

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

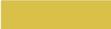
Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
K. Kochsiek
F. Lammert
E. Mutschler
C. Unger

 Therapie des Status epilepticus



 Therapiestrategien urogenitaler Infektionen bei
nierentransplantierten Patienten

 Pharmakotherapie bipolarer Störungen

 Pertuzumab bei metastasiertem HER2-positivem
Mammakarzinom

 SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin

 Notizen

3

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 3
März 2013

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Übersichten

Susanne Knake, Adam Strzelczyk und Felix Rosenow, Marburg

Therapie des Status epilepticus 35

Zertifizierte Fortbildung



Undine Ott, Jena, und Reinhard Fünfstück, Weimar

**Therapiestrategien urogenitaler Infektionen
nierentransplanterter Patienten** 41

Consensus

Tom Bschor, Berlin, et al.

**S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie
bipolarer Störungen – Pharmakotherapie** 46

Klinische Studie

Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom:

Vorteile durch zusätzliche Gabe von Pertuzumab 52

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 54

Colitis ulcerosa: Behandlungserfolge mit dem Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib

Therapiehinweise 55

Antikörpertherapie: Ustekinumab wirkt bei refraktärem Morbus Crohn – Multiple Sklerose: Behandlungserfolge mit Alemtuzumab – Rheumatoide Arthritis: Kein generell erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika – Neue Wirkstoffklasse SGLT-2-Inhibitoren: Dapagliflozin zur Therapie des Typ-2-Diabetes

Kongresse, Symposien, Konferenzen 61

Diabetes mellitus Typ 2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmung mit Empagliflozin – Diastolische Herzinsuffizienz: Neue Substanz mit dualem Wirkprinzip verspricht günstige Wirkung – Helicobacter pylori: Vierfachtherapie überwindet Resistenzen – Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Mukosaheilung ist ein Behandlungsziel – Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Neuer Therapiealgorithmus mit Bevacizumab – Renale Angiomyolipome bei TSC: Neue Indikation für Everolimus – Idiopathische Lungenfibrose: Nintedanib verlangsamt die Progression

Notizen 69

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 51

Therapie des Status epilepticus

Susanne Knake, Adam Strzelczyk und Felix Rosenow, Marburg

Status epilepticus (SE) ist einer der häufigsten Notfälle in der Neurologie, der mit erheblicher Mortalität und Morbidität assoziiert ist. Die Inzidenz des Status epilepticus nimmt im Alter zu, sodass mit dem Altern der Bevölkerung mit einer zunehmenden Inzidenz des Status epilepticus zu rechnen ist. Eine Minimalschätzung für Deutschland geht von mindestens 16 000 Fällen von Status epilepticus pro Jahr aus [14]. In einer populationsbasierten Studie zu Kosten der Epilepsie im Landkreis Marburg-Biedenkopf verursachten Patienten mit einem Status epilepticus rund ein Viertel (24,4%) der gesamten Kosten für Krankenhausbehandlungen [28]. Deutschlandweit entstehen somit jährliche Kosten von über 80 Mio. Euro für die stationäre Behandlung des Status epilepticus. Momentan steht eine große Zahl von antikonvulsiven Substanzen zur Therapie der verschiedenen Statusformen zur Verfügung, die in sehr unterschiedlichen Therapieregimen eingesetzt werden. Das vorliegende Manuskript diskutiert die aktuelle Therapie des generalisiert tonisch-klonischen Status epilepticus auf der Basis der aktualisierten und konsensbasierten S2k-Leitlinie, die eine Fortentwicklung der entsprechenden Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2008 darstellt [23].

Arzneimitteltherapie 2013;31:35–8.

Definition

Anfälle, die länger als fünf Minuten dauern, oder eine Reihe von einzelnen epileptischen Anfällen, zwischen denen keine vollständige Restitution zum vorbestehenden neurologischen Befund erfolgt, werden als *Status epilepticus* definiert und sollten schnellstmöglich in ausreichend hoher Dosis therapiert werden. Die Dringlichkeit der Therapie hängt dabei von der Statusform ab und ist beim Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle am höchsten. Klinisch werden *drei Phasen* des generalisiert tonisch-klonischen Status epilepticus (GTKSE) unterschieden, die eng mit den in der Folge beschriebenen Behandlungsstufen assoziiert sind:

1. *Initialphase eines Status epilepticus*: Ein 5 bis 10 Minuten andauernder Anfall oder kontinuierliche Anfallsaktivität. Es besteht noch eine relevante Wahrscheinlichkeit des spontanen Sistierens. Die Initialtherapie erfolgt mit einem Benzodiazepin (z. B. Lorazepam i. v.).
2. Der *etablierte Status epilepticus*: Für mindestens 10 bis 30 (maximal 60) Minuten andauernder Anfall/epileptische Aktivität im EEG oder Serie von Anfällen, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Auf die Initialtherapie folgt die Gabe eines i. v. Antikonvulsivums (Phenytoin/Fosphenytoin, Valproinsäure, Levetiracetam oder Phenobarbital).
3. *Refraktärer Status epilepticus*: Nach Versagen der ersten und zweiten Therapie fortbestehender Status, 30 bis 60 Minuten nach Anfallsbeginn, bei dem eine Eskalation der Therapie wichtig ist. Beim GTKSE sollte zu diesem Zeitpunkt eine Intubationsnarkose erfolgen.

Erstmaßnahmen

Die Behandlung eines Status epilepticus sollte wenn möglich auf einer neurologischen Intensivstation erfolgen. Eine *möglichst frühe* und *ausreichend hoch dosierte* Behandlung des Status epilepticus ist wichtig und hat entscheidenden Einfluss auf die Prognose [12, 16]. Neben der sofortigen Therapie und den üblichen Notfallmaßnahmen (Legen mindestens eines großlumigen Zugangs, EKG, Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Stoffwechselentgleisungen/Entzündungen [Elektrolyte, Leberwerte, Nierenwerte, Blutbild und CRP, toxikologisches Screening], Sauerstoffgabe per Nasenbrille) sollten initial differenzialdiagnostische Überlegungen erfolgen, um eine ursachenspezifische Therapie nicht zu verzögern (z. B. Meningitis/Enzephalitis, intrazerebrale Blutung, [zu] niedriger Spiegel einer antikonvulsiven Medikation, gegebenenfalls nichtepileptischer psychogener Status?).

Initialphase der Behandlung

Sowohl klinisch [1, 16] als auch tierexperimentell [12] ist gesichert, dass eine möglichst frühe Behandlung des Status epilepticus entscheidend ist; im Status epilepticus kommt es zu einem progredienten Rückgang der GABAergen Inhibition (GABA: Gamma-Aminobuttersäure), was das thera-

Prof. Dr. Susanne Knake, Dr. Adam Strzelczyk, Prof. Dr. Felix Rosenow, Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstraße, 35033 Marburg, E-Mail: knake@med.uni-marburg.de

apeutische Ansprechen der meisten Antikonvulsiva im Verlauf erschwert [5]. Deshalb sollte so früh wie möglich, am besten schon vor Erreichen der Klinik, therapiert werden: In der Initialphase sind *Benzodiazepine* das Mittel der Wahl. Klinisch ist insbesondere *Lorazepam* (Tab. 1) aufgrund der längeren intrazerebralen Halbwertszeit und des damit geringeren Risikos des Auftretens erneuter Anfälle geeignet und auch evidenzbasierte Initialtherapie, sowohl durch Rettungsassistenten oder Notärzte (bis 4 mg; [1, 22]) als auch stationär unter Beatmungsmöglichkeit (bis 0,1 mg/kg). Alternativ wird häufig *Clonazepam* gegeben, das mit einer lang anhaltenden Wirksamkeit ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie *Lorazepam* aufweist [7] und langsam als Bolus (0,015 mg/kg Körpergewicht [KG]) intravenös appliziert werden sollte.

