegt. Hinweis: In Klammern sind die jeweiligen „Grades of Recommendation“ - basierend auf den Evidenzstufen nach dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine - angegeben.

Osteoporosetherapie evidenzbasiert deutlich reduzieren. In der Leitlinie wird eine spezifische medikamentöse Therapie bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko für eine proximale Femur- oder Wirbelkörperfraktur von mehr als 30% empfohlen [5]. **Abbildung 1** gibt einen Überblick über die Therapieindikationen.

Zur spezifischen Osteoporosetherapie werden in der Leitlinie primär folgende Arzneistoffe mit unterschiedlicher Wirkung auf den Knochenmetabolismus empfohlen (Cave: Bei der Anwendung muss die jeweils zugelassene Indikation (postmenopausale Osteoporose, Glucocorticoid-induzierte Osteoporose, Osteoporose bei Männern) beachtet werden):

- Substanzen, die die Knochendichte und -festigkeit überwiegend durch eine Hemmung des Knochenbaus beeinflussen („Antiresorptiva“): *Bisphosphonate* (Alendronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Zoledronsäure) und der selektive Estrogenrezeptor-Antagonist *Raloxifen*

a Wirbelkörperfrakturen
Singuläre inadäquate Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades (25%–40% bzw. > 40%) (A) oder multiple inadäquate Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades: Therapie unabhängig vom Lebensalter (A nach dem 60. [Frau] bzw. 70. [Mann] Lebensjahr), wenn gleichzeitig ein T-Wert ≤ -2,0 vorliegt. Rasche Therapie wichtig, da hohes Risiko für weitere Wirbelkörperfrakturen (C).

b Therapie bei niedriger Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren*

Lebensalter in Jahren		T-Wert (Nur anwendbar auf DXA-Werte. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist bei T-Werten > -2,0 nicht belegt.)				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

* Anhebung der Therapiegrenze um +0,5 T-Werte bei **einem** der folgenden Risikofaktoren (z. B. auf -2,5 statt -3,0), um +1,0 T-Werte bei **zwei oder mehr** der folgenden Risikofaktoren (z. B. auf -2,0 statt -3,0) bis maximal T-Wert -2,0

Risikofaktoren, die eine Anhebung der Therapiegrenze bedingen

- Periphere Fraktur nach dem 50. Lebensjahr (B)
 - Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades (B)
 - Proximale Femurfraktur eines Elternteils (B)
 - Multiple Stürze (B)
 - Immobilität (B)
 - Nikotinkonsum (B)
 - Subklinischer Hyperkortisolismus (C)
 - Primärer Hyperparathyreoidismus (konservativ behandelt) (B)
 - Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz (B)
 - TSH < 0,3 mU/l (falls nicht beherrschbar) (B)
 - Diabetes mellitus Typ 1 (B)
 - Rheumatoide Arthritis**
 - B-II-Operation/Gastrektomie (B)
 - Epilepsie (B)
 - Hypogonadismus (B) (Serumtestosteron < 200 ng/dl)
 - Antiandrogene Therapie (B)
 - Aromatasehemmer-Therapie** (≥ 5%) am Gesamtfemur über 2 Jahre (B)
- ** siehe auch Langfassung

c Glucocorticoide

Orale Glucocorticoide ≥ 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥ 3 Monate (B): Therapie unabhängig vom Lebensalter, wenn gleichzeitig ein T-Wert ≤ -1,5 vorliegt.

Orale Glucocorticoide < 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥ 3 Monate (B): Verschiebung der Therapiegrenze der vorstehenden Tabelle um 1,0 T-Werte höher, wenn **kein** weiterer Risikofaktor vorliegt, um 1,5 T-Werte höher bei **einem** zusätzlichen Risikofaktor, um 2,0 T-Werte höher bei **zwei und mehr** zusätzlichen Risikofaktoren bis max. -2,0.

Allgemein gilt:

Absenken der Therapiegrenze um -0,5 bis -1,0 T-Werte in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation möglich (D) (z. B. auf -3,0 statt -2,5)

Abb. 1. Indikationen für eine spezifische medikamentöse Therapie (nach [5], Kurzfassung, mit freundlicher Genehmigung des DVO)

- Substanzen, die durch eine Steigerung des Knochenbaus osteoanabol wirken: *Parathormon* (PTH (1-34) bzw. PTH (1-84))

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- **Strontiumranelat** mit seinem dualen Wirkungsmechanismus: neben einer antiresorptiven Wirkung sind auch osteoanabole Wirkungen beschrieben, allerdings mit noch unklarer Relevanz
- **Denosumab** (Prolia[®], zugelassen seit Mai 2010, entsprechend noch nicht in der aktuellen Version der Osteoporose-Leitlinie berücksichtigt), ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) → durch den Antikörper wird die Bindung von RANKL an seinen Rezeptor RANK blockiert, wodurch die Entwicklung und Aktivierung der Osteoklasten gehemmt und konsekutiv die Knochenresorption vermindert sowie die Knochendichte erhöht wird; ein Wirksamkeitsnachweis (Verminderung der Frakturrate) und entsprechend die Zulassung liegen für postmenopausale Frauen mit Osteoporose sowie für Männer mit Knochenschwund unter einer Antiandrogen-Therapie aufgrund eines Prostatakarzinoms vor [3, 13].

Postmenopausale Osteoporose

Bezüglich der spezifisch einzusetzenden Therapeutika und der Dosierung bei postmenopausaler Osteoporose sei auf **Tabelle 4** verwiesen. Alle aufgeführten Medikamente bewirken schon nach kurzer Zeit eine Halbierung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen [1]. Eine Abnahme peripherer Frakturen um 20–30% konnte unter Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Strontiumranelat und Teriparatid gezeigt werden.

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose – Prophylaxe und Therapie

Die allgemeine Prophylaxe bei Beginn einer Glucocorticoid-Langzeittherapie umfasst eine Beratung zu modifizierbaren Risikofaktoren inklusive Fraktur- und Sturzprophylaxe und eine adäquate Calcium- und Vitamin-D-Supplementation (1 g Calcium und 1000 I. E. Vitamin D).

Empfehlenswert ist eine Knochendichtemessung mittels DXA vor Beginn einer Glucocorticoid-Therapie.

Eine spezifische medikamentöse Behandlung ist bei einer oralen Glucocorticoid-Gabe von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥ 3 Monate unabhängig vom Lebensalter indiziert, wenn gleichzeitig ein T-Score $\leq -1,5$ vorliegt. Liegt hingegen die Dosierung bei oraler Glucocorticoid-Medikation $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für ≥ 3 Monate, kann in Abhängigkeit von der Anzahl weiterer Risikofaktoren eine Verschiebung (Anhebung) der Therapiengrenze erfolgen (**Abb. 1**).

Bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose liegt derzeit folgender Medikamentenzulassungsstatus vor:

- Postmenopausale Frauen: Alendronsäure, Risedronsäure, Teriparatid und Zoledronsäure
- Prämenopausale Frauen: Teriparatid
- Männer: Teriparatid und Zoledronsäure

Bis heute gibt es nur eine Vergleichsstudie, in der bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose weniger Wirbelkörperfrakturen unter einer Teriparatid- im Vergleich zu einer Alendronsäure-Behandlung aufgezeigt werden konnten [11].

Tab. 4. Osteoporosetherapeutika bei postmenopausaler Osteoporose^{1,3} (modifiziert nach [5])

Wirkstoff (Handelsname; Beispiel)	Dosierung
Alendronsäure ² (z. B. Fosamax [®]); Alendronsäure/5 600 I. E. Vit. D ₃ (Fosavance [®])	10 mg/Tag p. o. bzw. 70 mg/Woche p. o.
Ibandronsäure ² (Bonviva [®])	150 mg/Monat p. o. bzw. 3 mg alle 3 Monate i. v.
Risedronsäure ² (z. B. Actonel [®]); Risedronsäure/Calcium/D ₃ (Actonel plus CaD ₃ [®])	5 mg/Tag p. o. bzw. 35 mg/Woche p. o.
Zoledronsäure ² (Aclasta [®])	5 mg einmal jährlich i. v.
Strontiumranelat ² (Protelos [®])	2 g/Tag p. o.
Raloxifen (z. B. Evista [®])	60 mg/Tag p. o.
Teriparatid ² [PTH (1-34)] (Forsteo [®])	20 µg/Tag s. c.
Parathormon(1-84) (Preotact) ⁴	100 µg/Tag s. c.

¹ alle Arzneistoffe bewirken über einen Zeitraum von drei Jahren eine ähnliche Reduktion der Wirbelkörperfrakturrate; für die mit ² gekennzeichneten Wirkstoffe ist zudem eine Verminderung der Rate an nichtvertebralen Frakturen nachgewiesen; ³ eine fraktursenkende Wirkung ist auch für Estrogene (bei einer Untergruppe von Frauen mit einem T-Score von $< -3,0$ am Schenkelhals) und Tibolon (nur bei vasomotorischen Beschwerden als Haupteinnahmegrund) beschrieben, Denosumab ist noch nicht in der Leitlinie berücksichtigt, wurde aber inzwischen u. a. zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose in einer Dosierung von 60 mg s. c. alle 6 Monate zugelassen; ⁴ begrenzte Verordnungsfähigkeit nach Bundesbeschluss; **Hinweis:** Bei den o. g. Arzneistoffen ist stets der entsprechende Zulassungsstatus zu beachten!

Empfohlen werden die präventiven und therapeutischen Maßnahmen für die gesamte Dauer der Glucocorticoid-Therapie. Nach Beendigung der Medikation sollte die osteoprotektive Weiterbehandlung einer Knochendichteminderung nach den allgemeinen Therapieempfehlungen der Osteoporose erfolgen.

Therapiekontrollen und Therapiedauer

Bisher ist die fraktursenkende Wirkung einer spezifischen Osteoporosemedikation nur für einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren gut durch Studien belegt. Eine Weiterbehandlung ist bei persistierend erhöhtem Risiko aber gerechtfertigt. Empfohlen wird initial alle 3 bis 6 Monate, dann alle 6 bis 12 Monate eine Evaluierung von patientenspezifischen Risikofaktoren, Schmerzen, Funktionalität, Medikamentenverträglichkeit, Compliance, Größe und Gewicht. Spätestens nach 2 Jahren empfiehlt sich eine ausführliche Reevaluation, bei einer Glucocorticoid-Medikation $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich schon nach 6 bis 12 Monaten. Eine DXA-Kontrolle sollte frühestens nach Ablauf von 2 Jahren erfolgen, bei Einnahme von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich gegebenenfalls auch früher. Bei auffälligen oder grenzwertigen Erstbefunden im Basislabor sowie bei begründetem Verdacht empfiehlt sich eine erneute Laborkontrolle. Bei akuten Rückenschmerzen oder Größenabnahme um > 2 cm empfiehlt sich eine Röntgenuntersuchung zum Ausschluss neu aufgetretener osteoporotischer Frakturen. Kommt es unter einer antiresorptiven Therapie zu einem deutlichen Abfall der Knochendichte ($\geq 5\%$ innerhalb von 2 Jahren) oder tre-

ten unter der Therapie zwei oder mehr osteoporoseassoziierte Frakturen innerhalb von 3 Jahren auf, ist eine Therapiemodifikation anzuraten.

Therapie von Schmerzen und Funktionsdefizit

Zur Vermeidung von Folgekomplikationen im Rahmen akuter Wirbelkörperfrakturen ist eine rasche *Mobilisierung* anzustreben. Bei akuter Schmerzsymptomatik werden *Analgetika* empfohlen (individueller Einsatz nach WHO-Stufenschema unter entsprechender Berücksichtigung von Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Medikamente im hohen Lebensalter). Indikationen für eine *stationäre Behandlung* und *Orthesenversorgung* sowie für eine ambulante oder stationäre *rehabilitative Maßnahme* nach osteoporotischen Frakturen sollten überprüft werden. Minimal invasive Verfahren wie die *Kypho- und Vertebroplastie* können unter Berücksichtigung degenerativer Ursachen bei der Schmerzsymptomatik und nach dokumentierter interdisziplinärer Einzelfalldiskussion in Erwägung gezogen werden, wenn durch konservatives Vorgehen über 3 Wochen nur eine unzureichende Wirkung erzielt werden konnte. Das multimodale Therapiekonzept sollte zudem differenzialindikative *physikalische Therapiemaßnahmen* einschließen (Hinweis: Leitlinie Physiotherapie der Osteoporose, http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Kurzfassung_Physiotherapie-Leitlinie.pdf).

Die wichtigsten Neuerungen der Leitlinie im Überblick

Diagnostik

Unverändert ist es das primäre Ziel der Osteoporosediagnostik, Patienten mit einem hohen Risiko für Frakturen frühzeitig zu identifizieren. Die Liste der *Risikofaktoren* hat jedoch erheblich zugenommen (Tab. 1). Prinzipiell gilt, dass ein osteologisches Screening bei jüngeren Patienten nur dann indiziert ist, wenn zusätzlich starke Risikofaktoren wie Wirbelkörperfrakturen oder höher dosierte Glucocorticoid-Dauermedikation vorliegen (Tab. 1).

Bei der Erhebung der *Medikamentenanamnese* ist auf „Knochenräuber“ zu achten, die das Risiko für Frakturen erhöhen. Abgesehen von der Einnahme von Glucocorticoiden sollte auch explizit nach Glitazonen (Einsatz bei Typ-2-Diabetes) und Protonenpumpenhemmern (bei langjähriger Therapie) gefragt werden.

Beim *Basislabor* (Tab. 2) wird in der neuen Leitlinie erstmals empfohlen, im Einzelfall auch Speichervitamin D (25-OH-D₃), Knochenbauparameter und bei Männern Testosteron zu bestimmen.

Außerdem gilt: Keine spezifische Therapie ohne vorheriges Labor! Essenziell ist insbesondere eine Bestimmung der Nierenfunktion (statt Creatinin sollte immer die Creatinin-Clearance berücksichtigt werden; Cave: orale/parenterale Bisphosphonat-Gabe ist kontraindiziert bei einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min!)

Zur *Erfassung von Wirbelkörperfrakturen*, die ein besonders wichtiger Faktor für die Therapieentscheidung sind, wird für den Regelfall eine Röntgenaufnahme von Brust- und

Lendenwirbelsäule (bzw. eine adäquate Bildgebungsverfahren) empfohlen. Nach wie vor ist der T-Score bei der Knochendichtemessung (DXA) für die spezifische Therapie entscheidend, wobei der niedrigste T-Score der Messungen an Lendenwirbelsäule (L1–4), Gesamtfemurregion und – neu in die Leitlinie aufgenommen – Schenkelhals berücksichtigt wird.

Basismaßnahmen

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei der Calcium-Aufnahme, verbessert die neuromuskuläre Koordination und vermindert Stürze beim älteren Menschen [7]. Die überwiegende Produktion findet in der Haut (Gesicht, Arme) unter Einfluss von Sonnenlicht statt. Bei Patienten mit einer Osteoporose wird eine generelle Supplementierung von 800–2000 I. E. Vitamin D₃ täglich oder einer gleichwertigen Dosis in mehrwöchentlichen Zeitabständen empfohlen (z. B. Bolusgabe von 20000 I. E. alle 3 Wochen). Anhand einer Messung der Serumkonzentration von 25-OH-D₃ kann gezielt therapiert werden. Bei vorliegender Osteoporose und auch prophylaktisch empfiehlt sich täglich ein 30-minütiger Aufenthalt im Freien (Sonnenlichtexposition).

Die Bedeutung von *Calcium* hat man bisher überschätzt. Bei einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung ist die Gabe von 1 g Calcium täglich für eine Knochenmineralisation und zur Vermeidung eines schädlich hohen Knochenabbaus ausreichend. Die Obergrenze der empfohlenen Calcium-Supplementation beträgt 1,5 g täglich [17], da es Hinweise gibt, dass eine hohe Calcium-Supplementierung mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Der tägliche Bedarf lässt sich auch bei älteren Menschen gut durch Calcium-reiche Nahrungsbestandteile (Käse, Milch, Joghurt) decken.

Ein Mangel an *Vitamin B₁₂* und *Folsäure* stellt einen Risikofaktor für Frakturen dar. Daher ist eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B₁₂ und Folsäure mit der Nahrung (Obst, Gemüse) zu empfehlen.

Muskeltraining und gute *ausgewogene Ernährung* bewirken einen raschen und günstigen Einfluss auf den Knochen – allerdings nur solange die Maßnahmen auch kontinuierlich durchgeführt werden. Aus diesem Grund sollten Patienten mit Osteoporose zu einem Muskeltraining und einer ausgewogenen Ernährung animiert werden.

Spezifische Therapie – Indikationen und Arzneistoffe

Ob eine spezifische Medikation indiziert ist, hängt von folgenden Faktoren ab (Abb. 1): Alter, Vorliegen von Frakturen (insbesondere von Wirbelkörperfrakturen) und weiteren klinischen Risikofaktoren sowie Knochenmineraldichte (T-Score). Bei Vorliegen einer Wirbelkörperfraktur (singular: 2. oder 3. Grades; multipel: 1.–3. Grades) wird generell eine Therapieindikation bei einem T-Score von $\leq -2,0$ gesehen. Liegen schwächere Risikofaktoren vor, so ist die Therapieschwelle altersabhängig (abgestuft für einen T-Score zwischen $-2,0$ und $-4,0$) und verschiebt sich je nach Vorliegen weiterer definierter Risikofaktoren (1 Risikofaktor: Verschiebung der Therapieschwelle um einen T-Score von $+0,5$; bei ≥ 2 Risikofaktoren um einen T-Score von $+1,0$ bis maximal $-2,0$; vgl. Abb. 1). Die *Knochendichtemessung* stellt also keinesfalls die alleinige Grundlage der Osteoporose-

spezifischen Therapie dar, sondern wird in der aktuellen Leitlinie durch spezielle *Risikofaktoren*, die das 10-Jahres-Risiko für Frakturen maßgeblich beeinflussen können, sinnvoll ergänzt. Solche Risikofaktoren sind beispielsweise Aromatasehemmer-Therapie, rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus Typ 1, antiandrogene Hormontherapie, Hyperparathyreoidismus und Epilepsie.

Alle in der Leitlinie primär empfohlenen *Antiosteoporotika* haben in den Zulassungsstudien den Nachweis einer Senkung der Frakturrate mit einer Senkung des Frakturrisikos erbracht. Neu hinzugekommen sind Teriparatid (PTH (1–34)) und Zoledronsäure; zudem gab es Indikationserweiterungen: Bei den Männern werden außer Alendronsäure und Risedronsäure auch Teriparatid und Zoledronsäure empfohlen. Das gilt auch für Patienten mit einer Glucocorticoid-induzierten Osteoporose. Für prämenopausale Frauen wird bei entsprechender Risikokonstellation die Indikation im Sinne eines „Off-Label-Use“ gesehen.

Gewarnt wird vor einer Fehleinschätzung der *Knochendichteveränderungen im Verlauf* unter einer spezifische Osteoporosemedikation. Ein Anstieg der Knochendichte ist weder für den Therapieerfolg noch für die Prognose erforderlich. Ein fehlender Anstieg der Knochendichte unter einer anti-resorptiven Medikation bedeutet nicht zwangsläufig auch eine schlechtere Wirkung des Medikaments [12].

Therapiedauer

Die Dauer einer Therapie mit spezifischen Osteoporosemedikamenten sollte sich an der Höhe des Frakturrisikos ausrichten und nicht an den Änderungen der Knochendichte oder einem starren Behandlungszeitraum. Fallen im Therapiezeitraum Risiken weg (z. B. Beendigung einer Glucocorticoid-Medikation, Beendigung eines Nikotinabusus), vermindert sich auch das Frakturrisiko. Bei der Mehrzahl der Patienten wird sich das Frakturrisiko unter einer Therapie weiterhin hoch zeigen oder sogar durch zunehmendes Alter ansteigen, was eine Fortführung der Therapie rechtfertigen kann. Keinesfalls sollte man davon ausgehen, dass eine 3- bis 5-jährige Therapie der Osteoporose das Frakturrisiko bei diesen Patienten dauerhaft vermindert. Unklar ist weiterhin, ob eine Dauertherapie oder eine vorübergehende Therapie das bessere Therapiekonzept darstellt. Langzeitdaten aus Registern legen nahe, dass das Frakturrisiko nach Absetzen einer anti-resorptiven Medikation wieder ansteigt [4, 6].