Alternativ können andere Benzodiazepine gegeben werden, mit denen der Behandelnde Erfahrung hat. Hier sollte wegen der kürzeren intrazerebralen Halbwertszeit und der Möglichkeit des erneuten Auftretens von Anfällen dann parallel bereits eine Schnellaufsättigung mit einem Antikonvulsivum erfolgen.

Eine aktuelle Studie in der Prähospitalphase zu mittels Applikator gegebenem *i. m. Midazolam* (10 mg) kam zu dem Ergebnis, dass diese Therapieform bezüglich der Rate der bei Aufnahme im Krankenhaus kontrollierten GTKSE einer *i. v. Lorazepam*-Gabe überlegen war. Dies war vor allem durch die kürzere Dauer bis zur Applikation der Therapie bedingt. Die Dauer von Applikation bis zur Durchbrechung des Status epilepticus war im *i. v. Lorazepam*-Arm hingegen kürzer [26, 27]. Unklar bleibt ob sich die Ergebnisse auf eine *i. m. Gabe* von *Midazolam* ohne Applikator übertragen lassen.

Als Initialtherapie durch Pflegende und Angehörige kommt eine *bukkale* oder *intranasale Gabe* von *Midazolam* infrage. Diese Verabreichungsformen sind vor allem bei Kindern und Jugendlichen gut untersucht. Bukkal applizierbares *Midazolam* ist verfügbar (*Buccolam®*), für die intranasale Gabe kann die *i. v. Lösung* mittels Zerstäuberaufsatz verwandt werden.

In mehreren Studien konnte eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der intranasalen oder bukkalen Applikation von *Midazolam* (0,2 mg/kg KG) oder *Lorazepam* (0,05 mg/kg KG bis maximal 4 mg) im Vergleich zu der *i. v. oder rektalen Gabe* gezeigt werden [2–4, 6, 8, 9, 15, 17–19, 23, 24].

Empfohlen wird daher beim Erwachsenen zur Initialtherapie durch Laienhelfer die intranasale oder bukkale Gabe von *Midazolam* (5–10 mg, gegebenenfalls wiederholen, max. etwa 20 mg), die intramuskuläre Applikation von *Midazolam* (10 mg *i. m.*) oder die rektale Applikation von *Diazepam* (10–20 mg rektal, gegebenenfalls wiederholen, max. etwa 30 mg). Alternativ ist die Gabe von *Lorazepam* 2 bis 4 mg möglich (gegebenenfalls wiederholen, max. etwa 4 mg) [23].

1. Stufe: Initialtherapie in der Klinik

Auch in der Klinik sollte die initiale Behandlung des Status epilepticus stets mit Benzodiazepinen erfolgen. Mittel der ersten Wahl ist hier *Lorazepam*, das in einer Gesamtdosis bis maximal 0,1 mg/kg KG gegeben werden sollte (initial

Tab. 1. Zur Therapie des Status epilepticus (SE) eingesetzte Arzneistoffe (in der Reihenfolge der Nennung im Text)

Arzneistoff/-gruppe	Dosierung
Benzodiazepine	
Lorazepam	Initial 0,05 mg/kg KG <i>i. v.</i> (2 mg/min), bei Persistenz nach 5 min einmal wiederholen (max. 0,1 mg/kg KG)
Clonazepam	0,015 mg/kg KG langsam <i>i. v.</i> ; ggf. wiederholen (max. 3 mg)
Midazolam	10 mg <i>i. m.</i> Im refraktären SE 0,2 mg/kg KG als Bolus, Erhaltungsdosis 0,1–0,5 mg/kg KG/h für 24 h 5–10 mg bukkal; ggf. einmal wiederholen
Diazepam	10–20 mg rektal; ggf. wiederholen (max. 30 mg)
Weitere Antikonvulsiva	
Phenytoin	20 mg/kg KG <i>i. v.</i> (max. 50 mg/min; max. 30 mg/kg KG)
Valproinsäure	20–30 mg/kg KG (max. 10 mg/kg KG/min); ggf. wiederholen (dann max. 10 mg/kg KG)
Levetiracetam	20 mg/kg KG <i>i. v.</i> (max. 500 mg/min); ggf. wiederholen (max. 60 mg/kg KG)
Phenobarbital	20 mg/kg KG <i>i. v.</i> (max. 100 mg/min)
Lacosamid	5 mg/kg KG <i>i. v.</i>
Anästhetika	
Propofol	2 mg/kg KG <i>i. v.</i> , Erhaltungsdosis 4–10 mg/kg KG/h für 24 h
Thiopental	5 mg/kg KG als Bolus, Erhaltungsdosis 3–7 mg/kg KG/h für 24 h

KG: Körpergewicht;

* nicht explizit für die Behandlung des Status epilepticus zugelassen

Lorazepam 0,05 mg/kg *i. v.* mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg/min, bei Persistenz des Status epilepticus gegebenenfalls nach 5 Minuten einmalig wiederholen). *Lorazepam* sollte laut Packungsbeilage verdünnt appliziert und gekühlt gelagert werden, wobei Letzteres im Noteinsatz und Rettungswagen häufig ein Problem darstellt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass *Lorazepam* bei bis zu 30 °C bis zu 60 Tage ohne wesentlichen Wirkungsverlust auch ungekühlt haltbar ist [10], sodass die Ampullen dann, wenn keine Kühlung vorhanden ist, alle zwei Monate ausgetauscht werden sollten [23].

Alternativ kommen, falls *Lorazepam* nicht vorhanden ist, auch *Clonazepam* (0,015 mg/kg *i. v.*, Infusionsgeschwindigkeit 0,5 mg/min, gegebenenfalls nach 5 Minuten wiederholen, max. Dosis etwa 3 mg) und *Diazepam* (0,15 mg/kg *i. v.* mit 5 mg/min, gegebenenfalls nach 5 Minuten wiederholen, max. etwa 30 mg) in Betracht.

Bei einer Vorbehandlung außerhalb der Klinik sollten die bereits gegebenen Gesamtdosen von Benzodiazepinen in Betracht gezogen werden.

2. Therapiestufe

Bei Fortbestehen des Status epilepticus ebenso wie nach Durchbrechen mit Benzodiazepinen zur Prophylaxe von erneut auftretenden Anfällen sollte eine *Schnellaufsättigung mit Antikonvulsiva* erfolgen. Hier stehen laut der aktuellen Empfehlung der Leitlinie der DGN *Phenytoin* und als Alter-

nativen Valproinsäure, Levetiracetam oder Phenobarbital zur Verfügung [23]:

- **Phenytoin:** Phenytoin-Infusionskonzentrat mit 20 mg/kg KG i.v. (max. 50 mg/min, Dosis maximal 30 mg/kg KG) durch einen sicher intravenös liegenden großlumigen Zugang. Für die Weiterbehandlung sollte ein Phenytoin-Spiegel von 20 bis 25 µg/ml angestrebt werden. Nachteil ist, dass eine relativ langsame Infusionsgeschwindigkeit eingehalten werden muss, die aufgrund des proarrhythmogenen Effekts nicht überschritten werden sollte. Weiterhin ist Phenytoin, wie auch Thiopental, gewebstoxisch, der i.v. Zugang muss daher großlumig und sicher liegend sein, um Gewebnekrosen nach Paravasat zu vermeiden.

Als Alternativen, zum Beispiel bei Kontraindikationen gegen Phenytoin, kommen folgende Antikonvulsiva in Betracht [23]:

- **Valproinsäure** 20 bis 30 mg/kg KG mit maximal 10 mg/kg KG/min, gegebenenfalls nach 10 Minuten wiederholen, dann maximal 10 mg/kg KG; Kontraindikation ist eine bekannte Mitochondriopathie. Für die Weiterbehandlung sollte ein Valproat-Spiegel von 100 bis 120 µg/ml angestrebt werden.
- **Levetiracetam** 30 mg/kg KG i.v., maximal 500 mg/min, gegebenenfalls nach 10 Minuten wiederholen (max. 60 mg/kg KG). Welche Levetiracetam-Plasmakonzentration für die Weiterbehandlung anzustreben ist, ist derzeit unklar. Cave: Dosisanpassung bezüglich der weiteren Therapie bei Niereninsuffizienz
- **Phenobarbital** 20 mg/kg KG i.v. (max. 100 mg/min, höhere Gesamtdosen sind unter Intensivmonitoring, nach Intubation und unter Beatmungsbereitschaft möglich. Cave: Interaktionsrisiken und mögliche Intoxikation bei zusätzlicher Verwendung von Valproinsäure). Für die Weiterbehandlung sollte eine Phenobarbital-Plasmakonzentration von 30 bis 50 µg/ml angestrebt werden.

Die Auswahl sollte hier auch auf der persönlichen Erfahrung des Behandelnden mit den entsprechenden Medikamenten basieren.

Lacosamid

Über den Einsatz von *Lacosamid* (LCM), eines der neuen, intravenös applizierbaren Antikonvulsiva, liegen bisher nur kleinere Fallstudien und einzelne Fallberichte vor, die den Einsatz als Mittel der dritten oder weiteren Wahl darstellen. Die bisher am häufigsten verwendete Dosierung war 5 mg/kg KG über ≥15 Minuten appliziert [11, 13, 29]. Lacosamid ist (wie auch Levetiracetam) nicht zur Therapie des Status epilepticus zugelassen. Wegen der beschriebenen Verlängerung des PQ-Intervalls sollte es bei Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades nicht und bei herzkranken Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden [23]. Cave: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

3. Stufe der Therapie, refraktärer Status epilepticus (ab 30 bis 60 Minuten)

Sollte der Status epilepticus nach Gabe des Benzodiazepins und des ersten i.v. Antikonvulsivums auch 30 bis 60 Minuten nach Therapiebeginn weiter fortbestehen (klinisch als

auch bei sogenannten „subtle status“ nur im EEG), gilt er als *refraktär*. Beim GTKSE sollte dann möglichst rasch eine *Allgemeinanästhesie* eingesetzt werden, um akute systemische und chronisch neuronale Schädigung zu vermeiden. Das Evidenzniveau dieser Behandlungsstufe ist niedrig, folgende Therapeutika kommen in der Regel, abhängig von Erfahrung des Behandlers, zum Einsatz [23]:

- **Midazolam** 0,2 mg/kg KG i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Ziel: Anfallskontrolle, etwa 0,1 bis 0,5 mg/kg KG/h) für 24 Stunden [30]
- **Propofol** 2 mg/kg KG i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Burst-Suppression-Muster, etwa 4 bis 10 mg/kg KG/h) für 24 Stunden [21]. Cave Propofol-Infusions-Syndrom.
- **Thiopental** 5 mg/kg KG als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Ziel: Burst-Suppression-Muster, etwa 3 bis 7 mg/kg KG/h) für 24 Stunden [20]. Wegen der negativ inotropen Wirkung von Thiopental ist häufig die zeitgleiche Gabe positiv inotroper Substanzen (z. B. Arterenol-Perfusor [Norepinephrin]) erforderlich.

Sollte auch durch diese Therapieansätze der Status epilepticus nicht dauerhaft zu unterbrechen sein, so spricht man von einem *super-refraktären Status epilepticus* [25]. Evidenzbasierte Empfehlungen liegen nicht vor. Aus kleinen Fallserien und Fallberichten gibt es unter anderem Erfahrungen zum Einsatz von Ketamin, Inhalationsanästhetika, Lidocain oder Magnesium oder ketogener Diät als weitere Behandlungsoptionen [25].

Zusammenfassend ist neben den nicht beeinflussbaren Größen wie Ätiologie, Grunderkrankung und Alter des Patienten das schnelle Einleiten einer ausreichend hoch dosierten Behandlung und die Therapie auf einer neurologischen Intensivstation für den Therapieerfolg entscheidend. Daher ist das Etablieren eines Behandlungspfads vor Ort wichtig, um gegebenenfalls schnell eine entsprechende Behandlungsempfehlung umsetzen zu können.

Interessenskonflikt

S. Knake erhielt Reisekosten und Vortragshonorare von Desitin und UCB. A. Strzelczyk erhielt Reisekosten und Vortragshonorare von Desitin, Eisai, Pfizer und UCB Pharma. F. Rosenow hat innerhalb der letzten fünf Jahre Honorare als Berater von den Firmen GSK, Eisai, UCB, Pfizer erhalten. Er hat außerdem Honorare als Vortragender von den Firmen UCB, GSK, Eisai, Desitin, Medtronic und Pfizer erhalten. Darüber hinaus hat er Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen von Nihon-Kohden, UCB, Medtronic, Cyberonics, Cerbomed erhalten.

Therapy of status epilepticus

Status epilepticus is one of the major neurological emergency situations requiring immediate medical treatment. Rapid and sufficient treatment is essential to optimize outcome and to reduce mortality. Here, we give an overview about the recent recommendations for the treatment of SE in the prehospital and hospital setting.

Literatur

1. Allredge BK, Gelb AM, Marshal Isaacs S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
2. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD001905.
3. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study. *Epilepsia* 2011;52:788–93.

4. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:434–8.
5. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246–56.
6. Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. *Neurology* 1987;37:190–5.
7. Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* 2003;49:173–7.
8. de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010;51:478–82.
9. Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123–6.
10. Gottwald MD, Akers LC, Liu PK, et al. Prehospital stability of diazepam and lorazepam. *Am J Emerg Med* 1999;17:333–7.
11. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 2011;52:148–52.
12. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532–40.
13. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;123:137–41.
14. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al.; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42:714–8.
15. Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Br Med J* 2000;321:83–8.
16. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483–8.
17. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004;5:253–5.
18. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205–10.
19. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010;7:575–82.
20. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002;59:1249–51.
21. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, et al. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006;32:1075–79.
22. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD 003723.
23. Rosenow F, Besser R, Hamer HM, et al. Leitlinie Status epilepticus im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2012: 48–57.
24. Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:623–6.
25. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802–18.
26. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591–600.
27. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al. RAMPART (Rapid anti-convulsant medication prior to arrival trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011;52:45–7.
28. Strzelczyk A, Nickolay T, Bauer S, Haag A, et al. Evaluation of health-care utilization among adult patients with epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 2012;23:451–7.
29. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011;52(Suppl 8):35–8.
30. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, et al. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002;23:177–82.

Therapie des Status epilepticus (SE)

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zum SE ist falsch?

- a. Klinisch werden drei Phasen des generalisiert tonisch-klonischen Status epilepticus unterschieden
- b. Die Dringlichkeit der Therapie ist bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen am höchsten
- c. Der SE tritt ausschließlich durch eine gestörte Erregungsleitung in der Medulla oblongata auf
- d. Der SE liegt bei Anfällen mit einer Dauer > 5 min oder einer Folge von Anfällen vor, zwischen denen keine Restitution erfolgt

2. Welche Aussage zur Epidemiologie des SE ist falsch?

- a. Selten mit Mortalität assoziiert
- b. > 16 000 Fälle im Jahr in Deutschland
- c. In Deutschland Kosten von über 80 Mio. Euro/Jahr für stationäre Behandlung
- d. Der Status epilepticus verursacht etwa ein Viertel der stationären Behandlungskosten der Epilepsie

3. Die initiale Behandlung des SE sollte erfolgen mit

- a. Benzodiazepinen
- b. Phenytoin
- c. Valproinsäure
- d. Propofol

4. Welche Aussage zur Initialphase der Behandlung trifft zu?

- a. Die Behandlung in einer Klinik ist in der Regel nicht notwendig
- b. Es kommt zu einem progredienten Rückgang der GABAergen Inhibition
- c. Es besteht nicht mehr die Möglichkeit eines spontanen Sistierens
- d. Differentialdiagnostische Überlegungen sollten auf die Zeit nach Durchbrechen des SE verschoben werden.