Minimalinvasive chirurgische Verfahren

Die Einbringung von Zement in osteoporotisch frakturierte Wirbelkörper durch minimalinvasive Verfahren (*Vertebroplastie und Kyphoplastie*) sollte ausschließlich nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Grund für diese Empfehlung sind z. T. methodische Unklarheiten sowie fehlende Daten zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit. Minimalinvasive Verfahren sind in Erwägung zu ziehen, wenn eine Wirbelkörperfraktur durch eine professionelle analgetische Behandlung nicht ausreichend therapierbar ist. Belegt ist bisher nur ein Nutzen durch eine akute Linderung von Schmerzen, nicht aber aufgrund anderer Effekte wie der Aufrichtung der Wirbelkörper.

Fazit

In der Leitlinie Osteoporose 2009 wurden die Aspekte Prävention, Basistherapie, spezifische Diagnostik, spezifische Therapie sowie Therapiekontrollen vom Dachverband Osteologie (DVO) erneut aktualisiert. Neben der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose sind jetzt auch andere Arzneistoffe berücksichtigt, die eine sekundäre Osteoporose begünstigen können (z. B. Aromatasehemmer oder Glitazone bei Frauen). Die S3-Leitlinie dient somit als eine wertvolle Grundlage für den Praxisalltag, ersetzt jedoch nicht die sorgfältige individuelle klinische Einschätzung und Entscheidungsfindung, so dass immer die Option einer begründeten Abweichung von den Leitlinienempfehlungen besteht.

Die Leitlinie liegt sowohl in einer vierseitigen Kurzversion als auch als etwa fünfzigseitige Langfassung vor (www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009).

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Guideline osteoporosis – code for practice

Functional disabilities and loss of quality of life are possible consequences of osteoporotic fracture(s). Preventive measurements need to focus on training of muscle function and coordination, adequate daily calcium and vitamin D supplementation and a regular check for drugs associated with falls and osteoporosis. The German guideline recommends a specific osteoporosis medication to be initiated in individuals with a 30% 10-year risk for hip and vertebral fractures. This article presents the current DVO guideline for osteoporosis including the actual updates.

Key words: Osteoporosis, guideline, bone mineral density, osteoporosis medication

Quellen

1. Bianchi G, Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systemic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2669–77.
2. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2007;10:102–10.
3. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Freedom trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
4. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008;19:1613–20.
5. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie*;18:304–28; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009 (letzter Zugriff am 15.07.2011).
6. Gallagher A, Rietbrock S, Olson M, et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:1569–75.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:10805–65.
8. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;5:375–82.
9. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A metaanalysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–99.
10. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Int Med* 2004;164:420–25.
11. Saag K, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
12. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007;41:308–17.
13. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab halt prostate cancer study group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–55.

14. Staa TP van, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104–12.
15. Staa TP van, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fracture. *J Bone Min Res* 2000;15:993–1000.
16. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporosis Int* 2004;15:323–8.
17. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336–41.
18. Tervo T, Nordström P, Neovius M, et al. Constant adaptation of bone to current physical activity level in men: A 12-year longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4873–9.

— Bücherforum —

Arzneitherapie für Ältere

Von Martin Wehling und Heinrich Burkhardt. 2., vollständig erweiterte und aktualisierte Auflage. Springer Verlag, Heidelberg 2011. XIV, 284 Seiten, 68 Abbildungen. Gebunden. 49,95 Euro.

Das Thema der Arzneimitteltherapie für Ältere ist so komplex und wichtig wie nie zuvor. Entsprechende Literatur im deutschen Sprachraum findet sich jedoch eher spärlich. Umso mehr werden alle, die in ihrer täglichen Arbeit mit der Therapie und Beratung älterer Patienten zu tun haben, das vorliegende Buch begrüßen. Die Autoren haben sich zum Ziel gesetzt, in ihrem Werk vorhandenes Wissen zur Arzneimitteltherapie älterer Patienten darzustellen und Entscheidungshilfen für eine rationelle Arzneimittelanwendung zu bieten. Sie verstehen ihr Werk als „Konzentrat des bestehenden Wissens zur Akuttherapie mit Arzneimitteln“ und damit als Ergänzung vorhandener Lehrbücher. Dabei haben sie den Schwerpunkt auf die Beschreibung chronischer Therapien gelegt, da diese in der praktischen Anwendung im ambulanten und hausärztlichen Bereich eine größere Rolle spielen, als eine Akutintervention durch Spezialisten. Das Buch behandelt die Thematik in vier Abschnitten, beginnend mit allgemeinen Aspekten zu Heterogenität, Vulnerabilität, Epidemiologie und Pharmakologie des alten Menschen. Den Hauptteil beanspruchen die

krankheitsbezogenen Darstellungen geriatrischer Problemfelder und die Beschreibung geriatrischer Syndrome; den Schluss bilden spezielle Themen wie Adhärenz und Polypharmazie mit praktischen Empfehlungen. Zahlreiche Tabellen erhöhen die Übersichtlichkeit.

Folgende Krankheitsbilder werden unter geriatrischen Aspekten pharmakotherapeutisch beleuchtet: arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall, Vorhofflimmern, obstruktive Lungenerkrankungen, Osteoporose, Diabetes mellitus, Demenz, Morbus Parkinson, Depression, Schlafstörungen, chronischer Schmerz und Tumorerkrankungen.

Eine differenzierte Betrachtung der beschriebenen geriatrischen Syndrome – Sturzneigung, kognitive Defizite, Inkontinenz, Immobilität und Frailty-Syndrom – zeigt auf, dass Arzneimittel sowohl Ursache als auch Therapieoption sein können und die Therapie stets einer Gratwanderung zwischen Wohl und Wehe nahekommt.

Mit dem Erscheinen der 2. Auflage nur ein Jahr nach der Erstveröffentlichung erhebt das Werk einen hohen Anspruch auf Aktualität und berücksichtigt dabei die kurze Halbwertszeit arzneimittelbezogener Informationen. So wird berichtet, dass eine neue Studie zur Donepezil-Therapie bei vaskulärer Demenz keine Vorteile erbrachte und dass Dronedaron sich inzwischen in den ESC-Leitlinien als



Mittel der Wahl bei Vorhofflimmern findet. Weiterhin wurde auch die Anwendung von Memantin bei der Parkinson-Krankheit neu bewertet, Aspekte der aktuellen Priscus-Liste fanden Eingang in die kommentierte Beers-Liste am Ende des Buchs und Tagestherapiekosten wurden aktualisiert, um nur einige Beispiele zu nennen.

Das Werk bietet eine Fülle detaillierter Informationen zu den einzelnen Themen und der Leser muss recht viel Text lesen, bis er auf die für seine Bedürfnisse relevanten Daten stößt. Als Nachschlagewerk für die schnelle Information eignet sich das Buch deshalb eher nicht. Ihrem Anspruch, kompaktes Wissen darzustellen und Entscheidungshilfen für eine rationelle Arzneimittelanwendung zu bieten, sind die Autoren aber allemal gerecht geworden.

Christiane Groth-Tonberge,
Freiburg

DVO-Leitlinie Osteoporose

Fragen zum Thema

1. Welches ist kein Charakteristikum der Osteoporose?

- A Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens
- B Erhöhte Knochenmasse
- C Reduzierte Knochenfestigkeit
- D Erhöhte Frakturneigung

2. Wobei handelt es sich nicht um einen starken Risikofaktor für osteoporotische Frakturen?

- A Alter > 70 Jahre (Frau)
- B Singuläre Wirbelkörperfraktur 2. Grades in der Vorge-schichte
- C Glucocorticoid-Therapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag über ≥ 3 Monate
- D Proximale Femurfraktur eines Elternteils

3. Welche Aussage zur Dual-energy-x-ray-Absorptiometrie (DXA) ist richtig?

- A Es ist die Methode der 2. Wahl zur Bestimmung der Kno-chendichte
- B Messorte sind die Lendenwirbelsäule, die Gesamtfemur-region und neuerdings auch der Unterarm
- C Zur Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos wird der niedrigste T-Score angenommen
- D Pro Abnahme um einen T-Wert steigt das relative Frak-turrisiko um den Faktor 2,0 (alle Frakturen)

4. Für welche Arzneistoffe ist kein sturz- bzw. osteoporosebegünstigendes Potenzial bekannt?

- A Glitazone (bei Frauen)
- B Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- C Antiepiletika
- D Antidepressiva

5. Was gehört nicht zu den Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe?

- A Generelle Supplementierung von 1 000 mg Calcium/Tag
- B Regelmäßige körperliche Aktivität
- C Mindestens 30 Minuten pro Tag Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht
- D Ausreichende Kalorienzufuhr ($BMI > 20 \text{ kg/m}^2$)

6. Welcher Arzneistoff wird in der Leitlinie nicht pri-mär zur Osteoporosetherapie empfohlen?

- A Alendronsäure
- B Strontiumranelat
- C Raloxifen
- D Etidronsäure

7. Behandlung der postmenopausalen Osteoporose - welche Aussage ist richtig?

- A Mittel der Wahl sind Östrogene
- B Tibolon wirkt nachweislich nicht fraktursenkend

- C Für Risedron- und Zoledronsäure sowie für Strontium-ranelat und Teriparatid ist eine Senkung der Rate an nichtvertebralen Frakturen nachgewiesen
- D Über einen Therapiezeitraum von drei Jahren bewirkt Ibandronsäure nachgewiesenermaßen eine stärkere Re-duktion der Wirbelkörperfrakturrate als Teriparatid

8. Welche Aussage zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose ist falsch?

- A Eine spezifische medikamentöse Therapie ist bei einer Zufuhr von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag über ≥ 3 Monate unabhängig von Alter und T-Score indiziert
- B Für die Therapie postmenopausaler Frauen ist derzeit unter anderem Teriparatid zugelassen
- C Bei Männern kann u. a. Zoledronsäure eingesetzt werden
- D Bei der Zufuhr von $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag über ≥ 3 Monate verschiebt sich die Therapiegrenze in Abhängigkeit vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren

9. Therapiekontrollen/-dauer - welche Aussage ist falsch?

- A Die fraktursenkende Wirkung einer spezifischen Osteo-porose-therapie ist für einen Zeitraum von 3–5 Jahren gut durch Studien belegt
- B Risikofaktoren, Schmerzen, Funktionalität, Medikamen-tenverträglichkeit, Compliance, Größe und Gewicht sollten initial alle 3–6, dann alle 6–12 Monate kontrolliert werden
- C Eine DXA-Kontrolle sollte (außer bei Einnahme von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/d) frühestens nach 3 Jahren erfolgen
- D Bei Größenabnahme um > 2 cm sollte zum Ausschluss neuer Frakturen geröntgt werden

10. Therapie von Schmerzen/Funktionsdefiziten - welche Aussage ist falsch?

- A Nach akuter Wirbelkörperfraktur ist eine rasche Mobili-sierung anzustreben
- B Die Indikation zur Kypho-/Vertebroplastie sollte groß-zügig gestellt werden
- C Bei akuter Schmerzsymptomatik werden Analgetika empfohlen
- D Bei Frakturen sollten ambulante/stationäre Rehabilitati-onsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden

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.

Lösungen aus Heft 6/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

DVO-Leitlinie Osteoporose

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2010/319; 1.1.2011–15.1.2012) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. September 2011 bis
15. Oktober 2011)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Oktober 2011** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Pharmakovigilanz**Porträt eines Enzyms – CYP1A2**

Das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 1A2 ist am Metabolismus von Prokarzinogenen und etwa 10 bis 15 % aller klinisch relevanten Arzneistoffe beteiligt, darunter Antidepressiva wie Agomelatin und Duloxetin, Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin oder das Asthmatikum Theophyllin. Der Metabolismus dieser Substrate kann durch Inhibitoren oder Induktoren von CYP1A2, unter anderem Tabakrauch, signifikant verändert werden. In dieser Übersicht werden Substrate, Inhibitoren und Induktoren des Isoenzym vorgestellt und die klinische Relevanz einiger Interaktionen beschrieben.

Die Enzyme der Cytochrom-P450-Superfamilie spielen beim Metabolismus von endogenen Substraten, Umweltschadstoffen, kanzerogenen Stoffen und einer Vielzahl von Arzneistoffen eine zentrale Rolle. Die Enzyme werden vorwiegend in der Leber exprimiert und fungieren als Monooxygenasen der Phase-I-Reaktion. Zu solchen durch Cytochrom P450 katalysierten Reaktionen gehören beispielsweise Oxidationen oder Dealkylierungen.

Die verschiedenen Cytochrom-P450-Isoenzyme werden aufgrund ihrer Sequenzhomologie in Familien und Subfamilien eingeteilt: Cytochrom-P450-Isoenzyme, deren Aminosäuresequenz zu mehr als 40 % übereinstimmt, werden einer Familie zugeordnet (z. B. CYP2). Innerhalb einer Subfamilie bestehen Homologien von über 55 % (z. B. CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19).

Die für den Arzneistoffmetabolismus relevanten Cytochrom-P450-Isoenzyme gehören fast ausschließlich den Familien CYP1, CYP2 und CYP3 an und sind im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert.

Tab. 1. CYP1A2-Substrate (Auswahl)

• Agomelatin	• Melatonin
• Clomipramin	• Olanzapin
• Imipramin	• Riluzol
• Clozapin	• Ropivacain
• Cinacalcet	• Theophyllin
• Coffein	• Tizanidin
• Dacarbazin	• Zolmitriptan
• Duloxetin	• Clopidogrel ¹

¹ CYP2C19 ist hauptsächlich am Metabolismus beteiligt

Das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 stellt 5 bis 20% aller in der Leber vorhandenen Cytochrome. Es ist am Metabolismus von mehreren Arzneistoffen und endogenen Verbindungen beteiligt, aber auch an der Aktivierung von Prokarzinogenen wie aromatischen heterozyklischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen [22, 23, 26]. Die Bedeutung von CYP1A2 für Arzneimittelinteraktionen hat in den letzten Jahren aufgrund der wachsenden Anzahl von Wirkstoffen, die hierüber metabolisiert werden, stark zugenommen. Es katalysiert die Biotransformation von ungefähr 10 bis 15% aller klinisch relevanten Arzneistoffe [22, 23, 26]. In **Tabelle 1** sind einige relevante Substrate von CYP1A2 dargestellt.

Interindividuelle Variabilität der CYP1A2-Aktivität

In verschiedenen In-vivo-Studien wurde bei Frauen eine geringere CYP1A2-Aktivität beobachtet als bei Männern [1]. In neueren In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen (siehe **Glossar**) konnte jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied der CYP1A2-Aktivität festgestellt werden [22, 23, 26, 33]. Mögliche Ursachen für den Unterschied in der Pharmakokinetik können verschiedene Faktoren wie ein geringeres Körper- und Organgewicht, eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate und mehr Körperfett bei Frauen sein [20]. Aber auch genetische Varianten gehen mit veränderten Enzymaktivitäten einher. So sind bislang mehr als 30 SNPs (Single nucleotide polymorphisms; siehe **Glossar**) und über 20 verschiedene CYP1A2-Allele beschrieben [29].

Glossar

Lebermikrosomen, humane: Zelluläre Membranfragmente, die durch das Zerkleinern von Leber mit anschließender partieller Ultrazentrifugation gewonnen werden. Die Aktivität der in diesen humanen Lebermikrosomen enthaltenen Cytochrom-P450-Enzyme kann dann mittels In-vitro-Inkubationen ermittelt werden. Durch die Zugabe von reduziertem Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat (NADPH, überträgt die Reduktionsäquivalente) und einem Substrat können die Metaboliten bestimmt werden.

Single nucleotide polymorphism (SNP, gesprochen: „Snip“): Mutation, die mit einer Häufigkeit >1 % in der jeweiligen Population auftritt. Die humane DNS eines Menschen ist zu 99,9 % mit der eines anderen identisch. Vom Unterschied von 0,1 % machen SNPs etwa 80 % aus. SNPs treten ungefähr alle 100 bis 300 DNS-Basen auf; das bedeutet 10 bis 30 Millionen SNPs pro Genom.

Die klinische Relevanz der SNPs ist bislang noch nicht klar. Von Bedeutung könnten die Variante CYP1A2*1C mit einer verminderten Enzymaktivität und das CYP1A2*F-Allel sein, das in einigen Studien mit einer erhöhten Induzierbarkeit assoziiert war, wodurch der Metabolismus von CYP1A2-Substraten beschleunigt sein kann. Das CYP1A2*F-Allel liegt in der kaukasischen Bevölkerung mit einer hohen Allelfrequenz (ca. 68%) vor [34]. Die klinische Relevanz der geschlechts-

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer, Apotheke der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden, E-Mail: wolfgang.kaemmerer@hsk-wiesbaden.de

spezifischen Unterschiede und der genetischen Varianten in vivo ist aber bislang nicht ausreichend untersucht. Nachdem CYP1A2 auch an der Aktivierung von Prokarzinogenen beteiligt ist, wurde in der Shanghai Bladder Cancer Study der Einfluss des CYP1A2-Phänotyps, also der Enzymaktivität, auf das Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, untersucht [28]. Lebenslange Nichtraucher, die Passivrauch ausgesetzt waren, hatten ein erhöhtes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, im Vergleich mit nichtrauchenden Personen, die keinem Passivrauch ausgesetzt waren (Odds-Ratio [OR] 1,38) [28]. Bei den Studienteilnehmern wurde anhand des Coffein-Metabolismus (s. u.) die CYP1A2-Enzymaktivität bestimmt. Probanden, die Passivrauch ausgesetzt waren und eine erhöhte CYP1A2-Aktivität aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, verglichen mit denjenigen, die eine niedrige CYP1A2-Aktivität hatten (OR 1,49) [28].

Enzyminduktion und -inhibition

CYP1A2 ist durch verschiedene Substanzen induzierbar. Der Effekt einer Enzyminduktion tritt nicht sofort ein, die maximale Enzyminduktion wird je nach Induktor erst nach vier Tagen bis zu drei Wochen beobachtet und kann bis zu vier Wochen nach dem Absetzen des induzierenden Medikaments andauern.

CYP1A2-Induktoren

Arzneistoffe, Nahrungsbestandteile sowie Tabakrauch (Tab. 2) vermögen die Synthese von CYP1A2 zu induzieren, wodurch die Wirksamkeit von CYP1A2-Substraten vermindert sein kann. In einigen Fällen (Aktivierung von Prodrugs oder von Prokarzinogenen) kann es auch zu einer Wirkungs- bzw. Toxizitätssteigerung kommen.

Tab. 2: CYP1A2-Induktoren

Genussmittel:	• Tabakrauch
Nahrungsmittel:	• Brokkoli, Rosenkohl • Holzkohle-Grillfleisch
Arzneistoffe:	• Barbiturate • Carbamazepin • Johanniskraut • Omeprazol • Rifampicin • Ritonavir

Die Induktion von CYP1A2 wird durch den Arylhydrocarbonrezeptor (AhR) vermittelt und ist schematisch in **Abbildung 1** dargestellt.

Von besonderer Bedeutung ist das *Tabakrauchen*, da die Expression von CYP1A2 durch einige polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die im Zigarettenrauch enthalten sind, stark induziert wird. So sind die mit einer Normdosis erzielbaren Serumkonzentrationen von Theophyllin, Clozapin und Olanzapin bei Rauchern erheblich reduziert und es kann zum totalen Wirkungsverlust kommen. Daher ist bei Rauchern eine Dosiserhöhung erforderlich [5,12,12a,18, 22, 25].

Ein Tabak-Rauchstopp kann zu einem starken Anstieg des Plasmaspiegels von CYP1A2-Substraten wie Olanzapin, Clozapin oder Theophyllin führen. Deshalb sollten Patienten ihren behandelnden Arzt unbedingt über eine geplante Raucherentwöhnung informieren. In solchen Fällen sollte die Dosis von CYP1A2-Substraten (Tab. 1) entsprechend reduziert werden.