5. Welche Aussage zu Midazolam trifft nicht zu?

- a. Eine intramuskuläre Gabe von Midazolam in der Initialphase ist nicht geeignet zur Therapie des SE
- b. Als Initialtherapie durch Pflegende und Angehörige kommt eine bukkale Gabe von Midazolam infrage
- c. Als Initialtherapie durch Pflegende und Angehörige kommt eine intranasale Gabe von Midazolam infrage
- d. Midazolam ist i. v. als Bolus beim refraktären SE anwendbar

6. Welche Aussage zur 2. Therapiestufe des Status epilepticus trifft nicht zu?

- a. Bei Fortbestehen des SE sollte eine Therapie mit Phenytoin erfolgen
- b. Nach Durchbrechen des SE sollte eine Therapie mit Phenytoin erfolgen

- c. Die Sättigung mit Antikonvulsiva sollte langsam erfolgen
- d. Valproinsäure/Levetiracetam/Phenobarbital kommen zum Beispiel bei Kontraindikationen von Phenytoin zum Einsatz

7. Welche Aussage zu Phenytoin trifft nicht zu?

- a. Es zeigt einen proarrhythmogenen Effekt
- b. Durch zusätzliche Gabe nach Benzodiazepinen kann es deren Wirkung schwächen und führt somit in der Regel zu weiteren Anfällen
- c. Es muss relativ langsam infundiert werden
- d. Nach Paravasat kann es zu Gewebnekrosen kommen

8. Welche Aussage zu Lacosamid trifft nicht zu?

- a. Es ist intravenös applizierbar
- b. Es ist zur Therapie des SE zugelassen
- c. Ein Einsatz bei Patienten mit Herzerkrankungen sollte nur mit Vorsicht erfolgen
- d. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz muss beachtet werden

9. Welche Aussage zum refraktären SE ist korrekt?

- a. Der SE gilt bei Fortbestehen trotz entsprechender Behandlung nach 30 bis 60 min als refraktär
- b. Eine Allgemeinanästhesie sollte in diesem Zustand vermieden werden
- c. Es sind keine chronischen neurologischen Schädigungen zu erwarten, solange eine konsequente Muskelrelaxation durchgeführt wird
- d. Das Evidenzniveau der Therapie des refraktären SE ist hoch

10. Welches Medikament wird in der Regel nicht zur Therapie des refraktären Status epilepticus angewendet?

- a. Midazolam
- b. Propofol
- c. Thiopental
- d. GABA-Infusionslösung

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie des Status epilepticus

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 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) 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 Abonnen^tnummer*

Straße

PLZ/Ort

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. März 2013 bis
15. April 2013)
AMT-Redaktion, Stuttgart



Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. April 2013** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Therapiestrategien urogenitaler Infektionen nierentransplanterter Patienten

Undine Ott, Jena, und Reinhard Fünfstück, Weimar

Asymptomatische Bakteriurie und Harnwegsinfektionen sind die häufigsten infektiösen Komplikationen nach Nierentransplantation. Besonders problematisch sind Infektionen innerhalb des ersten halben Jahres nach Transplantation. Prädisponierende Faktoren sind neben der immunsuppressiven Therapie auch die fortbestehende chronische Niereninsuffizienz, eine instabile Stoffwechseleinstellung bei Posttransplantationsdiabetes sowie Harnabflussstörungen. Unkomplizierte Infektionen können rasch in eine Transplantatpyelonephritis oder Urosepsis übergehen, die die Transplantatfunktion nachhaltig beeinträchtigen können. Durch die Zunahme multiresistenter Erreger haben Diagnostik und Therapie von Infektionen eine hohe Bedeutung um schwere Verläufe zu vermeiden.

Arzneimitteltherapie 2013;31:41–5.

Harnwegsinfektionen (HWI) sind die häufigsten Infektionserkrankungen nach einer Nierentransplantation. Auch nach Transplantation anderer solider Organe treten Harnwegsinfektionen besonders in den ersten Monaten gehäuft auf. Nach Nierentransplantation besteht in den ersten 6 Monaten ein besonders hohes Risiko. Prädisponierende Faktoren sind neben dem weiblichen Geschlecht, Alter und einer diabetischen Stoffwechsellaage auch die immunsuppressive Therapie, Harnabflussstörungen oder liegende Harnableitungen sowie bei nierentransplantierten Patienten zusätzlich die verzögerte Transplantatfunktionsaufnahme mit der Notwendigkeit der postoperativen Dialyse. Oft handelt es sich um rezidivierende Infektionen. Der häufigste Erreger ist *Escherichia coli* (*E. coli*) mit fast 60%. Eine Erhebung spanischer Registerdaten von 2003 bis 2005 zeigte einen Anteil von 25% ESBL(Extended Spectrum beta-Lactamase)-produzierenden Erregern [28].

Nach Nierentransplantation können asymptomatische Bakteriurien, akute unkomplizierte Infektionen (akute Zystitis), komplizierte Harnwegsinfektionen (Transplantatpyelonephritis) mit und ohne Bakteriämie bzw. Urosepsis auftreten. Eine Infektion wird als kompliziert bezeichnet, wenn im Harntrakt funktionelle oder anatomische Anomalien vorliegen. Nach Nierentransplantation handelt es sich bei rezidivierenden Verläufen meist um komplizierte Harnwegsinfektionen. Der Krankheitsverlauf kann durch eine eingeschränkte Nierenfunktion, einen Diabetes mellitus oder durch die immunsuppressive Behandlung nach Nierentransplantation beeinflusst werden.

Epidemiologie

Die Prävalenz der asymptomatische Bakteriurie variiert stark in der Bevölkerung und ist abhängig von Alter, Ge-

schlecht und Anomalien der Harnwege. Eine asymptomatische Bakteriurie liegt bei 1% der Mädchen im Schulalter und bei über 20% der Frauen über 80 Jahre vor. Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter auch bei Männern: 6% der 60-jährigen und 15% der über 75-jährigen Männer sind betroffen [3, 16]. Die Prävalenz bei Frauen mit Diabetes mellitus liegt bei 8 bis 14% und korreliert mit der Dauer und den Langzeitkomplikationen des Diabetes [31, 32]. Eigene Daten zeigen bei 198 von 331 Nierentransplantierten (60%) eine signifikant erhöhte Keimzahl im Urin. Frauen waren in 72%, Männer immerhin in 53% der Fälle betroffen. Neben der Immunsuppression, dem Alter und Harnabflussproblemen existieren auch prädisponierende renale Grunderkrankungen wie die chronisch interstitielle Nephritis (71% Bakteriurie), die diabetische Nephropathie (85% Bakteriurie) sowie die Refluxnephropathie (100% Bakteriurie).

Unabhängig vom Geschlecht haben Patienten mit Ureterstenosen, Wirbelsäulenerkrankungen oder postoperativer Hämodialyse nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für eine asymptomatische Bakteriurie [17]. Bei Patienten mit transurethralem Katheter steigt das Risiko einer Bakteriurie von 2 bis 7% pro Tag auf bis zu 100% bei Dauerkatheterträgern oder dauerhaft liegendem Ureterstent oder Nephrostoma [20, 24, 30].

Bei nierentransplantierten Patienten sind weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Harnwegsinfektionen beschrieben (Tab. 1).

Nach Transplantation sind späte Harnwegsinfektionen (>6 Monate nach Transplantation), ein Serumcreatinin >2 mg/dl, eine tägliche Prednisolon-Dosis >20 mg,

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Undine Ott, KfH Nierenzentrum, Zur Lämmerlaide 1, 07751 Jena, E-Mail: Undine.Ott@kfh-dialyse.de

Tab. 1. Faktoren für die Entwicklung von Harnwegsinfektionen bei nierentransplantierten Patienten

Auftreten von Harnwegsinfektionen vor Transplantation
Lange Dialysedauer
Diabetes mellitus
Polyzystische Nierendegeneration
Postoperativer Harnblasenkatheter
Immunsuppression
Einsatz einer Induktionstherapie
Leichennierenspende
Vesikoureteraler Reflux in der Anamnese
Art der Ureteranastomose

eine chronische Virusinfektion und häufige Abstoßungsbehandlungen besondere Risikofaktoren für die Entwicklung einer rezidivierenden Harnwegsinfektion [14].