Ebenso wie das Zigarettenrauchen induziert auch das *Cannabisrauchen* durch den Gehalt an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen CYP1A2.

Barbiturate, Carbamazepin, Johanniskraut, Rifampicin und *Ritonavir* sind vor allem Induktoren von CYP3A4, induzieren aber auch CYP1A2. Vorsicht ist daher trotzdem bei gleichzeitiger Gabe von CYP1A2-Substraten geboten. Nach Möglichkeit sollte auf die simultane Gabe verzichtet werden.

Auch *Nahrungsmittel* wie Brokkoli, Rosenkohl sowie über Holzkohle gegrilltes Fleisch vermögen CYP1A2 zu induzieren und können bei täglichem Verzehr, in größeren Mengen, einen klinisch relevanten Effekt aufweisen [20].

CYP1A2-Inhibitoren

Bei einer Enzyminhibition handelt es sich meist um eine reversible, schnell einsetzende kompetitive Inhibition des Enzyms. Die Dauer der Inhibition ist dann von der Halbwertszeit des Inhibitors abhängig. Bei einer irreversiblen Inhibition ist die Dauer der Inhibition von der Neusynthese des Enzyms CYP1A2 abhängig.

Bei der gleichzeitigen Gabe eines Arzneimittels, das durch CYP1A2 metabolisiert wird (Substrat), und eines

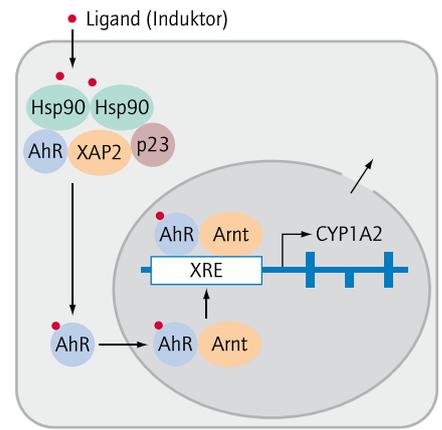


Abb. 1. Schematische Darstellung der Induktion von CYP1A2 [nach 34]

Der Arylhydrocarbonrezeptor (AhR) ist im Cytoplasma mit zwei Hitzeschockproteinen (Hsp) der Masse 90 kDa, dem Cochaperon p23 und dem „immunophilin-like protein hepatitis B virus X-associated protein 2“ (XAP2) assoziiert. Nach der Bindung eines Liganden bildet der AhR ein Heterodimer mit Arnt (Ahr nuclear translocator) und es findet eine Translokation in den Zellkern statt. Dort bindet das Heterodimer AhR/Arnt an das „xenobiotic response element“ (XRE) des CYP1A2-Gens und es kommt zu einer vermehrten Transkription.

Tab. 3: Relevante Inhibitoren von CYP1A2 [32]

Starke Inhibitoren:
• Amiodaron ¹ • Fluvoxamin (irreversibler Inhibitor) • Ciprofloxacin, Enoxacin
Mittelstarke Inhibitoren:
• Cimetidin • Estrogene • Methoxsalen

¹ Inhibition durch den Metaboliten Desethylamiodaron [27]

Arzneistoffs, der eine starke CYP1A2-Hemmwirkung aufweist (Tab. 3), kann es zu klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen kommen: Durch die Inhibition von CYP1A2 steigt die Plasmakonzentration des Substrats mit der Folge einer Wirkungsverstärkung oder Toxizität. Handelt es sich bei dem Substrat um ein Prodrug, das durch CYP1A2 aktiviert werden muss, um wirksam sein zu können, kann es im Falle einer CYP1A2-Hemmung zu einem Wirkungsverlust kommen.

CYP1A2-Substrate

Nachfolgend werden die wichtigsten CYP1A2-Substrate (Tab. 1) samt relevanter Arzneimittelinteraktionen vorgestellt.

Agomelatin

Agomelatin wird hauptsächlich und sehr schnell durch CYP1A2 zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten abgebaut [17].

Das Antidepressivum *Fluvoxamin* hemmt den Metabolismus von Agomelatin in erheblichem Ausmaß. Dies führt zu einem im Mittel 60-fachen (12- bis 412-fachen) Anstieg der Agomelatin-Blutspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) ist daher kontraindiziert [17]. Auch die Kombination von Agomelatin mit *Estrogenen* kann zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen.

Bei *Rauchern* wird durch die CYP1A2-Induktion eine Verdoppelung der Agomelatin-Dosis empfohlen.

Clomipramin, Imipramin

Beide Antidepressiva werden teilweise durch CYP1A2 metabolisiert. Vorsicht ist daher bei einer Kombination mit verschiedenen CYP-Inhibitoren und -Induktoren, unter anderem von CYP1A2, geboten [7, 31].

Clozapin

Clozapin ist ein Substrat für viele CYP-Isoenzyme; die wichtigsten sind CYP3A4, CYP1A2 und CYP2D6. Über erhöhte Clozapin-Plasmaspiegel wurde bei Patienten berichtet, die zusätzlich *Fluvoxamin* (bis zu 10-fach erhöht) oder *Methoxsalen* und *Cimetidin* erhielten [12a, 24]. Auch durch *Coffein-Konsum* werden die Plasmaspiegel erhöht. Beispielsweise war ein durch Coffein-Konsum erhöhter Clozapin-Spiegel nach fünf Tagen ohne Coffein-Aufnahme um etwa 50% gesunken [12a]. Das bedeutet, dass nach einer Änderung der üblichen Coffein-Aufnahme Dosisänderungen von Clozapin notwendig sein können.

Prinzipiell ist bei der Kombination mit Inhibitoren und Induktoren von CYP1A2 mit Interaktionen zu rechnen. Für *Tabakrauchen* ist ein induktiver Effekt, für *Ciprofloxacin* eine inhibitorische Wirkung nachgewiesen: Ein Rauchstopp während einer Therapie mit Clozapin sowie die gleichzeitige Einnahme von Clozapin und Ciprofloxacin gingen mit einer Steigerung der Wirksamkeit bzw. Toxizität von Clozapin einher [35, 36].

Cinacalcet

In-vitro-Daten zeigen, dass Cinacalcet teilweise über das Enzym CYP1A2 metabolisiert wird. Es wurde beobachtet, dass die Clearance von Cinacalcet bei *Rauchern* ungefähr 38% höher ist als bei *Nichtrauchern* [13]. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt oder aufhört oder wenn eine begleitende Behandlung mit einem *starken CYP1A2-Inhibitor* initiiert oder beendet wird. Die Auswirkungen von CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) auf die Cinacalcet-Plasmaspiegel wurden nicht untersucht, bei der Anwendung ist jedoch Vorsicht geboten.

Coffein

Coffein zur Bestimmung der In-vivo-Enzymaktivität: Coffein wird durch CYP1A2 metabolisiert (Abb. 2). Durch die einmalige Einnahme einer Coffein-Tablette und anschließende Bestimmung von Coffein und seinen Metaboliten im Urin (unter anderem 1,7-Dimethylxanthin als Hauptmetabolit) kann das Metabolic-Ratio (MR; Konzentration Metabolit/Konzentration Coffein) und somit die In-vivo-Enzymaktivität von CYP1A2 ermittelt werden (Abb. 2) [6, 20].

Coffein als Genussmittel: Die Coffeinkonzentration kann durch die Inhibition des Metabolismus ansteigen, was theoretisch Magen-Darm-Beschwerden, Tachykardie, Hände zittern, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und epileptische Anfälle zur Folge haben kann. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist unklar, meist treten keine erheblichen nachteiligen Folgen auf.

Coffein als Arzneimittel: Coffeincitrat (Peyona; vormals Nymusa) wird als Orphan Drug für die Behandlung der primären Apnoe bei Frühgeborenen angewendet. Der Coffein-Metabolismus ist bei Neugeborenen aufgrund der Unreife des Enzymsystems stark eingeschränkt, und ein Großteil wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden [30]. Daher ist mit einer Coffein-Akkumulation aufgrund der verlängerten Halbwertszeit zu rechnen. Bei Frühgeborenen liegen zwar wenig Daten über Interaktionen von Coffein mit anderen Wirkstoffen vor, die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Inhibitoren wie *Cimetidin* und *Ketoconazol* kann aber eine Dosisreduktion erforderlich

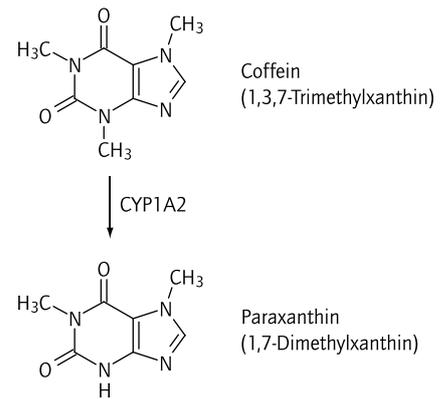


Abb. 2. Metabolismus von Coffein zu Paraxanthin durch CYP1A2

Coffein wird durch CYP1A2 zu Paraxanthin, dem Coffein-Hauptmetaboliten, metabolisiert. CYP1A2 ist noch am weiteren Abbau von Paraxanthin zu 5-Acetylamino-6-Formylamino-3-Methyluracil (AFMU), 1,7-Dimethylharnsäure, 1-Methyluracil und 1-Methylxanthin beteiligt. Die In-vivo-Enzymaktivität kann über das Verhältnis der Konzentrationen von Paraxanthin/Coffein oder durch das Verhältnis Summe aller Metaboliten/Coffein bestimmt werden [20].

machen. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP1A2-Induktoren wie *Phenobarbital* oder *Phenytoin* kann eine Erhöhung der Coffeincitrat-Dosis notwendig sein. Liegen Zweifel über mögliche Wechselwirkungen vor, sollte eine Bestimmung der Coffein-Plasmakonzentrationen erfolgen.

Dacarbazin

Das Zytostatikum *Dacarbazin* ist ein Prodrug, das in der Leber unter anderem von CYP1A2 durch N-Demethylierung zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation metabolisiert wird [11]

Bei Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren wie *Fluvoxamin* oder *Ciprofloxacin* kann es daher theoretisch zu einer Wirkungsverminderung oder gar einem -verlust kommen.

Starke Induktoren können die Wirkung verstärken. Diese möglichen Interaktionen sind bislang in vivo nicht untersucht worden. In jedem Fall ist bei diesen Kombinationen Vorsicht geboten.

Duloxetin

Da CYP1A2 am Metabolismus von *Duloxetin* beteiligt ist, wird die gleichzeitige Anwendung von *Duloxetin* und starken CYP1A2-Inhibitoren wahrscheinlich zu einer höheren Konzentration von *Duloxetin* führen. So war

Fluvoxamin (100 mg einmal täglich) in der Lage, die Plasma-Clearance von Duloxetin um rund 77% und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC, Area under the curve) um das 6-Fache zu erhöhen [10]. Deshalb darf Duloxetin nicht gleichzeitig mit potenten CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin verabreicht werden. Bevölkerungsbasierte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Duloxetin-Exposition bei Rauchern um fast 50% geringer ist als bei Nichtrauchern [10].

Melatonin

Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend durch CYP1A2. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit *Fluvoxamin* behandelt werden, da die Melatonin-Spiegel erhöht werden (17-fach höhere AUC, 12-fach höhere Plasmakonzentration) [9]. Diese Kombination ist daher kontraindiziert. Vorsicht ist auch bei der Kombination mit anderen Hemmstoffen geboten; entsprechende Interaktionen sind von *Ciprofloxacin*, *Estrogenen*, *Methoxsalen* und *Cimetidin* bekannt. *Zigarettenrauchen*, *Carbamazepin* und *Rifampicin* führen zu einer Senkung der Melatonin-Spiegel [9].

Olanzapin

Das Neuroleptikum Olanzapin wird hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert, daher vermögen Substanzen, die dieses Isoenzym in stärkerem Ausmaß induzieren oder hemmen, die Pharmakokinetik von Olanzapin zu beeinflussen.

Induktion: Der Metabolismus von Olanzapin kann durch *Rauchen* und *Carbamazepin* induziert werden. So wird in der Fachinformation beschrieben, dass die Clearance bei gesunden Nichtrauchern um 33% niedriger und die terminale Eliminationshalbwertszeit um 21% verlängert ist, im Vergleich mit Rauchern mit einer leichten Leberfunktionseinschränkung. Die Clearance ist bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin um 44% erhöht und die terminale Eliminationshalbwertszeit um 20% verkürzt [18]. Eine klinische Überwachung mit möglicher Dosiserhöhung wird empfohlen.

Inhibition: Für *Fluvoxamin* wurde eine signifikante Hemmung des Olanzapin-Metabolismus gezeigt. Die durch-

schnittliche Zunahme der Plasmaspiegel betrug bei weiblichen Nichtrauchern 54% und bei männlichen Rauchern 77%. Die AUC nahm durchschnittlich um 52% bzw. 108% zu [18]. Bei Patienten, die Fluvoxamin oder einen anderen CYP1A2-Inhibitor wie *Ciprofloxacin* anwenden, muss eine niedrigere Anfangsdosis von Olanzapin in Betracht gezogen werden [18]. Entsprechend muss eine Reduzierung der Olanzapin-Dosis erwogen werden, wenn während einer Olanzapin-Therapie eine Behandlung mit einem CYP1A2-Hemmer (Tab. 3) begonnen wird. Auch für *Methoxsalen* sind entsprechende inhibitorische Effekte nachgewiesen [32]. Durch die Einnahme *Ethinylestradiol-haltiger Kontrazeptiva* wird signifikant weniger N-Desmethyl-Olanzapin, der CYP1A2-abhängige Metabolit, gebildet. Die Änderung der Olanzapin-Serumkonzentration ist aber klinisch nicht relevant [21].

Riluzol

In-vitro-Studien ergaben Hinweise darauf, dass CYP1A2 das hauptverantwortliche Isoenzym bei der ersten Stufe der oxidativen Metabolisierung von Riluzol ist [15]. Zu Interaktionen mit anderen Medikamenten existieren derzeit keine klinischen Studien. Vorsicht ist daher bei der Kombination mit Hemmstoffen und Induktoren geboten.

Ropivacain

Bei gesunden Probanden wurde eine Verringerung der Ropivacain-Clearance um 77% beobachtet, wenn gleichzeitig der potente CYP1A2-Hemmer *Fluvoxamin* verabreicht wurde [14]. Entsprechende Effekte sind auch bei der Kombination mit anderen Hemmstoffen zu erwarten

Theophyllin

Der Theophyllin-Metabolismus ist bei Rauchern durch die CYP1A2-Induktion beschleunigt. Entsprechend muss Theophyllin bei Rauchern höher dosiert werden als bei Nichtrauchern [12]. Die gleichzeitige Gabe von Theophyllin und *Fluvoxamin* sollte vermieden werden. Falls dies nicht möglich ist, müssen die Theophyllin-Dosis des Patienten halbiert und die Plasmaspiegel von Theophyllin sorgfältig überwacht werden. Das Gleiche gilt für *Ciprofloxacin* [2] und möglicherweise auch für andere CYP1A2-Hemmstoffe (Tab. 3).

Tizanidin

Die Tizanidin-Plasmakonzentration stieg auf mehr als das 33-Fache, wenn gleichzeitig der starke CYP1A2-Inhibitor *Fluvoxamin* gegeben wurde [16,19]. Auch mit *Ciprofloxacin* sind relevante pharmakokinetische Interaktionen mit einem stark erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, speziell hypotensiver und sedativer Natur sowie QT-Zeit-Verlängerungen, beschrieben. Die Kombination von Tizanidin mit einem starken CYP1A2-Hemmer ist daher kontraindiziert.

Zolmitriptan

Fluvoxamin hemmt den Abbau von Zolmitriptan. Gemäß Fachinformation wird unter Fluvoxamin und *Fluorochinolonen* eine Tagesmaximaldosis von 5 mg Zolmitriptan empfohlen [8]. Außerdem besteht mit dieser Kombination möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Serotoninintoxizität durch pharmakodynamische Interaktionen (serotonerge Potenzierung), wobei dies diskutiert wird. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist bislang ungeklärt.

Fazit

Die beschriebenen Interaktionen belegen die klinische Relevanz pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen, die infolge einer Induktion oder Hemmung von CYP1A2 auftreten können. Bei vielen der genannten Kombinationen ist mit einer Wirkungsminderung, einem Wirkungsverlust oder sogar einer Toxizität zu rechnen. Diese Interaktionen werden nicht nur durch Arzneistoffe, sondern auch durch Rauchen oder Nahrungsbestandteile verursacht und sind bei der Therapie mit Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden, zu berücksichtigen. Welchen Einfluss genetische Polymorphismen in vivo tatsächlich haben und welche Auswirkungen eine hohe CYP1A2-Aktivität auf das Risiko für verschiedene Tumorerkrankungen hat, sollte weiterhin untersucht werden.

Portrait of an enzyme – CYP1A2

CYP1A2 is involved in the metabolism of pro-carcinogens and contributes significantly to the oxidative metabolism of 10–15% of clinically relevant drugs. Among these are the antidepressants

agomelatine and duloxetine, the antipsychotics clozapine and olanzapine, and the antiasthmatic drug theophylline. The metabolism of these substrates can be significantly altered due to inhibition oder induction of CYP1A2 or due to tobacco smoking. Substrates, inhibitors and inducers of CYP1A2 are introduced in this review and the clinically relevant drug drug interactions are characterized.

Key words: CYP1A2, inhibition, induction, pharmacological interactions

Literatur

- Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:1–10.
- Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Ciprofloxacin-induced theophylline toxicity: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:521–6.
- Cytochrome P450 Drug Interaction Table: <http://medicine.iupui.edu/jflockhart>.
- Datenbank: Micromedex @ Healthcare Series: Drugdex @ System. Stand: 31.03.2011.
- Dobrinias M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther* 2011 May 18. [Epub ahead of print]
- Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:125–34.
- Fachinformation Anafranil®. Stand: März 2009.
- Fachinformation AscoTop®. Stand Dez. 2010.
- Fachinformation Circadin®. Stand Januar 2011.
- Fachinformation Cymbalta®. Stand Januar 2011.
- Fachinformation Dacarbazin Lipomed: Stand April 2010.
- Fachinformation Euphyllong®. Stand Juli 2008.
- Fachinformation Leponex®. Stand April 2010.
- Fachinformation Mimpara®. Stand August 2000.
- Fachinformation Naropin®. Stand April 2011.
- Fachinformation Rilutek®. Stand Mai 2011.
- Fachinformation Sirdalud®. Stand April 2011.
- Fachinformation Valdoxan®. Stand: Januar 2011.
- Fachinformation Zyprexa®. Stand: Nov. 2010.
- Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, et al. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:331–41.
- Gunes A, Dahl ML. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008;9:625–37.
- Haslemo T, Refsum H, Molden E. The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:611–5.
- Horn JR, Hansten PD. <http://www.pharmacystimes.com/publications/issue/2007/2007-11/2007-11-8279> (letzter Zugriff am 14.07.2011).
- Klein K, Winter S, Turpeinen M, Schwab M, et al. Pathway-targeted pharmacogenomics of CYP1A2 in human liver. *Frontiers in pharmacology* 2010. Epub ahead of print (doi 10.3389/fphar.2010.00129).
- Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:69–71.
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1917–21.
- Michalets EL Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18:84–112.
- Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:244–53.
- Tao L, Xiang YB, Wang R, Nelson HH, et al. Environmental tobacco smoke in relation to bladder cancer risk – the Shanghai bladder cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:3087–95.
- www.cypalleles.ki.se/ (letzter Zugriff am 14.07.2011).
- www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001014/WC500040552.pdf (letzter Zugriff am 14.07.2011).
- www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html (letzter Zugriff am 14.07.2011).
- www.mediq.ch (letzter Zugriff am 14.07.2011).
- Yang X, Zhang B, Molon, C, Chudin E, et al. Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res* 2010; 20:1020–36.
- Zhou SF, Chan E, Zhou ZW, Xue CC, et al. Insights into the structure, function, and regulation of human cytochrome P450 1A2. *Curr Drug Metab* 2009;10:713–29.
- Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, et al. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:141–3.
- Brownlowe K, Sola C. Clozapine toxicity in smoking cessation and with ciprofloxacin. *Psychosomatics* 2008;49:176.