Pathogenese

Eine asymptomatische Bakteriurie ist häufig und hat keine pathologische Bedeutung, solange auf der Seite des Patienten eine intakte Abwehrsituation vorliegt, die eine invasive Infektion verhindert. Unter Bedingungen der Immunsuppression kann sich rasch eine symptomatische Infektion entwickeln. E. coli ist der am häufigsten identifizierte Erreger bei asymptomatischer Bakteriurie und symptomatischer Harnwegsinfektion. Für die Identifikation der in den Harntrakt eingedrungenen Infektionserreger spielen Toll-like-Rezeptoren (TLR) eine entscheidende Rolle. Im Sinne einer „Pathogen Pattern Recognition“ erkennen sie Erregermoleküle, induzieren inflammatorische Prozesse und eine auf den Erreger abgestimmte Immunantwort. Bei asymptomatischer Bakteriurie ist die Expression des TLR4 auf neutrophilen Granulozyten, der für die Reaktion des Urothels auf E. coli verantwortlich ist, niedrig [6, 18].

Neben E. coli werden bei immunsupprimierten Patienten auch Enterokokken (häufig in Kombination mit anderen Erregern), Proteus, Klebsiellen und Pseudomonaden als auslösende Erreger gefunden. Seltener werden Pilze und Viren diagnostiziert, die als Ursache therapierefraktärer Verläufe in Betracht kommen [19]. Neben wirtsspezifischen Abwehrmechanismen können Virulenzfaktoren der Erreger den Infektionsverlauf auslösen. Fimbrien/Pili und nicht fimbrielle Adhäsine sind für die Adhärenz der Infektionserreger am Uroepithel verantwortlich. Typ-1-Pili vermitteln die Internalisation der Erreger in das Uroepithel. Toxine wie Hämolysin, der zytotoxisch nekrotisierende Faktor 1 und das Secreted Autotransporter Toxin sind weitere Virulenzfaktoren, die zur Infektion führen. Intrazellulär persistierende Bakterien können Quelle rezidivierender Infektionen sein. Häufig werden Siderophore (Kasten) wie Enterobactin, Salmochilin und Aerobactin gefunden, die für das Überleben und Wachsen der pathogenen Mikroorganismen bedeutsam sind [4, 21]. Eigene Untersuchungen belegen, dass Er-

Siderophore

Niedermolekulare Stoffe und Oligopeptide, die von Bakterien und Pilzen abgegeben werden und Eisen binden können.

reger unter Bedingungen der Immunsuppression Faktoren ausbilden, die die Persistenz im Harntrakt ermöglichen und die Resistenz gegenüber Antibiotika fördern.

In den letzten Jahren gewinnen bei immunsupprimierten Patienten multiresistente Bakterien, insbesondere ESBL-Bildner eine zunehmende Bedeutung. In einem hohen Prozentsatz (63–100%) findet man bei E. coli eine Resistenz gegen Trimethoprim und Sulfamethoxazol (in Kombination z.B. in Cotrimoxazol®) [1, 23]. In eigenen Untersuchungen 2011 wurden in > 60% der Fälle Resistenzen von E. coli gegenüber Ampicillin/Sulbactam sowie in > 40% gegenüber Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®) und Piperacillin/Tazobactam (in Kombination in Tazobac®) nachgewiesen.

Klinik

Die Unterscheidung in eine asymptomatisch Bakteriurie, eine unkomplizierte und eine komplizierte Harnwegsinfektion ist unter der besonderen Bedingung der eingeschränkten Nierenfunktion und einer gestörten Abwehrsituation infolge der Immunsuppression für die Einleitung einer adäquaten Therapie entscheidend. Die Anamnese sollte neben den Risikofaktoren wie Grunderkrankung, Begleiterkrankungen, Operationen am Harntrakt, bekannte Harntransportstörungen oder liegende Ureterstenosen auch rezidivierende Verläufe und die genaue Lokalisation der Beschwerden erfassen. Unter immunsuppressiver Therapie kann ein rascher Progress einer Zystitis zur Transplantatpyelonephritis und Urosepsis auftreten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer engmaschigen Beobachtung.

Akute unkomplizierte Zystitis (akute unkomplizierte untere Harnwegsinfektion)

Symptome sind Pollakisurie, Dysurie, Strangurie, Blasenentmesmen und suprapubische Schmerzen. Bei Pilzinfektionen oder venerischen Infektionen tritt häufig ein Harnröhrenausfluss auf. Bei einer chronischen Zystitis können lediglich diskrete Beschwerden vorkommen [8].

Transplantatpyelonephritis

Hauptsymptome sind hochfieberhafte Temperaturen, die mit Schmerzen über dem Transplantat einhergehen, ein schweres Krankheitsgefühl und eine Verschlechterung der Transplantatfunktion ggf. mit Rückgang der Diurese. Bei dialysepflichtigen Patienten ist die Klinik von Harnwegsinfektionen untypisch. Es kann Fieber auftreten ohne lokale Schmerzsymptomatik oder ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Nachweis von Entzündungszeichen.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen werden nach Nierentransplantation bei Männern mit Harnabflussstörung und Frauen mit Harnwegsinfektionen in der Anamnese häufig beobachtet. Ein Rezidiv ist das Wiederauftreten einer Infektion mit dem gleichen Erreger. Wird ein anderer Erreger nachgewiesen, muss von einer Reinfektion ausgegangen werden.

Prädisponierende Faktoren wie Harnabflussstörungen, Obstruktionen, neurologische Erkrankungen, eine instabile Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus (HbA_{1c} > 8,5%, HbA_{1c}-IDFF > 70 mmol/l) sowie eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz (> Stadium 3 nach KDOQI [Kidney disease

outcome quality initiative)] begünstigen einen schweren Verlauf einer Harnwegsinfektion. In diesen Fällen besteht ebenso wie bei einer Beeinträchtigung des Immunsystems nach Organtransplantation ein erhöhtes Risiko für eine Urosepsis. Das Risiko zur Entwicklung einer Bakteriämie beziehungsweise Urosepsis ist mit 12% bei Patienten nach Nierentransplantation deutlich erhöht [26].

Diagnostik

Bei einer Erstmanifestation einer Harnwegsinfektion, bei Pyelonephritis oder bei einem komplizierten Krankheitsverlauf muss immer eine systemische Untersuchung des Patienten erfolgen.

Urindiagnostik

Vor Einleitung einer Therapie sollte bei Patienten nach Nierentransplantation eine Urindiagnostik aus Mittelstrahlurin erfolgen. Die letzte Miktion sollte mindestens vier Stunden zurückliegen. Zuvor sollte die Genitalregion mit Wasser gereinigt werden. In Einzelfällen kann die Gewinnung eines Katheterurins, zum Beispiel bei geringer Urinmenge, oder eine suprapubische Blasenpunktion erforderlich werden. Urinproben werden gekühlt bei 4 bis 8 °C gelagert.

Urinstreifentest, Urinmikroskopie und mikrobiologische Diagnostik

Der Streifenfentest ist zur Erfassung einer Leukozyturie sowie zur Erfassung der Nitratreaktion geeignet [9]. Der Nitrittest fällt bei 92% der grampositiven und bei 20% der gramnegativen Erreger positiv aus. Die Mikroskopie des Urinsediments beweist die Harnwegsinfektion. Bei Patienten nach Nierentransplantation sollte wegen des hohen Risikos und der besonderen Erregersituation eigentlich immer, spätestens aber ab der zweiten Infektion eine Urinkultur angelegt werden. Eine sachgerechte bakteriologische Diagnostik setzt eine korrekte Uringewinnung und Lagerung der Urinprobe bei ca. 4 °C bis zur Bearbeitung voraus.