— Bücherforum —

Klinische Pharmakologie

Von Martin Wehling (Hrsg.). 2., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 742 Seiten, 256 Abbildungen, 250 Tabellen. Gebunden. 149,95 Euro.

Sechs Jahre nach der ersten Auflage der „Klinischen Pharmakologie“ erschien nun eine aktualisierte zweite Auflage, in der alle Inhalte überarbeitet, aktualisiert und der aktuellen Studienlage angepasst wurden. Die klinische Pharmakologie definiert sich heute stärker als Wissenschaft von der Arzneimittelanwendung am Menschen. Damit sind handlungsorientierte Aspekte der Arzneimitteltherapie in den Vordergrund getreten, wie die sichere, wirksame und sparsame Anwendung von Arzneimitteln in einer konkreten klinischen Situation. Deshalb steht auch in diesem Buch die Arzneimittelanwendung in der täglichen Praxis im Vordergrund.

Mit dem Buch sollen der angehende und vor allem der „fertige“ Mediziner in die Lage versetzt werden, Arzneimittel rational und rationell einzusetzen.

Aus Platzgründen wurde auf Wissensinhalte auf Facharztbene verzichtet. Durch diese Beschränkung auf das Wesentliche kann der Anspruch auf Vollständigkeit nicht erhoben werden, was aber der Qualität des Werks keinen Abbruch tut.

Das Buch ist didaktisch gut gegliedert und konsequent strukturiert. Der Text wird durch sogenannte Evidenzsymbole ergänzt, die dem Leser rasch eine Evidenz-basierte Bewertung der Aussagen vermitteln sollen. Zudem sind Fallbeispiele für den unmittelbaren Bezug zur Praxis enthalten. Inhaltliche Stichproben zeigten, dass das Werk auf einem aktuellen Stand ist, allerdings befindet sich die Pharmakotherapie in einem ständigen



Wandel, so dass der Aktualitätsbegriff für ein solches Lehrbuch immer relativ zu sehen ist.

Herausgeber und Autoren wünschen sich als Leser vermehrt niedergelassene Ärzte, vor allem Hausärzte. Möglicherweise steht dem aber der hohe Preis des Buchs etwas im Wege.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Aus Forschung und Entwicklung

ALK-Inhibitor

Crizotinib bei ALK-positiven Patienten mit Lungenkrebs

Crizotinib ist ein Inhibitor der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), der in den bisher durchgeführten Studien bei Patienten mit ALK-positivem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) vielversprechende Wirkungen gezeigt hat. Aktuelle Studienergebnisse wurden im Rahmen des diesjährigen Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

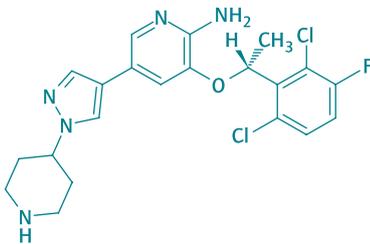


Abb. 1. ALK-Hemmer Crizotinib (Pfizer)

Bei verschiedenen Krebsformen wurden aktivierende Mutationen oder Translokationen im anaplastischen Lymphomkinase(ALK)-Gen nachgewiesen. So liegt bei 3 bis 4 % der Patienten mit NSCLC ein EML4-ALK-Fusionsgen (EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4) vor, das zur Expression des onkogen wirkenden Fusionsproteins EML4-ALK führt. NSCLC-Patienten mit einer Mutation im ALK-Gen weisen typische Charakteristika auf: Sie sind meist Nieraucher oder ehemalige Gelegenheitsraucher, sie sind jüngeren Alters und haben in der Mehrzahl ein Adenokarzinom. Somit lassen sich bereits phänotypisch die Patienten eingrenzen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit ein ALK-Fusionsgen aufweisen.

Die ALK-Positivität kann durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), mit immunhistochemischen Methoden oder mittels RT-PCR nachgewiesen werden. Derzeit wird als Nachweismethode primär die FISH empfohlen.

Crizotinib (Abb. 1) ist ein potenter und selektiv wirkender oraler Hemmer von ALK- und MET-Tyrosinkinasen.

Aktualisierte Phase-I-Daten

Auf dem ASCO 2011 wurden aktualisierte Daten von 119 Patienten einer Phase-I-Studie (Stichtag: 29. Oktober 2010) vorgestellt, die mit zweimal 250 mg Crizotinib pro Tag (28-Tage-Zyklen) behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11 Monate. Die 59 Männer und 60 Frauen waren im Median 51 Jahre (21–79 Jahre) alt und damit eher jung. 29% waren Asiaten, 62% Weiße. 72% der Patienten hatten nicht geraucht, 27% waren früher Raucher, 1% rauchte aktuell. Fast alle Patienten (n=116) litten an einem Adenokarzinom; die meisten waren stark vorbehandelt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [1].

Tab. 1. Zwischenergebnisse einer Crizotinib-Behandlung von Patienten (n=119) mit ALK-positivem NSCLC nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten [nach Camidge]

Objektive Ansprechrate	61 % (52–70 %)
Komplettes Ansprechen (CR)	n=2
Partielles Ansprechen (PR)	n=69
CR + PR + SD	88 %
Mediane Dauer des Ansprechens	48 Wochen
Mediane Zeit bis zum Ansprechen	8 Wochen
Krankheitskontrollrate nach 8 Wochen	79 %
nach 16 Wochen	67 %
Medianes progressionsfreies Überleben	10,0 Monate (8,2–14,7)
Medianes Gesamtüberleben	Noch nicht erreicht

SD: stable disease

Fast alle Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, die meist jedoch vom Grad 1/2 waren. Mit 62% am häufigsten waren spezifische Sehstörungen, beispielsweise Lichtblitze ohne real existierende äußere Lichtquelle, ferner Übelkeit (49%), Durchfall (43%), Erbrechen (35%), Ödeme (28%) und Verstopfung (27%). Die meisten unerwünschten Wirkungen traten rasch ein und nahmen im Verlauf der weiteren Behandlung wieder ab. Häufigkeit und Schwere von Ödemen nahmen im Verlauf der Therapie zu. Bei 19 Patienten (16%) traten unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 auf, am häufigsten waren Transaminasenerhöhungen und Neutropenie. Zwei Patienten brachen die Therapie wegen Pneumonie, einer wegen Transaminasenerhöhung ab [1].

Wirkung auf das Gesamtüberleben

Aufgrund des Cross-Overs ist es schwierig, in Phase-III-Studien den Effekt von Crizotinib auf das Gesamtüberleben festzustellen. Hinzu kommt die ethische Frage der Vergleichstherapie, wenn die Substanz tatsächlich so gute Effekte hat und ALK-positive Patienten schlecht auf Tyrosinkinasehemmer und Chemotherapie ansprechen. Retrospektiv wurde daher das Gesamtüberleben in drei Gruppen verglichen:

- ALK-positive Crizotinib-behandelte Patienten (ALK-Crizotinib)
- ALK-positive Crizotinib-naive Patienten (ALK-Kontrolle)
- ALK-negative nicht EGFR-(Epidermal-growth-factor-receptor-)mutierte Patienten (WT/WT-Kontrolle)

Die Ergebnisse in **Tabelle 2** zeigen, dass Crizotinib bei ALK-positiven Patienten das Überleben verlängert und dass diese Patienten ohne Therapie eine schlechte Prognose haben [2, 3].

Die Prognose von Patienten mit ALK-positiven Tumoren ist ohne ALK-Inhibitor-Therapie im Trend schlechter als die von Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC. Auf eine Therapie mit Tyrosinkinasehemmern sprechen sie noch schlechter an als Patienten mit nicht EGFR-mutierten Tumoren [4].

Tab. 2. Überleben von Patienten mit ALK-positivem und EGFR-negativem NSCLC [nach 2]

	ALK-Crizotinib (n=30)	ALK-Kontrolle (n=23)	WT/WT-Kontrolle (n=125)
Medianes OS [Monate]	Nicht erreicht	6	11
1-Jahres-Überleben [%]	70	44	47
2-Jahres-Überleben [%]	55	12	32

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermal growth factor receptor; WT: Wildtyp; OS: Gesamtüberleben

PROFILE 1005 – erste Ergebnisse

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib werden im derzeit laufenden PROFILE-Programm in verschiedenen Studien weiter untersucht. In der offenen multizentrischen Phase-II-Studie PROFILE 1005 werden ALK-positive Patienten mit rezidiertem, metastasiertem NSCLC als Zweitlinientherapie mit Crizotinib 2 × 250 mg/Tag bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität behandelt [5]. Bis Februar 2011 hatten 136 Patienten mindestens eine Dosis erhalten. Die Ansprechrate lag bei 51,1%, 79,4% der Patienten sprachen in den ersten acht Behandlungswochen an. Die Krankheitskontrollrate betrug nach 6 und 12 Wochen 85% bzw. 73,7%. Häufigste unerwünschte Wirkungen vom Grad 1/2 waren Übelkeit (57%),

Erbrechen (43%), Durchfall (43%) und Sehstörungen (59%). Häufigste Ereignisse vom Grad 3/4 waren Fatigue und erhöhte Lebertransaminasenwerte. Zwei von 21 Todesfällen während der Studie wurden als therapiebezogen beurteilt.

Fazit

Die Untersuchung von gezielt gerichteten Substanzen bei Patienten mit molekular exakt definierten Tumoren direkt anschließend an traditionelle Phase-I-Dosiseskalations-Studien ermöglicht einen raschen Übergang in Phase-III-Studien. In den USA ist – basierend auf den Daten der Phase-I-Studie sowie den Daten aus der Phase-II-Studie PROFILE 1005 zusammen mit den Ergebnissen

des derzeit laufenden PROFILE-Programms – eine beschleunigte Zulassung für Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorgesehen. Darüber hinaus wird Crizotinib bei weiteren ALK- oder MET-positiven Tumorentitäten untersucht [1–3].

Quellen

1. Camidge DR, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(suppl):Abstr 2501.
2. Shaw AT, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(suppl):Abstr 7507.
3. Govindan R. Personalized therapy of lung cancer. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, Diskutant Oral Abstract Session, 5. Juni 2011.
4. Kim D, et al. Comparative analyses of overall survival of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who did not receive ALK inhibitors. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(suppl):Abstr 7515.
5. Crinò L, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(suppl):Abstr 7514.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Lungenkrebs

MetMAB: Endergebnisse der OAM4558g-Studie

MetMAB verbessert in Kombination mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib (Tarceva®) bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs und mit positivem Nachweis von Met-Protein das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie OAM4558g wurden auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

Met ist ein Membranrezeptor, der bei Krebserkrankungen verstärkt aktiviert wird. Der überaktivierte Rezeptor begünstigt Angiogenese und Metastasenbildung. Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) ist der einzige bekannte Ligand von Met. Eine Met-Aktivierung durch HGF verringert zudem die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Erlotinib. MetMAB ist ein von der Firma Genentech entwickelter monovalenter monoklonaler Antikörper, der die

Met-Signaltransduktion in Krebszellen durch spezifische Bindung an den Met-Rezeptor auf der Zelloberfläche blockiert und damit die durch den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) vermittelte Aktivierung hemmt.

Studiendesign

In der OAM4558g-Studie, einer randomisierten (1:1), doppelblinden Phase-II-Studie, wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von MetMAB plus Er-

lotinib mit Placebo plus Erlotinib bei 128 Patienten mit vorbehandeltem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) verglichen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 9,9 Monate.

Mit einem immunhistochemischen Test wurde der Gehalt von Met-Protein in den Tumoren bestimmt; Tumoren mit hohem Met-Proteingehalt wurden als Met-diagnosepositiv, solche mit geringem Met-Proteingehalt als Met-diagnosenegativ klassifiziert.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Met-diagnosepositiven Patienten und in der Gesamtpopulation. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) bei Met-diagnosepositiven Patienten und in der Gesamtpopulation, ferner die Ansprechrate und die Verträglichkeit.

Ergebnisse

In der Gesamtpopulation wirkte die Kombination von MetMAB und Erlo-

tinib weder auf das progressionsfreie Überleben (Hazard-Ratio [HR] 1,09; $p=0,687$; medianes PFS: 2,2 vs. 2,6 Monate) noch auf das Gesamtüberleben (HR 0,8; medianes OS: 8,9 vs. 7,4 Monate) besser als Erlotinib allein. Bei Met-diagnosepositiven Patienten jedoch verdoppelte sich mit MetMAB und Erlotinib das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Erlotinib allein (HR 0,53; $p=0,04$; medianes PFS: 2,9 vs. 1,5 Monate). Auch das Gesamtüberleben wurde in dieser Gruppe durch die Kombination signifikant im Vergleich zu Erlotinib verlängert (HR 0,37; $p=0,002$; medianes OS: 12,6 vs. 3,8 Monate) (Abb. 1). Bei Met-diagnosenegativen Patienten verschlechterten sich dagegen das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben im Vergleich zu Erlotinib.

Häufigste unerwünschte Wirkungen ($\geq 15\%$ in jeder Untergruppe oder jedem Studienarm, unabhängig vom Met-Diagnosestatus) waren Hautausschlag, Durchfall, Müdigkeit, verringerter Appetit, Übelkeit, Kurzatmigkeit, Husten, Akne-ähnlicher Ausschlag, Infektionen, trockene Haut, Anämie, Erbrechen, Fieber, Schmerzen, Brustschmerzen, Rückenschmerzen und periphere Ödeme. In der Kombinationsgruppe waren nur periphere Ödeme häufiger (23,2% vs. 7,5%).

Die Ergebnisse belegen die Bedeutung der exakten Biomarker-Diagnose für

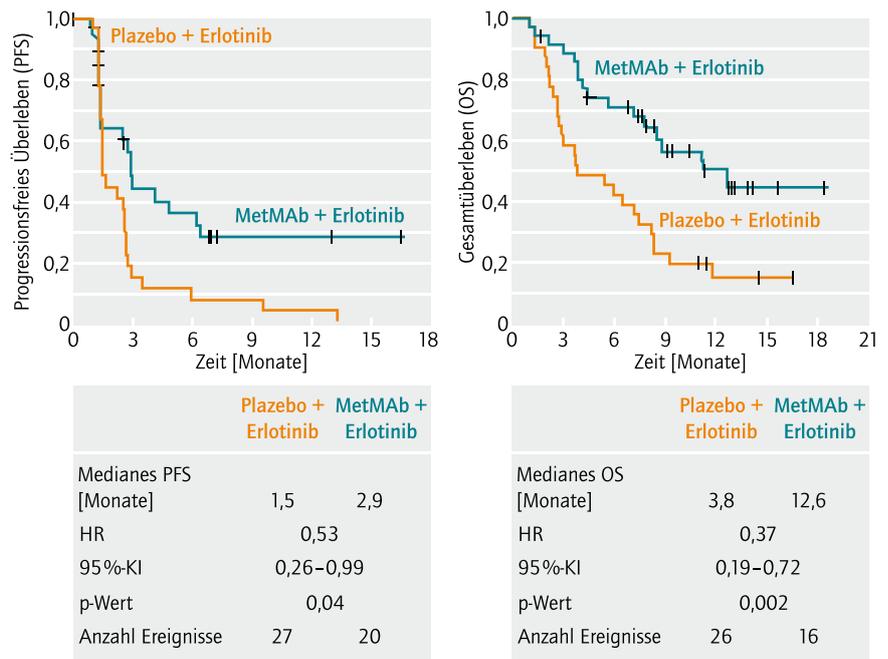


Abb. 1. Wirkung von MetMAB plus Erlotinib bei Met-diagnosepositiven Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) [nach Spigel] HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

den Erfolg der zielgerichteten Therapie.

Quellen

Spigel DR, et al. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMAB or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl):Abstr 7505.

Vashishtha A, et al. Safety data and patterns of progression in met diagnostic subgroups in OAM4558g; A phase II trial evaluating Met-

MAB in combination with erlotinib in advanced NSCLC. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl):Abstr 7604.

Yu W, et al. Exploratory biomarker analyses from OAM4558g: A placebo-controlled phase II study of erlotinib with or without MetMAB in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl):Abstr 7529.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

ATTRACT-1-Studie

Vadimezan bei Lungenkrebs enttäuschend

Das gefäßzerstörend wirkende Vadimezan (Novartis) zeigte in der Phase-III-Studie ATTRACT-1 (Antivascular targeted therapy researching ASA404 in cancer treatment) nicht die erhoffte Wirkung. Die weitere Entwicklung der Substanz wurde mittlerweile eingestellt. Ergebnisse der ATTRACT-1-Studie wurden auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni dieses Jahres in Chicago vorgestellt.

Vadimezan (ASA404) gehört zur neuen Klasse der gefäßzerstörenden Substanzen (Vascular disrupting agents, VDA), die in proliferierendem Tumorgewebe bereits gebildete Gefäße zerstören. Die Durchblutung des Tumorgewebes wird unterbrochen, es kommt zur Tumornekrose. Bislang ist bekannt, dass Vadimezan direkt auf Gefäßendothel-

zellen wirkt und die Freisetzung des von-Willebrand-Faktors und von lokalen Zytokinen stimuliert, der genaue Angriffspunkt ist aber noch unklar.

Studiendesign

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vadimezan wurden in der Phase-III-Studie ATTRACT-1 (Antivascular targeted

therapy researching ASA404 in cancer treatment) untersucht. Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIB/IV aller Histologien erhielten randomisiert bis zu sechs Zyklen Paclitaxel/Carboplatin allein oder in Kombination mit Vadimezan. Bei Ansprechen sollten die Patienten bis zur Progression weiter mit Vadimezan als Erhaltungstherapie behandelt werden.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS); zu den sekundären Endpunkten gehörten progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechrate und Sicherheit.

Ergebnisse

Die Studie wurde vom Sicherheitskomitee am 29. März 2010 wegen Unwirksamkeit abgebrochen. Beim

ASCO 2011 wurden die Überlebensdaten vom 1. Juni 2010 präsentiert:

Die fast 1 300 Patienten hatten ein medianes Alter von 61 Jahren, 62% waren Männer, 25% Asiaten, an einem Nicht-Plattenepithelkarzinom waren 75% erkrankt. Im Median waren die Patienten initial mit fünf Zyklen behandelt worden, in der Erhaltungstherapie mit 3 bis 4 Zyklen.

Wie die Ergebnisse in **Tabelle 1** zeigen, unterschied sich die Wirksamkeit im Vadimezan-Arm nicht von der im Vergleichsarm. Auch in den verschiedenen Subgruppen ließen sich keine Unterschiede erkennen. Im Vadimezan-Arm wurden keine schwerwiegenden zusätzlichen Nebenwirkungen wie Hämoptyse, vaskuläre oder kardi-ale Toxizitäten gesehen.

Diskussion

Es wurden verschiedene Gründe für die Befunde diskutiert. So wurde kritisch vermerkt, dass der Vadimezan-Effekt aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den Phase-II-Studien überschätzt wurde, zumal dort Placebo-Kontrollgruppen und Verblindung fehlten. Das Überleben der Patienten im Kontrollarm in der Phase II war zudem relativ schlecht. Dagegen war die Gesamtüberlebenszeit im Kontrollarm der ATTRACT-Studie mit 12,7 Monaten deutlich länger als erwartet. Möglicherweise war die Dosierung von Vadimezan mit 1 800 mg/m² nicht hoch genug. In Phase-II-Studien war es mit einer Dosierung ab 2 400 mg/

Tab. 1. ATTRACT-1-Studie: Wirksamkeit von Paclitaxel (P)/Carboplatin (C) ohne oder mit Vadimezan bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC [nach Lara]

Wirksamkeitsparameter	Vadimezan plus P/C (n = 649)	Placebo plus P/C (n = 650)	Hazard-Ratio	p-Wert
Gesamtüberleben (Median)	13,4 Monate	12,7 Monate	1,008	0,535
Progressionsfreies Überleben (Median)	5,5 Monate	5,5 Monate	1,042	0,727
Gesamtansprechen [n (%)]	160 (24,7)	160 (24,6)		
Komplettes Ansprechen [n (%)]	2 (0,3)	3 (0,5)		
Partielles Ansprechen [n (%)]	158 (24,3)	157 (24,2)		
Stabile Erkrankung [n (%)]	257 (39,6)	257 (39,5)		
Progression [n (%)]	102 (20,0)	130 (20,0)		

m² zu Sehstörungen und zur Verlängerung der QT-Zeit gekommen, deshalb wurde eine niedrigere Dosis für die Phase III gewählt. Eine Dosisescalationsstudie fehlt allerdings bislang.

Wie geht es mit den VDA weiter?

Novartis hat die weitere Entwicklung von Vadimezan gestoppt. In klinischer Entwicklung befindliche VDA sind beispielsweise Ombrabulin (Sanofi-Aventis), das sich in Phase III für die Indikation Sarkom und in Phase II beim NSCLC befindet. Fosbretabulin von Oxigene und Plinabulin von Nerus Pharma stehen noch am Anfang der klinischen Entwicklung. Alle drei Substanzen greifen an den Mikrotubuli an, während der Angriffspunkt von Vadimezan bislang unbekannt ist. Weitere mit Tubulin interagierende VDA sind Verubulin, ABT751 (negative Studie bei NSCLC), TZZ 1027 (negative Studie bei NSCLC) oder MN029.

Bislang ist kein Biomarker zur Erkennung von Patienten verfügbar, für die VDA besonders nützlich sein könnten. Die große Zahl negativer Phase-III-Studien in den letzten zehn Jahren, in die etwa 27 000 Patienten eingeschlossen worden waren, zeigt, dass das Risiko des Therapieversagens bei den sogenannten gezielt wirkenden Therapien bei Fehlen eines entsprechenden Biomarkers besonders hoch ist.

Quellen

- Lara PJ, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin/paclitaxel (CP) with or without the vascular-disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl): Abstr 7502.
- Soria JC. Vascular disrupting agents: is there a future? ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, Diskutant 3. Juni 2011.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Malignes Melanom

Vemurafenib verlängert Gesamtüberleben

Der BRAF-Inhibitor Vemurafenib verlängert das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht vorbehandeltem, metastasiertem Melanom und einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zu einer Standardchemotherapie signifikant. Dies ergab die Phase-III-Studie BRIM3 (BRAF-inhibitor in melanoma 3), die auf dem ASCO 2011 vorgestellt wurde. Inzwischen wurde die Zulassung von Vemurafenib zur Behandlung bei BRAF-V600-Mutation-positivem metastasiertem Melanom bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt.

Vemurafenib (PLX4032) (Abb. 1) ist ein hoch spezifischer Inhibitor des mutierten BRAF-Proteins (siehe **Kasten**), das bei rund der Hälfte aller Fälle von Melanomen nachweisbar ist.

Studiendesign

In der internationalen, randomisierten Phase-III-Studie BRIM3 (BRAF-inhibitor in melanoma 3) wurde Vemurafenib (960 mg 2×/Tag p. o.) mit Dacarbazin

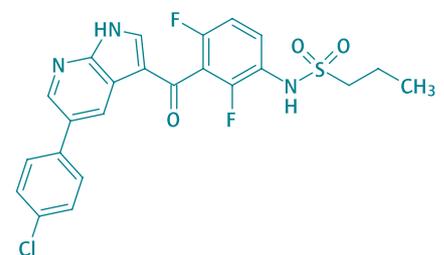


Abb. 1. BRAF-Inhibitor Vemurafenib

(1 000 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Wochen i. v.) verglichen. In die Studie wurden 675 Patienten mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom eingeschlossen, bei denen eine BRAF-V600-Mutation nachgewiesen worden

BRAF

Das BRAF-Protein ist ein wichtiger Bestandteil des für das Wachstum und Überleben der Zellen relevanten RAS-RAF-Signalwegs. Mutierte BRAF-Proteine können über eine Überaktivierung des Signalwegs zu einem überschießenden Zellwachstum und damit zur Bildung von Krebs führen.

Red.

war. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Ansprechrate, Ansprechdauer und Sicherheitsprofil.

Ergebnisse

Vemurafenib verringerte das Sterberisiko der Melanom-Patienten gegenüber der Chemotherapie um 63% (HR 0,37; $p < 0,001$) (Abb. 2). Außerdem reduzierte Vemurafenib das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung (PFS) signifikant um 74%. (HR 0,26; $p < 0,001$ vs. Chemotherapie).

Die Ansprechrate in der Vemurafenib-Gruppe war mit 48,4% fast neunmal so hoch wie in der Chemotherapie-Gruppe (5,5%; $p < 0,0001$).

Nach sechs Monaten lebten noch 84% der Patienten im Vemurafenib-Arm verglichen mit 64% der Patienten unter Chemotherapie.

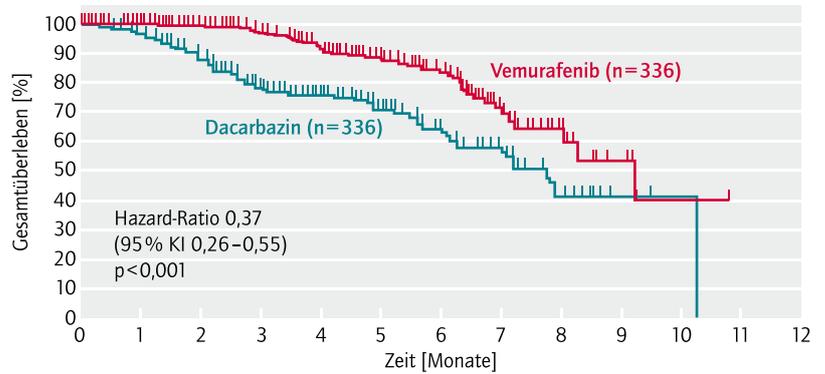
Die Effekte von Vemurafenib waren unabhängig von Alter, Geschlecht oder Risikofaktoren für die Erkrankung. Wegen der sehr guten Wirksamkeit von Vemurafenib wurde die Studie auf Empfehlung der Behörden, insbesondere der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), vorzeitig beendet. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten kann daher noch nicht abschließend bestimmt werden. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib entsprach den Befunden in bisherigen klinischen Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3

oder 4 waren Keratoakanthome, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht und Müdigkeit.

Quellen

Chapman PB et al. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011.
Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011. 10.1056/NEJMoa1103782 published on June 5, 2011.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen



Patienten unter Risiko													
Dacarbazin	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

Abb. 2. BRIM3-Studie: Wirkung von Vemurafenib auf das Gesamtüberleben [nach Chapman]

Therapiehinweise

Multiples Myelom

Zoledronsäure verlängert Überlebenszeit im Vergleich zu Clodronsäure

Bei malignen Knochentumoren reduzieren Bisphosphonate das Risiko für Skelettereignisse. Für Zoledronsäure wurden zusätzlich Antitumor-Eigenschaften nachgewiesen. In einer randomisierten, klinischen Studie konnte Zoledronsäure die Überlebenszeit von Patienten mit multiplem Myelom im Vergleich zu Clodronsäure signifikant verlängern.

Das *multiple Myelom* gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. Durch Proliferation und Akkumulation maligne transformierter, monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark

kommt es zur Verdrängung der normalen Blutbildung und über eine begleitende Stimulierung von Osteoklasten zur Zerstörung des Knochens. Entsprechend können Knochenschmerzen bis

hin zu Spontanfrakturen auftreten. Charakteristischerweise produzieren die Myelomzellen monoklonale Immunglobuline. Die Immunglobulin-Leichtketten können durch Ablagerung im Gewebe zu Organfunktionsstörungen führen (AL-Amyloidose) – etwa 50% der Patienten entwickeln eine Niereninsuffizienz.

Bisphosphonate hemmen die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption. Neuere Erkenntnisse sprechen dafür, dass Bisphosphonate nicht nur osteolytische Skelettläsionen verhindern können, sondern darüber hinaus auch Antitumor-Eigenschaften besitzen. Dies scheint insbesondere auf *stickstoffhaltige Verbindungen* wie

Zoledronsäure (z. B. Zometa®) zuzutreffen. Beispielsweise konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass es unter Zoledronsäure durch Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption zu einer Veränderung des Mikro-Milieus des Knochenmarks kam, wodurch dies weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen war [3]. Im Mausmodell konnte die Überlebenszeit durch Zoledronsäure, nicht aber durch Clodronsäure verlängert werden [1]. Welchen Einfluss Bisphosphonate bei Patienten mit multiplem Myelom auf Parameter wie das Gesamtüberleben haben, wurde in der Myeloma-IX-Studie untersucht.

Studienziel und -design

In die offene, randomisierte Myeloma-IX-Studie wurden zwischen Mai 2003 und November 2007 1970 mindestens 18 Jahre alte Patienten mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem symptomatischem multiplem Myelom aus 120 klinischen Zentren in Großbritannien eingeschlossen. Die Patienten wurden zunächst in Abhängigkeit von körperlichem Zustand, klinischem Befund und persönlicher Präferenz einem intensiven oder einem nichtintensiven Induktionschemotherapie-Arm zugeteilt und innerhalb dieser Gruppen dann jeweils randomisiert einem Zoledronsäure- oder einem Clodronsäure-Arm zugeordnet. Intensive Schemata waren die Kombinationen Cyclophosphamid/Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason (CVAS; p. o./i. v.) und Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason (CTD; p. o.), jeweils über vier bis sechs

21-Tage-Zyklen. Darauf folgten Stammzellmobilisierung, Hochdosis-Melphalan-Therapie und autologe Stammzelltransplantation. In den nichtintensiven Therapiearmen erhielten die Patienten über sechs bis neun 28-Tage-Zyklen entweder Melphalan/Prednisolon (MP; p. o.) oder abgeschwächtes CTD (CTDa; p. o.) bis zum bestmöglichen Ansprechen. Die Bisphosphonate wurden folgendermaßen dosiert:

- Clodronsäure: täglich 1600 mg p. o.
- Zoledronsäure: während der Induktionstherapie alle 3 bis 4 Wochen 4 mg als 15-minütige Infusion, danach alle 4 Wochen

Im Anschluss an die Chemotherapie (im intensiven Therapie-Arm etwa 100 Tage nach der Stammzelltransplantation) erhielten die Patienten ohne Krankheitsprogress randomisiert entweder eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid plus weiterhin ihr Bisphosphonat oder nur Bisphosphonat. Erhaltung- und Bisphosphonat-Therapie wurden mindestens bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt. Primäre Studienendpunkte waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate.

Studienergebnis

1960 Patienten konnten in die Intention-to-treat-Analyse einbezogen werden: 981 Patienten hatten Zoledronsäure erhalten, darunter 555 mit intensiver und 426 mit nichtintensiver Chemotherapie, 979 Patienten hatten Clodronsäure erhalten, darunter 556 mit intensiver und 423 mit nichtintensiver Chemotherapie. Die mittlere Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten

vor dem Fortschreiten der Erkrankung belief sich auf 350 Tage, die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten auf 3,7 Jahre.

Das *Gesamtüberleben* war unter Zoledronsäure sowohl über den gesamten Beobachtungszeitraum als auch während der ersten vier Behandlungsmonate signifikant gegenüber Clodronsäure verbessert (Abb. 1). Über den gesamten Beobachtungszeitraum verlängerte Zoledronsäure die *mittlere Überlebenszeit* um 5,5 Monate (50 versus 44,5 Monate; $p=0,04$; Abb. 1); die *Mortalität* war um 16% gegenüber Clodronsäure reduziert (Hazard-Ratio [HR] 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–0,96; $p=0,0118$).

Weiterhin verlängerte Zoledronsäure über den gesamten Beobachtungszeitraum das *progressionsfreie Überleben* gegenüber Clodronsäure signifikant um 12% (HR 0,88; 95%-KI 0,80–0,98; $p=0,0179$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Zoledronsäure 19,5 Monate, unter Clodronsäure waren es 17,5 Monate ($p=0,07$). Innerhalb der beiden Chemotherapie-Gruppen waren die *Gesamtansprechraten* (komplettes und partielles Ansprechen) unter Zoledron- und Clodronsäure vergleichbar (432 [78%] versus 422 Patienten [76%] unter der intensiven Chemotherapie [$p=0,43$] und 215 [50%] gegenüber 195 Patienten [46%] unter der nichtintensiven Chemotherapie [$p=0,18$]). Die *Verträglichkeit* der beiden Bisphosphonate war in der Regel gut, schwere *Nebenwirkungen* wie akutes Nierenversagen traten in beiden Studienarmen ähnlich häufig auf. Allerdings wurden

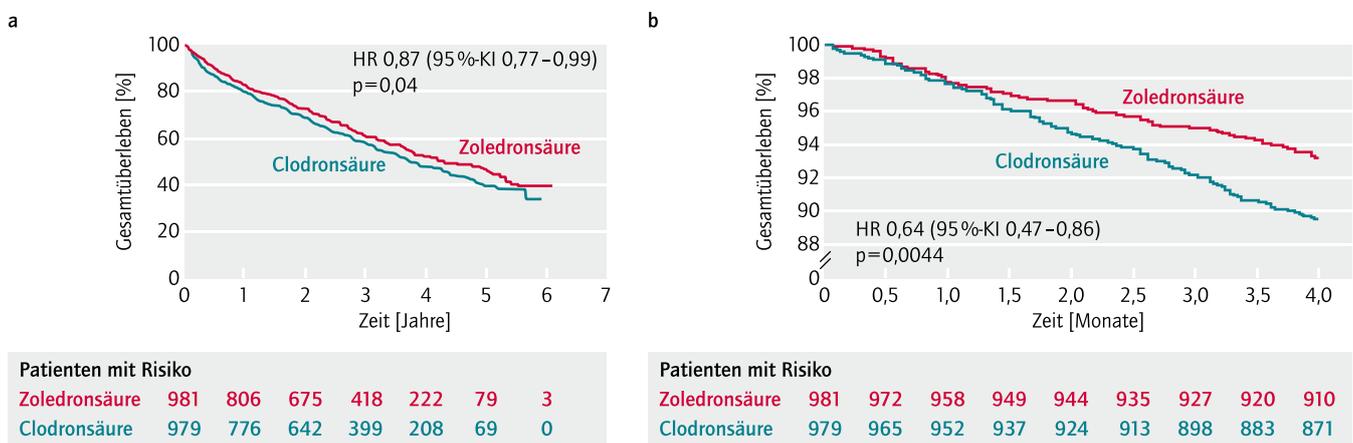


Abb. 1. Gesamtüberleben unter Zoledron- bzw. Clodronsäure über die gesamte Beobachtungsdauer (a) und während der ersten 4 Behandlungsmonate (b) bei Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

unter Zoledronsäure deutlich mehr Osteonekrosen im Bereich des Kiefers beobachtet als unter Clodronsäure (35 [4%] versus 3 Patienten [$<1\%$]).

Fazit

Die Ergebnisse der Myeloma-IX-Studie unterstützen die bereits aus anderen Studien vorliegenden Hinweise darauf, dass Bisphosphonate neben skelettpräventiven auch Antitumor-Eigenschaften besitzen. Diese Effekte wurden bislang nur bei stickstoffhaltigen Verbindungen wie Zoledronsäure beobachtet, nicht aber bei stickstofffreien wie Clodronsäure. Der Unterschied lässt sich vermutlich durch einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus erklären. Nur die stickstoffhaltigen Bisphosphonate können das Enzym Farnesylpyrophosphat-Synthase inhibieren. Dadurch wird möglicherweise die Prenylierung

mehrerer regulatorischer Proteine verhindert, was wiederum die Apoptose von Osteoklasten zur Folge hat. Möglicherweise inhibiert Zoledronsäure auch die Farnesylpyrophosphat-Synthase in Myelomzellen und bewirkt so deren Apoptose [2].

Ist Zoledronsäure nun das Mittel der Wahl bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom? Diese Frage kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Dafür spricht der günstige Effekt dieser Substanz auf die Mortalität. Bedenken werden unter anderem wegen der Nebenwirkungen in Form von Kiefernekrosen geäußert. So zeigte das ebenfalls stickstoffhaltige Bisphosphonat Pamidronsäure in mehreren Studien ein geringeres Risiko für Kiefernekrosen als Zoledronsäure bei einer vergleichbaren Wirkung bezüglich der Verhinderung von Skelettneignissen.

Hinzu kommt, dass Pamidronsäure wesentlich kostengünstiger ist als Zoledronsäure. Es werden deshalb weitere Studien benötigt, um für die Behandlung des multiplen Myeloms das optimale Bisphosphonat in der besten Dosierung und Therapiedauer evaluieren und Möglichkeiten der Primärprävention im frühen asymptomatischen Krankheitsstadium untersuchen zu können [2].

Quelle

1. Morgan GJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989–99.
2. Rajkumar SV. Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX. *Lancet* 2010;376:1965–6.
3. Fachinformation Zometa®, Stand Januar 2010.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,
Holzgerlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Erlotinib in der Erstlinientherapie

Der Tyrosinkinasehemmer Erlotinib (Tarceva®) ist in der Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-mutiertem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) signifikant besser wirksam als eine Standardchemotherapie, so das beim diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellte Ergebnis der EURLAC-Studie (European randomised trial of Tarceva vs. chemotherapy). Auf Basis dieser Studienergebnisse erteilt Erlotinib am 22. Juli 2011 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) die Zulassungsempfehlung in dieser Indikation.

Die EURLAC-Studie wurde von der Spanish Lung Cancer Group (SLCG) konzipiert und gefördert und gemeinsam mit Prüfarzten aus Frankreich und Italien in Zusammenarbeit mit Roche Pharma durchgeführt. Erstmals wurde damit in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten in westlichen Ländern mit EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC die Wirkung von Erlotinib 150 mg/Tag mit einer Platin-

basierten Chemotherapie verglichen. Die 174 Patienten wurden nach Mutationstyp und ECOG-Performance-Score (siehe Kasten) stratifiziert. Primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Ansprechen, Gesamtüberleben (OS), Progressionsort, EGFR-Mutationsanalyse, Verträglichkeit und Lebensqualität. Die Studie wurde nach einer vorab

ECOG PS

Beim ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) handelt es sich um eine allgemeine Leistungsskala, basierend auf der Bewertung der Leistungsfähigkeit des Patienten durch den Arzt:

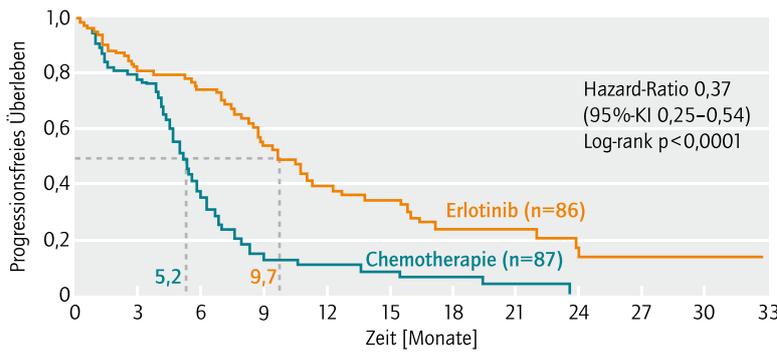
- 0 = uneingeschränkte Aktivität
- 1 = Einschränkung bei schwerer körperlicher Arbeit, leichte Arbeiten sind möglich

geplanten Zwischenanalyse abgebrochen, weil sie ihren primären Endpunkt erreicht hatte.

Die demographischen Parameter der 86 Patienten der Erlotinib- und der 87 Patienten der Chemotherapie-Gruppe waren gut vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten lag bei 65 Jahren. 67 bzw. 78% waren Frauen, 66 bzw. 72% hatte nie geraucht.