Weiterführende Labordiagnostik

Die Leukozytenzahl im Blut und die Bestimmung des CRP(C-reaktives Protein)-Wertes weisen auf eine systemische Infektion hin. Bei nierentransplantierten Patienten sollten zusätzlich die Nierenfunktion (GFR [glomeruläre Filtrationsrate], Creatinin, Harnstoff) sowie die Elektrolyte bestimmt werden.

Bildgebende Verfahren

Eine bildgebende Diagnostik ist bei einer akuten Transplantatpyelonephritis, bei häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen und bei einem septischen Krankheitsverlauf notwendig. Nierentransplantierte Patienten sollten generell eine Sonographie des Transplantats zum Ausschluss einer Harnstauung erhalten. Eine Abdomenübersichtsaufnahme ist bei Verdacht auf eine Steinerkrankung indiziert. Eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie ist zur Abklärung von Nierenabszessen und bei Anomalien angezeigt. Dabei muss das Risiko der Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion gegenüber dem diagnostischen Zugewinn abgewogen werden. Mit

Hilfe szintigraphischer Untersuchungen können Harnabflussstörungen (Nierensequenzszintigraphie mit Abflussbeurteilung) oder Narbenbildungen (DMSA-Scan, **Kasten**) diagnostiziert werden. Kontraindiziert ist bei Patienten nach Nierentransplantation ein Ausscheidungsurogramm wegen der Gefahr einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

DMSA-Scan

Radiologische Untersuchungsmethode. Dimercaptosuccinsäure wird genutzt um die Nierenfunktion zu beurteilen.

Therapie

Medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen werden eingesetzt, um eine rasche Symptomkontrolle und die Entwicklung einer komplizierten Infektion zu vermeiden beziehungsweise diese effektiv zu therapieren. Nichtmedikamentöse Maßnahmen sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit Sicherung der Diurese (1,5–2,5 l/Tag) sowie eine vollständige und regelmäßige Entleerung der Harnblase. Für Harnwegsinfektionen bei nicht immunsupprimierten Patienten wurde 2010 eine S3-Leitlinie implementiert, die die besondere Situation der zunehmenden Antibiotikaresistenz durch den häufigen Einsatz von Trimethoprim und Gyrasehemmern (Fluorchinolone) in den letzten Jahren berücksichtigt [29]. Für die besondere Situation von Patienten unter Immunsuppression und mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionseinschränkung nach Nierentransplantation gibt es keine Leitlinien. Jede symptomatische Harnwegsinfektion nach Nierentransplantation kann zu einer zunehmenden Nierenfunktionsverschlechterung führen. Der Krankheitsverlauf muss daher engmaschig überwacht werden. Die Dosierung der Antibiotika ist dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung anzupassen.

Akute Zystitis

Während bei normaler Abwehrlage eine spontane Heilungsrate von 30 bis 50% beobachtet wird [5], muss bei symptomatischer Harnwegsinfektion unter den Bedingungen der Immunsuppression in jedem Fall eine Therapie eingeleitet werden [26].

In der S3-Leitlinie wurden Fosfomycin (Infectofos®) und Nitrofurantoin (Uro-Tablinen®) als Medikamente der ersten Wahl empfohlen. Diese Strategie ist der aktuellen Resistenzlage geschuldet [15, 12]. Nach Nierentransplantation können diese Medikamente nur unter bestimmten Voraussetzungen (< Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz und stabile Nierenfunktion) eingesetzt werden. Bei instabiler Nierenfunktion oder > Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz sind Fluorchinolone Mittel der Wahl. Bei Nierentransplantierten sollte die Therapiedauer auf mindestens 10 bis 14 Tage verlängert werden. Es gibt aber Hinweise, dass auch nach dieser Zeit ein hohes Rezurrenzzisiko vorliegt [13].

Transplantatpyelonephritis

Wegen des hohen Risikos der Entwicklung eines Nierenversagens oder einer Bakteriämie sollten die Patienten zu

einer stationären Therapie eingewiesen werden. Nur bei stabiler Transplantatfunktion kann eine ambulante Therapie erwogen werden. Hier sollten Fluorchinolone zum Einsatz kommen. Im Falle einer Transplantatfunktionsverschlechterung ist eine stationäre Einweisung mit Einleitung einer parenteralen Therapie erforderlich. Anhand des lokalen Resistenzspektrums ist über den Einsatz des Antibiotikums zu entscheiden. Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam oder Fluorchinolonen müssen auch bei empirischer Therapieentscheidung beachtet werden. In jedem Falle ist eine Urinkultur vor Therapieeinleitung notwendig. Bei ESBL-bildenden Erregern ist zumeist eine Therapie mit Meropenem (Meronem[®]) erforderlich. Bisher liegt zumindest bei ESBL-bildenden E. coli noch eine 100%ige Sensibilität gegen Meropenem vor. Zum Einsatz von Fosfomycin liegen Einzelfallberichte, allerdings nicht bei transplantierten Patienten, vor.

Es gibt erste Meropenem-resistente Klebsiellen. Bei multi-resistenten Erregern (MRSA) muss unter Umständen eine Therapie mit einem sogenannten Reserveantibiotikum wie Daptomycin (Cubicin[®]) oder Linezolid (Zyvoxid[®]) eingeleitet werden.

Nach Besserung der Symptomatik kann dann nach einigen Tagen eine Deeskalation der Therapie erfolgen. Aminopenicilline sollten nur bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit eingesetzt werden. Die Therapie sollte bei Patienten nach Nierentransplantation in den ersten Monaten für 2 bis 6 Wochen weitergeführt werden.

Bei therapieresistenten Fällen muss auch eine Pilzinfektion in Betracht gezogen werden.

Urosepsis

Die Therapie sollte innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose eingeleitet werden. Sie umfasst eine Antibiotikatherapie sowie die Stabilisierung der Atem- und Kreislauf-funktionen. Die Antibiotikaauswahl erfolgt empirisch nach vorheriger Abnahme einer Urin- und Blutkultur. Die Therapie muss sich an der lokalen Erregerresistenzsituation orientieren. Die Dosierung der Antibiotika sollte hoch sein und muss deren pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil berücksichtigen. Über den Beginn einer Nierenersatztherapie ist in Abhängigkeit des klinischen Verlaufs zu entscheiden.

Asymptomatische Bakteriurie

Eine asymptomatische Bakteriurie (ASB) sollte entsprechend der S3-Leitlinie in der Gravidität, nach einer Organtransplantation, bei progredienter Niereninsuffizienz, bei dekompensiertem Diabetes mellitus sowie vor traumatisierenden Eingriffen am Harntrakt behandelt werden. Bei Männern und Frauen im fortgeschrittenen Lebensalter, Patienten mit einer permanenten Harnableitung und bei Diabetikern mit einer stabilen Stoffwechselsituation ist eine antimikrobielle Behandlung nicht indiziert [16]. Wegen der komplizierten Resistenzlage wird die Therapie nach Nierentransplantation im Gegensatz zu früheren Empfehlungen nicht mehr routinemäßig durchgeführt. Engmaschige Kontrolluntersuchungen helfen die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung zu erkennen.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen

Frührezidive innerhalb von 4 bis 6 Wochen werden meist durch persistierende Erreger ausgelöst. Spätrezidive nach >4 Wochen sind meist Reinfektionen mit einem anderen Erreger. Eine Therapie zur Prävention akuter Infektoreignisse wird auch bei Besserung der Symptomatik für 2 bis 6 Wochen empfohlen. Die Reinfektionsprophylaxe sollte mit einem Antibiotikum einer anderen Substanzgruppe durchgeführt werden [10]. Zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen bieten sich weitere Therapieoptionen wie eine kontinuierlichen Verordnung von Antibiotika in reduzierter Dosis, eine Immunprophylaxe, eine Stabilisierung der lokalen Lactobazillenflora und in der Postmenopause eine lokale Östrogensubstitution an. Der Einsatz von Phytopharmaka/Probiotika, die Veränderung des Urinmilieus durch L-Methionin und Nitroxolin oder Cranberrypräparate kann eine Besserung bewirken. Kontrollierte Studien zur Beurteilung der Effektivität dieser Präventionsstrategien fehlen allerdings [27].

Prophylaxe und Therapie von HWI nach Nierentransplantation

Harnwegsinfektionen nach Nierentransplantation bergen die Gefahr der Induktion chronischer Abstoßungen, die die Transplantatfunktion negativ beeinflussen können [11]. Eine asymptomatische Bakteriurie beeinflusst das Langzeittransplantatüberleben dagegen nicht zwingend [25]. Die Behandlung unterscheidet sich nicht von Patienten ohne Nierentransplantation. Einige Transplantationszentren führen eine initiale Antibiotikaprophylaxe bis zu einem Jahr nach Nierentransplantation durch, andere Zentren behandeln nur Risikopatienten mit hoher Immunsuppression und einige Zentren verzichten auf eine Prophylaxe. Eigene Daten konnten den Vorteil einer Cotrimoxazol-Prophylaxe zur Verhütung akuter Infektionsereignisse nicht nachweisen. Eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe wird in den ersten 3 bis 4 Monaten nach Transplantation mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol empfohlen, ein Effekt auf die Entwicklung komplizierter Harnwegsinfektionen wurde von Fox et al. beschrieben [2, 7]. Zur Prävention einer Harnwegsinfektion ist eine rasche Entfernung von Harnblasenkathetern in der frühen postoperativen Phase ganz entscheidend. Eine operative Entfernung von Zystennieren vor einer Transplantation wird bei rezidivierenden schweren Infektionen empfohlen.

Zahlreiche Studien und verschiedene Leitlinien, wie die der IDSA (Infectious diseases society of america), der EAU (European association of urology) und AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) beinhalten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen. Zur Versorgung von Patienten nach Nierentransplantation fehlen allerdings randomisierte Studien und differenzierte Empfehlungen. Wegen der zunehmenden Resistenzentwicklung uropathogener Mikroorganismen gegenüber den verfügbaren Antibiotika sollte für diese Risikopatienten ein einheitliches randomisiertes Behandlungskonzept entwickelt werden.

Interessenkonflikt

UO erklärt, dass für den vorliegenden Text keine Interessenkonflikte bestehen.

RF hat ein Gutachtenhonorar vom Unternehmen Pierre-Fabre Pharma und in den letzten zwei Jahren Vortragshonorare von den Firmen MSD, Novartis und Pierre Fabre erhalten.

Treatment strategies of urinary tract infection after kidney transplantation

The most common infectious complications after kidney transplantation are asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection. Predisposing factors are immunosuppressive treatment as well as persistent renal insufficiency, post transplant diabetes mellitus and an impairment of the urinary flow. In kidney transplanted patients, urinary tract infection plays an important role in graft and patient survival, if it occurred in the first six months post procedure. Urinary tract infection may progress to acute pyelonephritis, and the picture of urosepsis. Due to the development of multiresistant bacteria, clinical diagnostics and therapy are of particular importance to prevent a severe course of the disease.

Key words: urinary tract infection, kidney transplantation, asymptomatic bacteriuria, graft survival

Literatur

- Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, et al. Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401–9.
- Barry JM. Renal transplantation. *Curr Opin Urol* 1999;9:121–7.
- Bengtsson C, Bengtsson U, Bjorkelund C, Lincoln K, Sigurdsson JA. Bacteriuria in a population sample of women: 24-year follow-up study. Results from the prospective population-based study of women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:284–9.
- Dobrindt U, Hacker J. Uropathogens and virulence factors. In: Naber KG et al. Hrsg. *Urogenital Infections*. *Europ Ass Urol* 2010;4–22.
- Ferry SA, Holm SE, Stenlund H. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Scan J Prim Health Care* 2007;25:49–57.
- Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol* 2006;36:267–77.
- Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255–74.
- Fünfstück R, Smith JW, Tschäpe H, Stein G. Pathogenic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997;47:13–8.
- Fünfstück R, Scherberich JE. Urindiagnostik. Welche Rolle spielt sie in der Nephrologie. *Dialyse akt* 2011;15:497–505.
- Fünfstück R, Wagenlehner FME, Ölschlaeger T, Naber KG. Harnwegsinfektion: Zystitis, Pyelonephritis, Urosepsis. *Dtsch Med. Wochenschr* 2012;137:198–201.
- Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8:140–7.
- Kresken M, Hafner D, Schmitz F-J, Wichelhaus T. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse der multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfung & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. aus dem Jahr 2007. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. 2008.
- Liebendörfer J. Es bleiben Zweifel und Fragen. *Dtsch Arztebl Int* 2012;5:79.
- Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):53–7.
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palon J, Mazzi T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): Implications for empiric therapy. *Europ Urol* 2008;54:1164–78.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:367–94.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643–54.
- Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, et al. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 2007;196:475–84.
- Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant* 2006;6:2375–83.
- Riedl CR, Plas E, Hubner WA, Zimmerl H, et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol* 1999;36:53–9.
- Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. *FEMS Microbiol Lett* 2006;262:22–30.
- Saemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest* 2008;38(Suppl 2):58–65.
- Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, et al. M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:1016–7.
- Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991;91:65–71.
- Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG. Urinary tract infections following renal transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:19–23.
- Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:707–17.
- Vahlensieck W, Bauer H. Vorbeugung und alternative Methoden zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfektionen der Frau. *Urologe* 2006;45:443–50.
- Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M et al.; on behalf of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Transpl Infect Dis* 2012. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00744.x.
- Wagenlehner FME, Schmiemann G, Hoyme U, Fünfstück R, et al. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bis erworbenen Patienten. S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044.
- Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719–23.
- Zhanell GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:316–22.
- Zhanell GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13:150–4.

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Conventus – Congressmanagement & Marketing, 07745 Jena. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen – Pharmakotherapie

Tom Bschor, Berlin, Andrea Pfennig, Dresden, Christopher Baethge, Köln, Reinhard Gielen, Hamburg, Heinz Grunze, Newcastle, Ute Lewitzka, Dresden, Günter Niklewski, Nürnberg, Johanna Sasse, Chemnitz, Harald Scherk, Osnabrück, Roland Urban, Beate Weikert, Gudrun Weißenborn, Berlin, und Michael Bauer, Dresden*

Die S3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ wurde im Mai 2012 zur Veröffentlichung freigegeben. „S3“ (Stufe 3) steht für die bestmögliche evidenzbasierte Methodik, die eine Leitlinie derzeit haben kann. Dies bedeutet unter anderem, dass die gesamte internationale wissenschaftliche Fachliteratur systematisch aufzubereiten und zu bewerten war, und dass sich alle relevanten Gruppen in einem Konsensusverfahren auf die Empfehlungen der Leitlinie einigen mussten. In diesem Beitrag wird ausschließlich auf die Pharmakotherapie bipolarer Störungen eingegangen. Das Leitlinienkapitel zur Therapie gliedert sich in die verschiedenen Ziele der Behandlung (Grundsätzliches, Behandlung der akuten Manie, Behandlung der akuten bipolaren Depression, Phasenprophylaxe, spezielle Patientengruppen und spezielle Therapiesituationen). Innerhalb dieser Abschnitte wird die Pharmakotherapie neben den anderen Therapieverfahren dargestellt. Bezüglich vieler pharmakotherapeutischer Fragen stellten sich Erkenntnisdefizite und Forschungsbedarf heraus. Daher konnten nur in seltenen Ausnahmefällen Empfehlungen mit dem höchsten Empfehlungsgrad A („soll eingesetzt werden“) vergeben werden. Dennoch bemüht sich die Leitlinie, für alle klinisch relevanten Konstellationen Empfehlungen oder Hinweise zu geben. Grafiken fassen die Empfehlungen für die Initialbehandlung und für die nachfolgenden Schritte im Falle unzureichender Response zusammen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:46–51.