Ergebnisse

Die beim ASCO 2011 vorgestellten aktualisierten Daten mit Stichtag



Patienten unter Risiko											
Erlotinib	86	63	54	32	21	17	9	7	4	2	0
Chemotherapie	87	49	20	8	5	4	3	1	0	0	0

Abb. 1. EURTAC-Studie: Progressionsfreies Überleben (PFS) in der ITT-Population (Analyse vom 26. Januar 2011) [nach Rosell]

Tab. 1. Vergleich der Ergebnisse von Erlotinib und Gefitinib in der Erstlinientherapie bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation [mod. nach Mok] HR: Hazard-Ratio

Studie	Therapie	Ansprechrate	Progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben
EURTAC	Erlotinib vs. Platin-basierte Chemotherapie	58% vs. 15%	9,7 vs. 5,2 Monate (HR 0,37)	Noch nicht erreicht
OPTIMAL	Erlotinib vs. Carboplatin/Gemcitabin	83% vs. 36%	13,7 vs. 4,6 Monate (HR 0,16)	Noch nicht erreicht
NEJ002	Gefitinib vs. Carboplatin/Paclitaxel	74% vs. 31%	10,8 vs. 5,4 Monate (HR 0,30)	23,6 vs. 30,5 Monate
WJTOG 3405	Gefitinib vs. Cisplatin/Docetaxel	62% vs. 31%	9,2 vs. 6,3 Monate (HR 0,49)	30,9 vs. noch nicht erreicht

vom 26. Januar 2011 zeigten, dass die Behandlung mit Erlotinib das mediane progressionsfreie Überleben fast verdoppelte, und zwar von 5,2 auf 9,7 Monate. Das relative Risiko einer Progression der Erkrankung wurde um 63% verringert (Hazard-Ratio 0,37 [0,25–0,54]; $p < 0,0001$) (Abb. 1). Diese günstigste Wirkung konnte in nahezu

allen Subgruppen gesehen werden. Nur bei früheren Rauchern zeigte sich kein Effekt. Die Ansprechrate lag mit Erlotinib bei 58%, unter Chemotherapie bei 15%, wobei unter Erlotinib zwei Patienten komplett ansprachen. Ein partielles Ansprechen wurde bei 56% der Patienten unter Erlotinib und 15% unter Che-

motherapie erreicht. Die Krankheitskontrollrate lag bei 79% bzw. 66%. Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht „reif“. Bei der Zwischenanalyse am 2. August 2010 waren 77 Patienten in der Erlotinib- und 76 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe verstorben. Im Chemotherapie-Arm waren 51 von 59 Patienten mit Progression mit einer Zweitlinientherapie behandelt worden, davon 49 mit einem Tyrosinkinaseinhibitor. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet, das Sicherheitsprofil von Erlotinib entsprach dem in früheren Studien beobachteten Profil.

Kommentar

Diskutant Tony Mok, Hong Kong, kommentierte, dass Erlotinib mit den nun vorliegenden Daten zum Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC gehöre. Vier Studien hätten eine Überlegenheit von Erlotinib gezeigt und die Ergebnisse rechtfertigten die Zulassung des Tyrosinkinasehemmers in dieser Indikation. Die Ergebnisse von Erlotinib und Gefitinib in der Erstlinientherapie seien nach bisher vorliegenden Studien vergleichbar (Tab. 1).

Quellen

- Rosell R, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl)Abstr 7503.
- Mok T. Diskussion. ASCO 2011, Chicago, 5. Juni 2011.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Vorschau:

In der nächsten *Arzneimitteltherapie* informieren wir Sie unter anderem über:

- Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern
- Stellenwert intravenöser Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose

Imatinib bei GIST

Überlebensverlängerung mit adjuvanter Therapie über drei Jahre

Bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) halbiert eine adjuvante Therapie mit Imatinib (Glivec®) über drei Jahre im Vergleich zu einer einjährigen Behandlung das Risiko, innerhalb von fünf Jahren zu versterben. Dies zeigten die beim diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago präsentierten endgültigen Ergebnisse der skandinavisch-deutschen SSGXVIII/AIO-Studie (Scandinavian-Sarcoma-Group-Studie Nummer 18/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie).

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) gehören zu den häufigsten mesenchymalen Tumoren im Gastrointestinaltrakt. Das maligne Potenzial des Tumors ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Das Fünf-Jahres-Risiko eines Rückfalls nach chirurgischer Entfernung liegt bei $\geq 50\%$.

In der ACOSOG-Z9001-Studie hatte eine einjährige adjuvante Therapie mit Imatinib das rückfallfreie Überleben zwar signifikant verlängert, die günstige Wirkung von Imatinib ließ jedoch nach Absetzen relativ rasch nach [DeMatteo et al. Lancet 2009;373:1097–104]. Daher wurde in der SSGXVIII/AIO-Studie offen und randomisiert untersucht, ob eine dreijährige adjuvante Therapie im Vergleich zu einer einjährigen Behandlung mit Imatinib 400 mg/Tag das rückfallfreie Überleben (primärer Endpunkt) verlängert. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Verträglichkeit.

In die multizentrische Studie wurden Patienten mit histologisch bestätigtem KIT-positivem GIST (siehe Kasten) aufgenommen, die ein hohes Rückfallrisiko hatten, was durch folgende Faktoren definiert war:

- Tumordurchmesser > 10 cm oder
- Tumor-Mitoserate > 10/50 HPF (HPF: High power field) oder
- Tumorgöße > 5 cm und Mitoserate > 5/50 HPF oder
- Tumorrupturn (spontan oder bei der Operation)

Die demographischen Parameter der beiden Gruppen waren gut vergleichbar. Die Patienten waren im Median knapp über 60 Jahre alt, rund 50% waren Männer. Die mediane Tumorgöße lag zwischen 9 und 10 cm. Die Mehrzahl der Patienten (etwa 70%) hatte eine Mutation im KIT-Exon 11.

Ergebnisse

Das rückfallfreie Überleben nach fünf Jahren wurde durch eine drei Jahre dauernde Behandlung mit Imatinib signifikant verlängert (Abb. 1).

Nach fünf Jahren lebten noch 92% der über drei Jahre und 81% der über ein Jahr behandelten GIST-Patienten. Das Gesamtüberleben wurde also ebenfalls signifikant verlängert (Hazard-Ratio 0,45; $p=0,019$). So wurde mit dieser großen Phase-III-Studie erstmals ein Überlebensvorteil durch eine längere adjuvante Behandlungsdauer mit Imatinib bei Hochrisiko-Patienten nachgewiesen.

Imatinib wurde gut vertragen, es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Anämie, periorbitale Ödeme und erhöhte Lactatdehydrogenasewerte. Bei 33% der Patienten in der Drei-Jahres-Gruppe und bei 20% der Patienten in der Ein-Jahres-Gruppe

KIT (CD117)

Das in gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) überexprimierte KIT (CD117) ist auf Chromosom 4q11-21 lokalisiert und kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase; Ligand ist der Stammzellofaktor (SCF). Bei ca. 90% aller GIST liegt eine sog. Gain-of-function-Mutation im KIT-Protoonkogen vor (betrifft meist Exon 11), die zu einer ligandenunabhängigen ständigen Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinase und infolgedessen zu einem unkontrollierten Zellwachstum führt. Bei Patienten mit KIT-Mutationen im Exon 11 ist eine Therapie mit Imatinib möglich.

Red.

wurden Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 beobachtet ($p=0,006$).

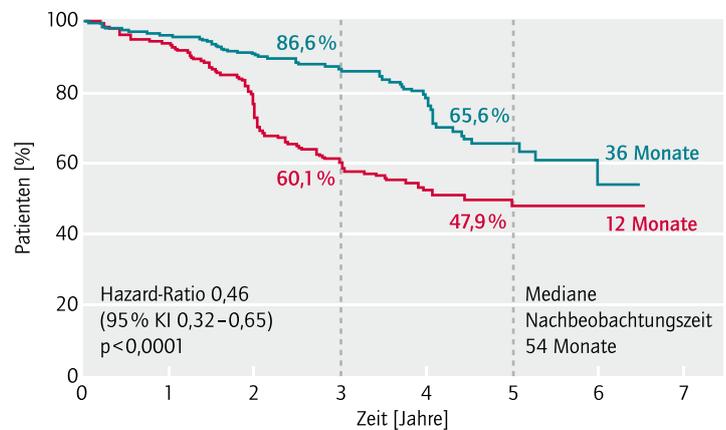
Fazit

Die Daten dieser Studie belegen, dass bei Patienten mit Hochrisiko-GIST eine adjuvante Therapie mit Imatinib über drei Jahre im Vergleich zu einer einjährigen Therapie sowohl das rückfallfreie als auch das Gesamtüberleben verlängert.

Quelle

Joensuu H, et al. Twelve vs. 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). ASCO 2011, Chicago 3. bis 7. Juni 2011, LBA1.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen



Patienten unter Risiko (n=397)								
36 Monate Imatinib	198	184	173	133	82	39	8	0
12 Monate Imatinib	199	177	137	88	49	27	10	0

Abb. 1. Wirkung einer adjuvanten Therapie mit Imatinib über 36 bzw. 12 Monate auf das rückfallfreie Überleben bei Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST) [nach Joensuu]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Krebsprävention

Der Aromatasehemmer Exemestan senkt das Risiko, an invasivem Brustkrebs zu erkranken

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie (MAP.3-Studie), an der postmenopausale Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko teilnahmen, senkte der Aromatasehemmer Exemestan (25 mg/Tag) das Risiko, an einem invasiven Mammakarzinom zu erkranken, signifikant um 65 % gegenüber Placebo. Die Beobachtungszeit umfasste durchschnittlich 35 Monate. Diese Studienergebnisse wurden beim Jahreskongress der amerikanischen Krebsgesellschaft (American Society of Clinical Oncology, ASCO) im Juni 2011 in Chicago vorgestellt.

Dass Estrogene das Wachstum von Mammakarzinomen begünstigen können, ist bekannt. Bei vielen Frauen kann Brustkrebs daher durch eine endokrine Therapie – beispielsweise mit Estrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatasehemmern – behandelt werden.

Die selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) und Raloxifen (z.B. Evista®) sind in den USA – anders als in Deutschland – auch zur Prävention eines Mammakarzinoms bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko zugelassen. Allerdings ist die Akzeptanz dieser Wirkstoffe bei den entsprechenden Frauen sehr gering. So führten nur 4 %

der Hochrisiko-Patientinnen und nur 0,08 % aller Frauen eine Prävention mit Tamoxifen über die empfohlenen fünf Jahre durch. Ein Grund für die mangelnde Akzeptanz dieser Wirkstoffe bei den Frauen dürften mögliche Nebenwirkungen sein: Tamoxifen erhöht das Risiko für ein Endometriumkarzinom und die Einnahme von Raloxifen geht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (z.B. Venenthrombose) einher.

Da Aromatasehemmer beim frühen Mammakarzinom Rezidive besser verhindern können als Tamoxifen, liegt es nahe, dass sie auch zur Vorbeugung von Brustkrebs wirksam sein könnten. Für einen breiten Einsatz zur Prävention bei gesunden Frauen dürften Aromatasehemmer allerdings nur dann infrage kommen, wenn ihr Nebenwirkungsprofil günstiger ist als das von Tamoxifen und Raloxifen.

Der Aromatasehemmer Exemestan (z.B. Aromasin®) ist in Deutschland wie in den USA zugelassen zur adjuvanten Therapie des Estrogenrezeptorpositiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen und zur Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Versagen von Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen.

Die MAP.3-Studie

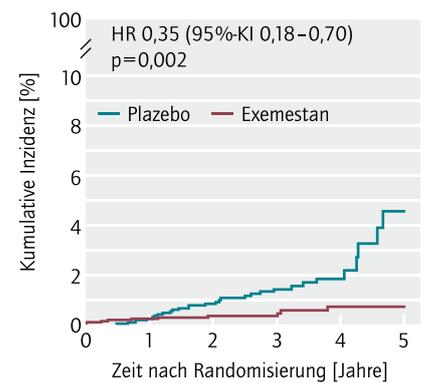
Die MAP.3-Studie (Mammary Prevention Trial 3) ist die erste randomisierte Studie, in der der Einsatz eines Aromatasehemmers zur Prävention eines Mammakarzinoms bei gesunden Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko untersucht wurde. Eingeschlossen wurden nur postmenopausale Frauen.

Alle Teilnehmerinnen mussten außerdem mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen:

- Alter > 60 Jahre,
- Gail-Risikoscore > 1,66 % (s. Kasten),
- vorangegangene intraepitheliale Neoplasie (z.B. atypische duktale Hyperplasie, atypische lobuläre Hyperplasie, lobuläres Carcinoma in situ) mit Biopsie oder
- duktales Carcinoma in situ mit Mastektomie.

Zwischen 2004 und 2010 wurden 4560 Frauen eingeschlossen; sie waren 37 bis 90 Jahre alt (Median 62 Jahre). Die Teilnehmerinnen bekamen randomisiert entweder Exemestan (25 mg/Tag) oder Placebo. Sie sollten die Medikation für maximal fünf Jahre einnehmen. Primärer Endpunkt war die Inzidenz eines invasiven Mammakarzinoms.

Die Beobachtungszeit betrug im Median 35 Monate. Während dieser Zeit wurde bei 43 Frauen ein invasives Mammakarzinom festgestellt, davon waren 11 Frauen in der Exemestan-Gruppe und 32 Frauen in der Placebo-Gruppe. Die jährliche Inzidenz eines invasiven Mammakarzinoms betrug in der Exemestan-Gruppe 0,19 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,08–0,30 %) und in der Placebo-Gruppe 0,55 % (95%-KI 0,36–0,73). Das Risiko, ein invasives Mammakarzinom zu ent-



Patienten unter Risiko						
Placebo	2275	1905	1468	986	477	82
Exemestan	2285	1902	1468	980	464	77

Abb. 1. Kumulative Inzidenz eines invasiven Mammakarzinoms bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, die über maximal fünf Jahre entweder Exemestan (25 mg/Tag) oder Placebo einnahmen [Goss et al., N Engl J Med 2011]

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiekosten

Eine Tablette mit 25 mg Exemestan kostet in Deutschland aktuell je nach Hersteller etwa 1,90 bis 6,60 Euro. Bei einmal täglicher Einnahme belaufen sich die Kosten demnach pro Jahr auf etwa 690 bis 2 400 Euro. Sofern sich die Preise nicht ändern, kostet eine Medikation mit 25 mg/Tag Exemestan über fünf Jahre also rund 3 500 bis 12 000 Euro. Derzeit ist Tamoxifen mit ca. 0,20 Euro/Tag die günstigere Variante. (Jeweils berechnet anhand der Listenpreise, Stand 18.7.2011, bei Verordnung der größten Packungsgröße, Quelle: ABDA-Artikelstamm).

Red.

wickeln, war damit unter Exemestan um 65% niedriger als unter Plazebo (Hazard-Ratio 0,35; 95%-KI 0,18–0,70; $p=0,002$) (Abb. 1).

Unter Exemestan wurden verschiedene unerwünschte Ereignisse häufiger beobachtet als unter Plazebo,

beispielsweise Hitzewallungen, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Diarrhö und Gelenkentzündungen. Allerdings waren die Unterschiede in der Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse zwischen den Gruppen meist gering; eine Ausnahme sind Hitzewallungen, die bei 40% der Frauen unter Exemestan und bei 32% der Frauen unter Plazebo auftraten ($p<0,001$). Im Hinblick auf schwerere Toxizitäten wie Knochenbrüche, eine neu diagnostizierte Osteoporose, kardiovaskuläre Ereignisse oder andere maligne Neoplasien als Brustkrebs gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Fazit

Die Experten resümierten, dass es somit möglich sei, mit Exemestan bei mindestens vergleichbarer Effektivität wie unter Tamoxifen, aber deutlich weniger Nebenwirkungen Brustkrebserkrankungen vorzubeugen. Frauen mit den

Einschlusskriterien der MAP.3-Studie sollten über die Ergebnisse dieser Studie aufgeklärt und eine Prävention in Erwägung gezogen werden.

In weiteren Studien soll untersucht werden, ob es Biomarker gibt, die noch mehr Hinweise darauf geben, welchen Frauen eine solche Prävention nützt und welchen weniger.

Quellen

- Goss PE, et al. Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MAP.3 – A randomized, placebo-controlled clinical trial. Vortrag beim Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011, Chicago. J Clin Oncol 2011;29 (18 suppl): LBA504.
- Goss PE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011;364:2381–91.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Frühes Mammakarzinom**Genexpressionsanalysen beeinflussen die Therapieentscheidung**

Die molekularbiologischen Informationen eines Genchips tragen beim frühen Mammakarzinom dazu bei, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs einzuschätzen. Wie sich diese zusätzliche Information auf die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte auswirkt, wurde in mehreren Studien untersucht. Ergebnisse dieser Studien wurden bei einer von Genomic Health veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Während manche Patientinnen in der adjuvanten Situation beim frühen Mammakarzinom einen Nutzen von einer Chemotherapie haben, erfahren andere Patientinnen lediglich deren unerwünschte Wirkungen – insbesondere dann, wenn die Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie gegeben wird. Um abzuschätzen, ob der Nutzen einer Chemotherapie die möglichen schweren Nebenwirkungen überwiegt, werden neben den üblichen prädiktiven und prognostischen Faktoren wie Hormonrezeptor-Status, HER2-Status, Größe und Differenzierung des Tumors zunehmend mole-

kularbiologische Untersuchungen herangezogen. Die bekanntesten Tests zur Bestimmung des Genexpressionsprofils eines Tumors sind der Oncotype DX® Brustkrebs-Assay und der MammaPrint™. Beide Tests werden seit einigen Jahren in vielen Ländern eingesetzt, in Deutschland bislang meist im Rahmen von Studien.

Der Oncotype DX® Brustkrebs-Assay

Der erste Schritt des Oncotype DX® Brustkrebs-Assays ist die Gewinnung und Aufreinigung von Ribonukleinsäure (RNS) aus paraffinfixiertem Gewebe-

material. Die RNS wird dann mittels der sogenannten real-time RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) analysiert. Untersucht werden die Eigenschaften und die Aktivität von insgesamt 21 Genen: 16 dieser Gene sind Tumorgene, die übrigen fünf Gene dienen als Referenz (Tab. 1). Aus den Ergebnissen der einzelnen Tests

Tab. 1. Gene, die vom Oncotype DX® Brustkrebs-Assay erfasst werden

Gene mit Einfluss auf die Proliferation: KI-67, STK15, Survivin, Cyclin B1, MYBL2
Gene mit Einfluss auf die Invasion in andere Gewebe: Stromelysin 3, Cathepsin L2
Gene, die mit dem Estrogenrezeptor in Verbindung stehen: ER, PR, Bcl2, SCUBE2
Gene, die mit dem Rezeptor HER2 in Verbindung stehen: GRB7, HER2
Andere tumorassoziierte Gene: GSTM1, CD68, BAG1
Referenzgene: Beta-actin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

Infokasten: St.-Gallen-Konferenz

Alle zwei Jahre findet in Sankt Gallen (Schweiz) ein internationaler Kongress zum frühen Mammakarzinom statt. Die mehrtägige Konferenz endet nach ausführlichen Diskussionen mit Konsensusbeschlüssen zu wichtigen Themen. Diese Ergebnisse fließen in internationale und nationale Leitlinien ein, allerdings unter Berücksichtigung länderspezifischer Eigenheiten und Möglichkeiten. Wenige Tage nach Ende des Kongresses werden die in Sankt Gallen gefassten Beschlüsse in einem Gremium deutscher Experten diskutiert und bewertet. Die Beschlüsse fließen dann unter anderem in die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie ein.

wird ein Rezidiv-Score (Recurrence Score®) errechnet. Dieser Score, der Werte zwischen 1 und 100 annehmen kann, gibt die Wahrscheinlichkeit an, innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose ein Rezidiv zu erleiden. Er ermöglicht die Einteilung in drei Risikogruppen: bei einem Score <17 gilt das Risiko als niedrig, bei einem Score von 18 bis 30 als mittel und bei einem Score >31 als hoch. Der Score liefert ferner Hinweise darauf, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Patientin einen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie hat.

Der Test eignet sich allerdings nicht für alle Brustkrebspatientinnen, sondern nur für

- Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom im Stadium I oder II ohne Lymphknotenbefall und mit positivem Estrogenrezeptor-Status, bei denen bereits eine anti-hormonelle Therapie eingeleitet wurde und
- für postmenopausale Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium II bis III mit Lymphknotenbefall und positivem Hormonrezeptor-Status.

Der Test wurde bisher weltweit in 13 Studien untersucht, an denen mehr als 4000 Brustkrebspatientinnen teilnahmen. Er wurde 2004 in den USA eingeführt und wird mittlerweile in mehreren internationalen Leitlinien (z. B. ASCO, NCCN) empfohlen.

Einfluss des Oncotype DX® Brustkrebs-Assays auf die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte

Ob und wie sich die Therapieentscheidung der Ärzte verändert, wenn zusätzlich zu den üblichen Kriterien die Ergebnisse des Oncotype DX® Brustkrebs-Assays berücksichtigt werden, wurde in mehreren Studien untersucht. Im Rahmen der 12. Sankt-Gallen-Konferenz (**Infokasten**) wurde eine Metaanalyse von neun internationalen Studien vorgestellt, in denen der Einsatz des Gentests bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs untersucht wurde. An den Studien, die unter anderem in Deutschland, Spanien, England, Frankreich, Griechenland, Ungarn und Japan durchgeführt wurden, nahmen rund 1150 Patientinnen teil.

Bei rund einem Drittel der Patientinnen änderten die behandelnden Ärzte ihre Therapieempfehlungen nach Kenntnis der Ergebnisse des Gentests. Bei etwa einem Viertel aller Patientinnen wurde eine ursprüngliche Empfehlung für eine Chemotherapie revidiert.

An einer in Deutschland durchgeführten prospektiven Studie (German multicentre decision impact study of oncotype DX recurrence score on adjuvant treatment in estrogen receptor positive node negative and node positive early breast cancer) nahmen 149 Patientinnen mit Lymphknoten-negativem und 48 Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Brustkrebs im Frühstadium teil. Die Zwischenanalyse dieser Studie lieferte folgende Ergebnisse:

- Der mithilfe des Gentests ermittelte Rezidiv-Score veränderte die Emp-

Was empfiehlt die diesjährige, 12. Konsensuskonferenz von St. Gallen?

Die Frage, ob der Oncotype DX® Brustkrebs-Assay eingesetzt werden kann, um das Ansprechen einer Chemotherapie bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren vorherzusagen, beantworteten 84% des Panels mit ja, 11% mit nein und 5% enthielten sich der Stimme. Die deutschen Experten sind unterschiedlicher Meinung, da die Daten auf retrospektiven Untersuchungen beruhen. Sie empfehlen den Einsatz von Gentests im Rahmen von Studien. In Einzelfällen kann die Risikoeinschätzung mithilfe des Oncotype DX®-Gentests hilfreich sein.

fehlung für die adjuvante Therapie bei 38% der Lymphknoten-negativen Patientinnen und bei 48% der Lymphknoten-positiven Frauen

- Nach Kenntnis des Rezidiv-Scores wurde die Therapieempfehlung häufiger von einer kombinierten Therapie (Chemotherapie plus Hormontherapie) zugunsten einer alleinigen Hormontherapie geändert; ein Wechsel von einer alleinigen Hormontherapie auf eine kombinierte Therapie war seltener
- Nach der Durchführung des Gentests sank die Anwendung einer Chemotherapie um 17%

Quellen

Prof. Dr. Joan Albanell, Barcelona, Prof. Dr. Wolfgang Eiermann, München, Simon Holt, London, Dr. Frédérique Penault-Llorca, Clermont-Ferrand, Steve Shak, Kalifornien. Europäische Medienkonferenz „Chemo? No chemo? The newly available Oncotype DX Breast Cancer Assay helps you find an answer“, Zürich, 16. März 2011, veranstaltet von Genomic Health.
 Prof. Dr. Andreas Schneeweis, Heidelberg. „Brustkrebstherapie im Wandel – Neues aus San Antonio und St. Gallen“, München, 1. und 2. April 2001, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

*Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen*

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ jetzt mit Volltextzugriff

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Onkologie

nab-Paclitaxel beim metastasierten Mammakarzinom

An Albumin-Nanopartikel gebundenes, lösungsmittelfreies Paclitaxel (nab-Paclitaxel) kann im Vergleich mit herkömmlichem Paclitaxel gezielter zum Tumor transportiert werden und lässt dadurch eine bessere Wirksamkeit bei geringerem Nebenwirkungspotenzial erwarten. Aktuelle Studiendaten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Celgene am 19. Mai 2011 in Frankfurt vorgestellt.

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau – allein in Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 58000 pro Jahr geschätzt. Bei etwa 20% der Patientinnen treten trotz effektiver Primärtherapie im Verlauf Fernmetastasen auf. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist in der Regel palliativ und hat eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und den Erhalt bzw. eine Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel. In Abhängigkeit von Menopausen-, Hormonrezeptor- und HER2-Status, Vortherapie, Aggressivität des Karzinoms und Allgemeinzustand der

Patientin kommen verschiedene Therapieoptionen infrage. Indikationen für eine Chemotherapie können das Versagen einer endokrinen Therapie, ein negativer Hormonrezeptorstatus oder eine durch die Metastasierung bedrohte Organfunktion sein, die eine schnelle Remission erforderlich macht [2].

nab-Paclitaxel (Abraxane®; siehe **Kasten**) ist seit Januar 2008 in Europa für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Erwachsenen zugelassen, bei denen die Erstlinientherapie fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-haltige Therapie nicht indiziert ist.

nab-Paclitaxel

Damit Paclitaxel wasserlöslich und damit infundierbar ist, sind Lösungsvermittler wie Cremophor EL erforderlich, die jedoch Überempfindlichkeitsreaktionen und Toxizitäten (z. B. periphere Neuropathie) auslösen können und die Pharmakokinetik von Paclitaxel beeinflussen. Im Gegensatz dazu wird bei nab(nanoparticle albumin-bound)-Paclitaxel der physiologische Albumin-Transportweg genutzt: Nach der Injektion zerfallen die etwa 130 nm durchmessenden Partikel in einzelne Albumin-Paclitaxel-Komplexe. Diese lagern sich an gp60-Rezeptoren auf Gefäßendothelzellen an und aktivieren dadurch Caveolin-1, das die Internalisierung der Komplexe in Vesikel initiiert. Mittels Transzytose gelangen die Albumin-Paclitaxel-Komplexe ins Interstitium, wo sie sich vor allem in Geweben mit hohem Substratbedarf und damit bevorzugt in Tumoren anreichern. Zur hohen Albumin-Anreicherung im Tumorgewebe trägt SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) bei, ein Protein, das in verschiedenen Tumorarten überexprimiert wird. Nach Bindung der Albumin-Paclitaxel-Komplexe an SPARC diffundiert Paclitaxel in die Tumorzellen und induziert deren Apoptose [1, 3].

Die zielgerichtete Anreicherung in SPARC-exprimierendem Gewebe lässt bei gleicher Dosierung eine im Vergleich mit „normalem“ Paclitaxel höhere Wirkstoffdosis im Tumor und damit eine verbesserte Wirksamkeit bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen erwarten. Entsprechend erwies sich nab-Paclitaxel im Xenograft-Tumormodell bei Nacktmäusen als signifikant weniger toxisch im Vergleich mit Paclitaxel (LD₅₀ [Dosierung, die mit einer 50%igen Letalität einhergeht]: 47 vs. 30 mg/kg/d); bei vergleichbarer Toxizität konnte nab-Paclitaxel im Mammakarzinom-Modell etwa doppelt so hoch dosiert werden wie Paclitaxel (MTD [maximum tolerated dose, definiert als höchste Dosis mit einer Letalität < 10%]: 30 vs. 13,4 mg/kg/d) und unterdrückte das Tumorstadium signifikant länger [4].

Da keine Lösungsvermittler erforderlich sind, ist die Pharmakokinetik von nab-Paclitaxel anders als bei Paclitaxel linear, wodurch es besser steuerbar ist. Zudem verkürzt sich die Infusionsdauer von etwa 3 h auf 30 min und es ist keine Begleitmedikation gegen Überempfindlichkeitsreaktionen nötig [1, 3].

Die Zulassung basiert auf einer internationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie, in der nab-Paclitaxel mit herkömmlichem Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verglichen wurde [5].

Studiendesign

Die Patientinnen erhielten alle drei Wochen entweder 260 mg/m² nab-Paclitaxel i. v. über 30 Minuten ohne (n=229) oder 175 mg/m² lösungsmittelbasiertes Paclitaxel i. v. über 3 Stunden mit Prämedikation (Glucocorticoide/Antihistaminika) (n=225). Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate, sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben.

Ergebnisse

129 Patientinnen der nab-Paclitaxel-Gruppe und 112 Patientinnen der Standard-Paclitaxel-Gruppe erhielten mindestens 6 Behandlungszyklen.

Die *Gesamtansprechrate* war mit 33% unter nab-Paclitaxel signifikant höher als unter Standard-Paclitaxel (19%; p=0,001). Auch bei den Patientinnen, die die Studienmedikation als Erstlinien- bzw. als Zweit- oder Mehrlinientherapie erhielten, bei den mit Anthracyclinen vorbehandelten Patientinnen, bei den Patientinnen mit vorwiegend viszeralen Metastasen und bei den <65-jährigen war nab-Paclitaxel Standard-Paclitaxel hinsichtlich des Gesamtansprechens überlegen (**Tab. 1**).

Die mediane *Zeit bis zur Tumorprogression* war bei den mit nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen mit 23 Wochen länger als in der Standard-Paclitaxel-Gruppe (16,9 Wochen; p=0,006). Ebenso verhielt es sich bei den Patientinnen, die die Studienmedikation als Zweit- oder Mehrlinientherapie erhielten (20,9 vs. 16,1 Wochen; p=0,020); bei der Erstlinientherapie war der Unterschied nicht signifikant (24 vs. 19,7 Wochen). Während sich das mediane *Gesamtüberleben* zwischen den beiden Gruppen in der Erstlinientherapie nicht unterschied, war es in der Zweit- oder Mehrlinientherapie unter nab-Paclitaxel signifikant verlängert (56,4 vs. 46,7 Wochen; Hazard-Ratio 0,73; p=0,024; **Abb. 1**).

Überempfindlichkeitsreaktionen waren in beiden Therapiegruppen selten (<1%

Tab. 1. Ansprechraten unter nab-Paclitaxel bzw. Standard-Paclitaxel (nach [5])

Gesamtansprechen	nab-Paclitaxel (260 mg/m ²)		Standard-Paclitaxel (175 mg/m ²)		p-Wert
	Anzahl Patienten		Anzahl Patienten		
	[n/N]	[%]	[n/N]	[%]	
• Gesamte Studienpopulation	76/229	33	42/225	19	0,001
• Erstlinientherapie	41/97	42	24/89	27	0,029
• Zweit-/Mehrlinientherapie	35/132	27	18/136	13	0,006
Vorangegangene Anthracyclin-Therapie:					
• Adjuvant u./o. metastasiert	60/176	34	32/175	18	0,002
• Metastasiert	31/115	27	18/130	14	0,010
Lokalisation der Metastasen:					
• Vorwiegend viszeral	59/176	34	34/182	19	0,002
• Vorwiegend nicht viszeral	17/50	34	8/43	19	NS
Alter:					
• < 65 Jahre	68/199	34	36/193	19	<0,001
• ≥ 65 Jahre	8/30	27	6/32	19	NS

NS: nicht statistisch signifikant

unter nab-Paclitaxel; 2% unter Standard-Paclitaxel). Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei keiner der mit nab-Paclitaxel behandelten Patientinnen auf; in der Standard-Paclitaxel-Gruppe hatten 2 Patientinnen Brustschmerzen, bei 3 Patientinnen kam es zu allergischen Reaktionen (Grad 3). Neutropenien (Grad 4) waren in der Standard-Paclitaxel-Gruppe signifikant häufiger als unter nab-Paclitaxel (22% vs. 9%; $p < 0,001$). Sensorische Neuropathien (Grad 3) waren unter nab-Paclitaxel häufiger (10% vs. 2%; $p < 0,001$), konnten jedoch durch eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung innerhalb von im Median 22 Tagen auf Grad 2 oder 1 verbessert werden. Bei den ≥65-Jährigen waren Nebenwirkungen wie Neutropenie, Leuko-

penie, Übelkeit und Hyperglykämie unter nab-Paclitaxel seltener als unter lösungsmittelbasiertem Paclitaxel.

Wöchentliches versus dreiwöchentliches Therapieregime

In einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit nab-Paclitaxel (dreiwöchentlich 300 mg/m² i. v. oder wöchentlich 100 bzw. 150 mg/m² i. v.) sowie einer dreiwöchentlichen Therapie mit Docetaxel (100 mg/m² i. v.) bei 300 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie untersucht [6].

Die Gesamtansprechrate (primärer Endpunkt) war bei Auswertung durch unabhängige Radiologen in beiden wöchentlichen nab-Paclitaxel-Armen höher als unter Docetaxel (49% [150 mg/m²] bzw. 45% [100 mg/m²] vs. 35%), der Unterschied war jedoch im Gegensatz zur Auswertung durch die Untersucher (74% bzw. 63% vs. 39%; $p < 0,001$) nicht statistisch signifikant. Das mediane progressionsfreie Überleben war unter wöchentlich 150 mg/m² nab-Paclitaxel signifikant länger als unter Docetaxel (unabhängige Radiologen: 12,9 vs. 7,5 Monate, $p = 0,0065$; Untersucher: 14,6 vs. 7,8 Monate, $p = 0,012$). Dreiwöchentlich verabreichtes nab-Paclitaxel und Docetaxel unterschieden sich weder in der Gesamtansprechrate noch im progressionsfreien Überleben signifikant.

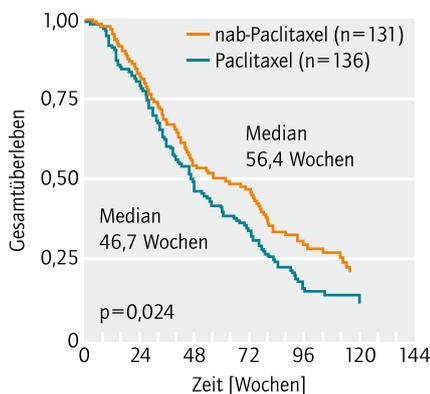


Abb. 1. Gesamtüberleben bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die nab-Paclitaxel bzw. Standard-Paclitaxel in der Zweit- oder Mehrlinientherapie erhalten haben (nach [5])

Die Krankheitskontrollrate war in beiden wöchentlichen nab-Paclitaxel-Armen höher als unter Docetaxel.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Alopecie (überwiegend vom Grad 1), sensorische Neuropathie, Neutropenie, Fatigue und Arthralgien. Neutropenien und Fatigue (Grad 3 oder 4) waren häufiger und ausgeprägter unter Docetaxel, Häufigkeit und Ausprägung sensorischer Neuropathien waren in allen Therapiearmen vergleichbar.

Studien zu weiteren Indikationen

Neben verschiedenen Untersuchungen bei weiteren Mammakarzinom-Indikationen (z. B. beim inflammatorischen oder lokal fortgeschrittenen Karzinom) laufen derzeit mehrere Studien der Phase II und III, in denen nab-Paclitaxel in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneistoffen bei verschiedenen Tumorentitäten (NSCLC, malignes Melanom, Pankreas-, Magen-, Ovarial- und Blasenkarzinom sowie Kopf-Hals-Tumoren) untersucht wird.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, Prof. Dr. med. Christian Jackisch, Offenbach, Prof. Dr. med. Hans-Joachim Lück, Hannover, und Prof. Dr. med. Stefan Glück, Miami/Florida, Pressekonferenz „Intelligent verpackt – besonders wirksam; Abraxane® (nab-Paclitaxel) zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms“, veranstaltet von Celgene, Frankfurt/M., 19. Mai 2011.
2. DGHO-Leitlinie Mammakarzinom der Frau, Stand: März 2011; <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau> (letzter Zugriff am 18.07.2011).
3. Cortes J, et al. Nanoparticle albumin-bound (nabTM)-paclitaxel: improving efficacy and tolerability by targeted drug delivery in metastatic breast cancer. EJC Supplements 8, No. 1 (2010) 1–10.
4. Desai N, et al. Increased antitumor activity, intratumoral paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clin Cancer Res 2006;12:1317–24.
5. Gradishar WJ, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794–803.
6. Gradishar WJ, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3611–9.

Dr. Mirjam Tessmer,
Stuttgart

Prostatakarzinom

Zirkulierende Krebszellen als neuer Surrogatparameter für das Überleben?

In einer Studie zu Abirateron bei Prostatakarzinom zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl der zirkulierenden Krebszellen (CTC) und dem Überleben der Patienten. Dieses Studienergebnis wurde Anfang Juni auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellt.

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten bei Männern und führt weltweit zu etwa 258 000 Todesfällen pro Jahr. Im Rahmen der Prostatakarzinomfrüherkennung sowie zur Verlaufskontrolle bei bereits erkrankten Patienten wird üblicherweise das Prostata-spezifische Antigen (PSA) bestimmt. In prospektiven Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass das Ausmaß einer Veränderung des PSA-Werts im Verlauf nicht als Surrogatparameter für das Überleben geeignet ist. Insofern kann dieser Parameter auch nicht für Zulassungszwecke ver-

wendet werden. Einen Marker, mit dessen Hilfe die Überlebenszeit und damit der Erfolg einer bestimmten Therapie sicher vorausgesagt werden kann, gibt es bislang nicht.

Daher erregte während des ASCO-Meetings eine Studie Aufmerksamkeit, in der der neue Arzneistoff Abirateron bei Prostatakrebs geprüft wurde. Als neuer Surrogatparameter wurden hier die zirkulierenden Krebszellen (CTC) untersucht. Das sind Zellen, die sich bereits vom Tumor gelöst haben und im Blutstrom zirkulieren, aus denen schließlich Metastasen entstehen. In

dieser Studie stand die Zahl der zirkulierenden Krebszellen in direktem Zusammenhang mit der Überlebenszeit der Patienten. Möglicherweise kann man also durch Bestimmung der CTC-Zahl vor und nach einer Therapie eine Prognose im Hinblick auf das Überleben aussprechen. Die CTC-Zahl scheint ein besserer Prädiktor für das Überleben zu sein als der PSA-Wert. Weitere Studien sind geplant, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Quelle

Scher H I, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTCs) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. ASCO 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011, J Clin Oncol 2011;29(Suppl); Abstr LBA4517.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Neuroblastom

Hochdosismotherapie mit Busulfan/Melphalan verbessert Überleben bei Kindern

In einer Phase-III-Studie wurden bei Kindern mit Hochrisiko-Neuroblastom unter einer myeloablativen Therapie mit Busulfan/Melphalan bessere Ergebnisse erzielt als unter einer Therapie mit Carboplatin, Etoposid und Melphalan (CEM). Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, weil bei einer Interimsanalyse nach drei Jahren in der Busulfan-Gruppe deutlich mehr Patienten ereignisfrei waren als in der CEM-Gruppe. Die Ergebnisse wurden auf dem diesjährigen ASCO-Kongress in Chicago vorgestellt.

Das Neuroblastom ist eine Erkrankung des sympathischen Nervensystems, an der eines von 100 000 Kindern erkrankt, meist vor dem fünften Lebensjahr. Neuroblastome sind die häufigsten soliden Tumoren bei Kindern im ersten Lebensjahr und verursachen 15% aller krebserkrankten Todesfälle im Kindesalter. 50% der betroffenen Kinder werden bereits bei der Diagnosestellung als Hochrisiko-Patienten eingestuft. Charakteristisch für das Hochrisiko-Neuroblastom sind eine ausgedehnte Metastasierung (Metastasierungsorte sind Knochen, Knochenmark, Fernlymphknoten, Leber,

Haut, selten ZNS), Alter des Kindes >18 Monate oder das Vorliegen einer MYCN-Amplifikation. Neuroblastome mit Amplifikation des Onkogens MYCN verlaufen in der Regel schneller progredient und gehen mit einer ungünstigen Prognose einher. Die Behandlung von Hochrisiko-Patienten umfasst üblicherweise verschiedene Therapieformen: intensive Induktionschemotherapie, Operation, Bestrahlung, myeloablativ Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation sowie eine darauf folgende Behandlung beispielsweise mit 13-cis-Retinsäure oder Immunthe-

rapie, um verbliebene Tumorzellen zu zerstören.

Die HR-NBL-1-Studie

In der randomisierten Studie der europäischen SIOP (International Society of Paediatric Oncology) Neuroblastom Group wurde die Effektivität zweier myeloablativer Hochdosisregime miteinander verglichen. 563 Kinder mit einem medianen Alter von drei Jahren, einer Erkrankung im Stadium IV mit Fernmetastasen oder lokalem Befund (Stadium II/III) und MYCN-Amplifikation erhielten randomisiert entweder Busulfan/Melphalan (BuMel) oder Carboplatin/Etoposid/Melphalan (CEM). Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren war das ereignisfreie Überleben im BuMel-Arm signifikant höher als in der CEM-Gruppe (49% vs. 33%; $p < 0,001$). Auch das Gesamtüberleben war nach drei Jahren im BuMel-Arm höher als im Vergleichsarm (60% vs. 48%; $p = 0,003$). Die Rate an schweren Toxizitäten innerhalb der ersten 100 Tage einschließlich Aufenthalt auf der Intensivstation

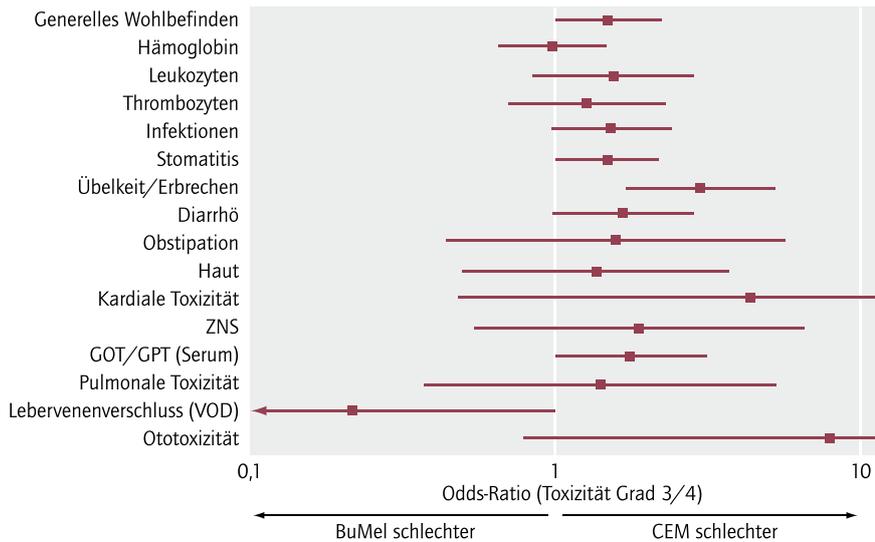


Abb. 1. Toxizitäten vom Grad 3/4 unter Busulfan/Melphalan (BuMel) und Carboplatin/Etoposid/Melphalan (CEM) [nach Ladenstein et al.]

war im CEM-Arm deutlich höher als im BuMel-Arm (10% vs. 4%; $p=0,012$). Während unter Bu/Mel 3% der Patienten aufgrund akuter toxischer Wirkungen verstarben, waren es im

CEM-Arm 5%; der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Infektionen, Fieber, Stomatitis, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Transaminasenanstiege und renale Toxizitäten vom Grad 3/4 waren

unter CEM häufiger, Lebervenenverschlüsse traten unter Busulfan/Melphalan häufiger auf (Abb. 1).

Fazit

Anhand dieser Studienergebnisse konnte in der pädiatrischen Onkologie erstmalig gezeigt werden, dass die Auswahl des myeloablativen Therapieregimes tatsächlich eine Rolle spielt.

Da ein schlechtes Ansprechen auf die Induktionstherapie ein großes Problem im Hinblick auf ein kuratives Ziel bei diesen Kindern ist, sollte in weiteren Studien geprüft werden, welche Rolle die Wahl des Induktionstherapieregimes spielt.

Quelle

Ladenstein RL, et al. Busulfan-melphalan is the superior myeloablative therapy (MAT) for high risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 2011, Abstr. 2; *ASCO* 2011, Chicago, 3. bis 7. Juni 2011.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Conventus – Congressmanagement & Marketing, 07745 Jena. Außerdem liegt dieser Ausgabe der Katalog International Pharmaceutical and Medical Publication 2012 des Deutschen Apotheker Verlags bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
 Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
 Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; 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 Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs 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 Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Abirateronacetat (Zytiga, Janssen-Cilag): Der Hemmstoff der Androgen-Biosynthese soll in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt werden, nachdem die Erkrankung nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie progredient war. Die Zulassung wurde beschleunigt empfohlen, weil diese Patienten eine schlechte Prognose haben und Abirateron aufgrund seines neuen Wirkungsmechanismus eine neue therapeutische Alternative bietet.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungsempfehlung für Dexmedetomidin (Dexdor, Orion): Der selektive Alpha-2-Rezeptor-Agonist soll zur Sedierung erwachsener Patienten auf der Intensivstation eingesetzt werden. Bei Patienten, die keine tiefe Sedierung benötigen, erlaubt Dexmedetomidin mehr Flexibilität. Die Extubationszeit ist im Vergleich zur Standardbehandlung kürzer.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungsempfehlung für Dihydroartemisinin/Piperaquin (Eurartesim, Sigma-tau): Die Antimalaria-Kombination soll eingesetzt werden bei unkomplizierter Malariaerkrankung bedingt durch Plasmodium falciparum. Das Mittel kann bereits bei Kindern ab 6 Monaten mit mindestens 5 kg Körpergewicht eingesetzt werden. Die Kombination ist weltweit gegen Plasmodium falciparum wirksam.
Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungsempfehlung für Linagliptin (Trajenta, Boehringer Ingelheim): Das orale Antidiabetikum ist ein lang wirkender Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Hemmer und soll für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungsempfehlung für Midazolam (Buccolam, ViroPharma SPRL): Die bukkal zu applizierende Form des bekannten Benzodiazepins Midazolam kann eingesetzt werden zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Mo-

naten bis 18 Jahren mit prolongierten akuten Krämpfen.
Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungsempfehlung für Tafamidis (Vyndaquel, Pfizer): Die Substanz soll bei Transthyretin-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie als Orphan Drug eingesetzt werden. Die Zulassungsempfehlung wurde unter dem besonderen Umstand erteilt, dass sichere Belege zur Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz nicht vorliegen, was auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungsempfehlung für Telaprevir (Incivo, Janssen-Cilag): Das neue Virustatikum soll zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung eingesetzt werden. Es gehört zu einer neuen Gruppe von Virustatika, die direkt die Virusreplikation hemmen und zu einer Eradikation des Virus und damit auch zur Heilung der Erkrankung führen können. Eingesetzt wird es in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Die Zulassung wurde beschleunigt bearbeitet, weil etwa 70 % der HCV-Infektionen in den westlichen Ländern vom Genotyp 1 sind und es entsprechend wichtig ist, über eine wirksame Therapie zu verfügen.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungsempfehlung für neue Darreichungsform von Mercaptopurin (Mercaptopurine Nova Laboratories): Das bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie angewendete Arzneimittel liegt nun als oral anwendbare Suspension vor (bisher Tabletten), was Vorteile bei der Dosierung und Verabreichung insbesondere bei kleinen Kindern hat.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungserweiterung für Epoetin zeta (Retacrit, Hospira UK Ltd) *empfohlen*: Das Erythropoietin-Derivat soll nun auch zur Verringerung von allogenen Bluttransfusionen bei Erwachsenen ohne Eisenmangel vor großen orthopädischen Eingriffen eingesetzt werden. Bisher wird es bei Anämien verschiedenster Ursachen angewendet.
Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

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

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Zulassungserweiterung für Erlotinib (Tarceva, Roche) *empfohlen*: Der EGFR(Epidermal growth factor receptor)-Hemmer soll nun auch zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen eingesetzt werden. Bisher wurde Erlotinib bei NSCLC zur Erhaltung nach einer Platin-basierten First-Line-Chemotherapie oder als Second-Line-Therapie eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungserweiterung für Etanercept (Enbrel, Wyeth) *empfohlen*: Der Hemmstoff des Tumornekrosefaktors (TNF) soll nun auch bei Kindern mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab zwei Jahren (bisher ab vier Jahren) und bei Kindern mit Plaque-Psoriasis ab sechs Jahren (bisher acht Jahren) eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Zulassungserweiterung für Everolimus (Afinitor, Novartis) *empfohlen*: Das Immunsuppressivum soll nun auch zur

Behandlung von Patienten mit nicht resektablen oder metastasierten, gut bis mäßig gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit fortschreitender Erkrankung eingesetzt werden. Bisher wird es bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und – wesentlich niedriger dosiert (als Certican) – zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Bedingte Zulassungserweiterung für Everolimus (Votubia, Novartis) *empfohlen*: Der mTOR-Hemmer soll bei Kindern ab drei Jahren mit tuberöser Sklerose und subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA) eingesetzt werden. Die Zulassung ist bedingt erfolgt, da endgültige Ergebnisse einer Phase-III-Studie und Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie noch ausstehen. Sie sollen innerhalb eines Jahres beurteilt werden.

Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungserweiterung für humanes Immunglobulin (Kiovig, Baxter AG) *empfohlen*: Das Immunglobulin soll nun auch zur Behandlung der multifokalen motorischen Neuropathie eingesetzt werden. Es wird bereits bei diversen primären Immundefizienzkrankheiten angewendet.

Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungserweiterung für Panitumumab (Vectibix, Amgen) *empfohlen*: Nachdem im März 2011 zunächst eine negative Beurteilung für den Einsatz des EGFR-Hemmers in Kombination mit spezifischer Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom K-ras-Wildtyp erfolgt war, liegt nun die Zulassungsempfehlung vor. Der monoklonale Antikörper wurde bisher nur als Monotherapie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Zulassungserweiterung für Pneumokokken-Impfstoff (Synflorix, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.) *empfohlen*: Die Pneumokokkenpolysaccharid-Konjugatvakzine kann nun auch bei Kindern bis zu 5 Jahren eingesetzt werden. Bisher sollte die aktive Immunisierung bei Kindern zwischen einem halben und zwei Jahren erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Keine Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Duloxetine (z. B. Ariclaim, Cymbalta, Lilly): Der Antrag auf Zulassung des selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) bei mäßig schweren bis schweren Schmerzen bei Patienten, die nichtsteroidale Antirheumatika nicht regelmäßig einnehmen, wurde negativ bewertet. Bisher ist der SNRI bei Depressionen, generalisierten Angststörungen, diabetischer Neuropathie sowie bei Frauen mit Harninkontinenz zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Keine Empfehlung zur Zulassung als OTC-Arzneimittel für Sumatriptan (Sumatriptan Galpharm): Das Mittel zur Behandlung von Migräne soll weiterhin nicht als OTC-Arzneimittel eingesetzt werden. Grund ist die Befürchtung, dass die ausreichende medizinische Überwachung der Behandlung nicht gewährleistet und außerdem ein Missbrauch nicht ausgeschlossen werden kann.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Restriktion der Zulassung für Dexrazoxan (Cardioxane, Novartis): Eingesetzt wird die Substanz zur Vorbeugung einer Kardiotoxizität bei Therapie mit Anthracyclinen. Nun wird die Anwendung auf Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beschränkt, die eine kumulative Dosis von 300 mg/m² Doxorubicin oder 540 mg/m² Epirubicin erhalten haben. Speziell kontraindiziert ist die Substanz bei Kindern und Jugendlichen. Grund ist ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer akuten myeloischen Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms.

Mitteilung der EMA vom 24.06.2011

Sicherheitsbeurteilung des Grippeimpfstoffs Pandemrix (GlaxoSmithKline) wegen **Narkolepsierisiko**: Bei Kindern und Jugendlichen wurde nach Impfungen mit Pandemrix eine erhöhte Rate an Narkolepsien festgestellt. Nun gibt das CHMP abschließend die Empfehlung, Personen unter 20 Jahren nur mit Pandemrix zu impfen, wenn der empfohlene saisonale trivalente Grippeimpfstoff nicht verfügbar und eine Immunisierung gegen H1N1 erforderlich ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Gesamtheit wird weiterhin positiv beurteilt.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011

Sicherheitsbeurteilung von Pioglitazon (Actos, Takeda) wegen Blasenkrebsrisiko: Nachdem eine erhöhte Inzidenz von Blasenkrebs unter Anwendung von Pioglitazon in einer französischen Kohortenstudie gesehen wurde, empfiehlt das BfArM, keine neuen Patienten mehr mit Pioglitazon zu behandeln. Das CHMP empfiehlt Ärzten als risikominimierende Maßnahme, Patienten nur dann mit Pioglitazon zu behandeln, wenn sie nachweislich von der Therapie profitieren. Dies ist drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn und dann in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Bei der Entscheidung für die Therapie soll das Risikoprofil der Patienten im Hinblick auf das Auftreten von Blasenkrebs berücksichtigt werden.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011, Mitteilung des BfArM vom 22.07.2011

Sicherheitsbeurteilung von Vareniclin (Champix, Pfizer) wegen kardiovaskulären Risikos: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Raucherentwöhnungsmittels wird weiterhin positiv beurteilt. In einer Metaanalyse war ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung gesehen worden; die Sterblichkeit war nicht erhöht. Das CHMP sieht einige limitierende Faktoren der Metaanalyse und kommt zu dem Schluss, dass der Nutzen durch den Rauchstopp die Risiken überwiegt. Die FDA hat aktuell veranlasst, dass Fach-/Gebrauchsinformation mit Warnhinweisen und Informationen zu anderen Möglichkeiten der Raucherentwöhnung ergänzt werden müssen.

Mitteilung der EMA vom 22.07.2011, Mitteilung der EMA vom 23.07.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von Indacaterol (Arcapta Neohaler, Novartis): Das lang wirksame Beta-Sympathomimetikum wurde für erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur einmal täglichen Anwendung zugelassen. In der EU ist Indacaterol bereits seit Dezember 2009 als Onbrez Breezhaler zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 01.07.2011

Zulassung von Rivaroxaban (Xarelto, Johnson & Johnson): Der direkte Fak-

tor-Xa-Hemmer Rivaroxaban wurde zur Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei erwachsenen Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Rivaroxaban wird einmal täglich oral angewendet. In der EU wurde Rivaroxaban für diese Indikation im Oktober 2008 die Zulassung erteilt.

Mitteilung der FDA vom 01.07.2011

Zulassung von **Ticagrelor** (Brilinta, Astra Zeneca): Der Blutgerinnungshemmer soll zur Reduktion von Myokardinfarkten und kardialen Todesfällen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingesetzt werden. In der EU wurde Ticagrelor im Dezember 2010 als Brilique zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 01.07.2011

Sicherheitshinweis zu Linezolid (Zyvox, in Deutschland Zyvoxid): Bei Patienten, die neben dem Antibiotikum Linezolid Antipsychotika einnehmen, die über das Serotonin-System im Gehirn wirken, kann es zu zentralnervösen Nebenwirkungen im Sinne eines Serotonin-Syndroms kommen. Daher soll Linezolid nicht bei Patienten angewendet werden, die serotonerge Psychopharmaka einnehmen, es sei denn, es handelt sich um lebensbedrohliche Situationen mit Infektionen von Vancomycin-resistenten Enterococcus faecium (VRE) oder Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA).

Mitteilung der FDA vom 26.07.2011

Sicherheitshinweis zu Methylenblau: Bei gleichzeitiger Anwendung von Methylenblau, das zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt wird, und serotonergen Antipsychotika kann es zu zentralnervösen Nebenwirkungen im Sinne eines Serotonin-Syndroms kommen. Daher soll Methylenblau nicht bei Patienten angewendet werden, die serotonerge Psychopharmaka einnehmen, es sei denn, es handelt sich um lebensbedrohliche Situationen wie Methämoglobinämie, Ifosamid-induzierte Enzephalopathie oder eine Zyanid-Vergiftung.

Mitteilung der FDA vom 26.07.2011

Sicherheitshinweis zu Valproinsäure in der Schwangerschaft: Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft Valproinsäure eingenommen

haben, erreichen in späteren kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse als Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft andere Antiepileptika eingenommen haben. So das Ergebnis aktueller epidemiologischer Studien in den USA. Wenn möglich, sollte eine alternative Antiepileptika-Therapie erwogen werden.

Mitteilung der FDA vom 30.06.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Bisphosphonaten: Ein Zusammenhang zwischen atypischen Femurfrakturen und der Gabe von Bisphosphonaten wurde aktuell umfassend von der EMA bewertet. Demnach sind atypische Femurfrakturen seltene Ereignisse, die insbesondere bei langjähriger Anwendung von Bisphosphonaten auftreten können, wobei von einem Kluseneffekt auszugehen ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bisphosphonaten wird in allen zugelassenen Indikationen weiterhin als günstig eingestuft. Die Zahl der durch eine üblicherweise 3- bis 5-jährige Bisphosphonat-Therapie verhinderten osteoporotischen Frakturen ist wesentlich größer als die Zahl der durch eine langjährige (meist >5-jährige) Bisphosphonat-Therapie verursachten atypischen Frakturen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 158 vom 16.06.2011

Sicherheitshinweis zu Dronedaron (Multaq, Sanofi-Aventis): Dronedaron ist seit November 2009 in der EU zugelassen für erwachsene, klinisch stabile Patienten mit *nicht*permanentem Vorhofflimmern, um ein Wiederauftreten des Vorhofflimmerns zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Nun wurde die PALLAS-Studie aufgrund schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse unter Dronedaron abgebrochen. In der Studie sollte der Einfluss von Dronedaron zusätzlich zur Standardtherapie auf die Rate an kardiovaskulären Ereignissen oder Todesfällen bei Patienten über 65 Jahre mit *permanentem* Vorhofflimmern gegenüber Placebo untersucht werden. Dronedaron sollte nur in den zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, nicht bei *permanentem* Vorhofflimmern. Da es weniger wirksam ist als Amioda-

ron, kommt es aus Sicht der AkdÄ vor allem bei Unverträglichkeit von Amiodaron in Betracht.

Bereits im Januar 2011 wurde vom CHMP ein Verfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aufgrund von Berichten über schwere Leberschädigungen eingeleitet. Die Daten der abgebrochenen PALLAS-Studie werden derzeit in die Bewertung einbezogen, Empfehlungen werden im September erwartet.

Die verschreibenden Ärzte werden aufgefordert, die Patienten mit einer Dronedaron-Behandlung regelmäßig zu überwachen, um sicherzustellen, dass sie nur innerhalb der zugelassenen Indikation behandelt werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 159 vom 18.07.2011 und Nr. 162 vom 29.07.2011, Mitteilung der EMA vom 22.07.2011, Mitteilung des BfArM vom 22.07.2011

Sicherheitshinweis zu Pelargonien-Wurzel-Extrakt (Umckaloabo, Spitzner Arzneimittel): Im Zusammenhang mit der Einnahme des nicht rezeptpflichtigen pflanzlichen Arzneimittels zur Behandlung der akuten Bronchitis wurde der Fall eines 40-jährigen Mannes berichtet, der ohne bekannte Vorerkrankungen und ohne Dauermedikation wegen eines grippalen Infekts mit Husten für eine kurze Zeit Umckaloabo einnahm. Etwa 2 Wochen später traten dumpfe Oberbauchschmerzen und Ikterus auf. Leberenzyme und Bilirubin waren deutlich erhöht, serologische Hinweise auf eine virale oder Autoimmunhepatitis gab es nicht. Im deutschen Spontanmeldesystem sind 19 Berichte zu unerwünschten Wirkungen an der Leber erfasst. Neben Meldungen über Transaminasenerhöhungen werden insgesamt 10 Fälle von Hepatitiden berichtet. In einigen der gemeldeten Fälle kann von einem „wahrscheinlichen Kausalzusammenhang“ mit Umckaloabo ausgegangen werden. Aus Sicht der AkdÄ kann Umckaloabo außer für Transaminasenerhöhungen sehr selten auch für eine Hepatitis ursächlich sein. Patienten sollten beim Kauf auf potenziell bedrohliche unerwünschte Wirkungen hingewiesen und nach Kontraindikationen befragt werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 161 vom 29.07.2011

Bettina Christine Martini,
Legau