Im Mai 2012 wurde die erste deutschsprachige evidenz- und konsensusbasierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen freigegeben [3]. „S3“ (Stufe 3) steht für den bestmöglichen, evidenzbasierten Empfehlungsgrad, den eine Leitlinie haben kann [6]. Dies bedeutet unter anderem, dass für die Erstellung der Leitlinie die gesamte internationale wissenschaftliche Literatur zum Thema zu analysieren und zu bewerten war, und dass alle relevanten Gruppen, die mit bipolaren Störungen befasst sind, sich in einem Konsensusprozess zu einigen hatten [1]. Die Leitlinie wurde ohne Unterstützung von pharmazeutischen Unternehmen und Medizinprodukteherstellern erstellt. Methodik, Entstehungsprozess und Sichtweisen der Beteiligten werden anderswo ausführlich beschrieben [2, 5, 7, 8]. An der Entstehung waren also nicht nur Psychiater aus Klinik, Universitäten und Praxis, Experten aus der Wissenschaft sowie psychologische und ärztliche Psychotherapeuten der verschiedenen Therapierichtungen beteiligt, sondern auch Hausärzte, Patienten- und Angehörigenvertreter. Die S3-Leitlinie umfasst 484 Seiten und ist im Internet frei zugänglich (www.leitlinie-bipolar.de). Eine Kurz-, eine Patienten- und eine englische Version sind in der Erarbeitung. Nach Kapiteln zur Methodik und Entstehung der Leitlinie,

zu Epidemiologie und Ätiopathogenese, zu Trialog und Selbsthilfe und dem umfangreichen Kapitel zur Diagnostik bipolarer Störungen folgt das Therapiekapitel, aus dem hier berichtet werden soll. Bewusst wurde das Kapitel nicht nach den Therapieverfahren (Pharmakotherapie, Psychotherapie usw.), sondern nach den verschiedenen Therapiezielen gegliedert. Im Rahmen der jeweiligen Therapieziele wird auch die Pharmakotherapie, auf die sich dieser Artikel beschränkt, abgehandelt.

Das Therapiekapitel der S3-Leitlinie gliedert sich in:

- Grundsätzliches
- Behandlung der akuten Manie
- Behandlung der akuten bipolaren Depression
- Phasenprophylaxe
- Spezielle Patientengruppen und spezielle Therapiesituationen

* Nachdruck aus *Psychopharmakotherapie 2012;19:265–70* mit freundlicher Genehmigung

Korrespondenzautor:

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: michael.bauer@uniklinikum-dresden.de

Grundsätzliches

In diesem Abschnitt wird hervorgehoben, dass vor Beginn einer Behandlung die Therapieziele gemeinsam von Patient, Behandler und (soweit vom Patienten erwünscht) Angehörigen partizipativ festgelegt und im Behandlungsverlauf deren Erreichen überprüft werden soll. Dies setzt eine intensive und wiederholte Aufklärung von Patient und gegebenenfalls Angehörigen über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und deren Vor- und Nachteile voraus. Bei der Auswahl eines Pharmakons für die Akutbehandlung soll bereits dessen Eignung für eine anschließende Phasenprophylaxe mit bedacht werden, da eine phasenprophylaktische Behandlung aufgrund der hohen Rezidivneigung von bipolaren Erkrankungen im Regelfall indiziert ist.

Behandlung der akuten Manie

Statistisch betrachtet verbringt ein bipolar erkrankter Patient im Laufe seines Lebens weniger Zeit in einer manischen als in einer depressiven Episode. Eine noch größere Bedeutung als der Akutbehandlung von Manie oder Depression kommt aber der Phasenprophylaxe zu. Vom Erfolg dieser hängt es ab, inwieweit der Patient ein möglichst uneinträchtiges Leben führen kann. So betrachtet spiegelt es nicht den klinischen Bedarf wider, dass gerade für die Akutbehandlung der Manie besonders viele randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studien zu vielen verschiedenen Wirkstoffen vorliegen (diese sind zumeist auch Grundlage für Zulassungen für diese Indikation).

Bezüglich aller Medikamente gab es jedoch methodische Defizite in den Studien oder aber Sicherheits- oder Verträglichkeitsbedenken, so dass für keine Substanz der *höchste Empfehlungsgrad* (A, „soll eingesetzt werden“) vergeben werden konnte (Abb. 1). Somit ergab sich die Situation, dass eine Vielzahl von Pharmaka gleichrangig den *Empfehlungsgrad B* („sollte eingesetzt werden“) erhielt. Dies sind für die Akutbehandlung der Manie: Aripiprazol, Carbamazepin, Haloperidol, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Valproinsäure und Ziprasidon. Da keine Vergleichsstudien zwischen den Substanzen vorliegen, in denen eine Substanz sich als der anderen Substanz überlegen erwies, war es nicht möglich, Empfehlungen für eine generelle Bevorzugung eines bestimmten Medikaments auszusprechen.

Die Leitlinie benennt aber für jede Substanz sogenannte „limitierende Faktoren“, mit denen auf besondere Risiken und Schwierigkeiten bei bestimmten Patientengruppen oder Behandlungssituationen hingewiesen wird. Hierdurch wird es häufig doch möglich sein, eine individuelle Wahl innerhalb dieser Vielzahl von Pharmaka zu treffen. So wird bei Lithium mit Blick auf die Behandlung einer akuten Manie darauf hingewiesen, dass es ausschließlich oral verfügbar ist, vorsichtig aufdosiert werden muss, und der Patient nicht so schwer krank sein darf, dass er die Regelmäßigkeit der Einnahme und der erforderlichen Blutentnahmen nicht sicherstellen kann. Bei Carbamazepin wird unter anderem auf das bedeutsame Interaktionsrisiko und die fehlende Zulassung für diese Indikation, bei Valproinsäure auf die Teratogenität, bei Aripiprazol auf Unruhe und

Schutzmaßnahmen (für Patienten und ggf. für andere Personen)

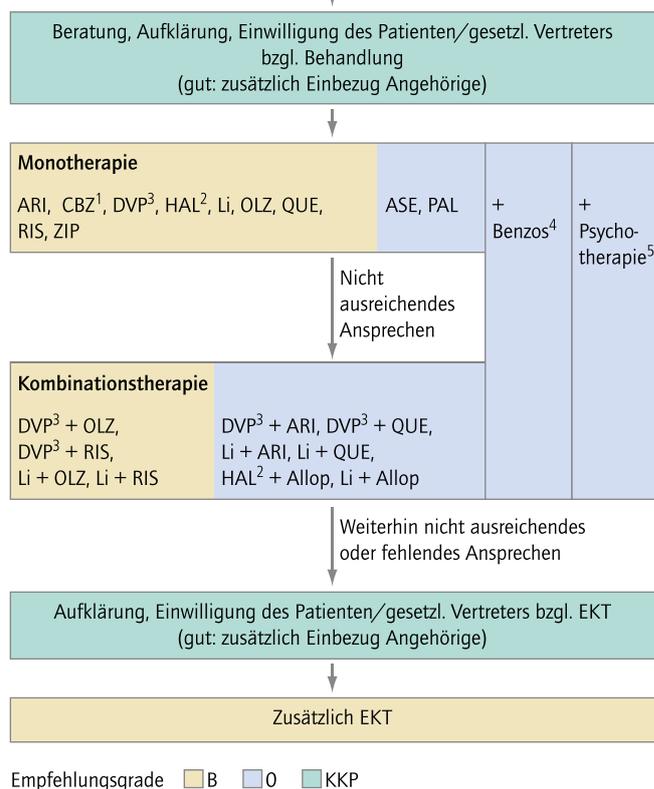


Abb. 1. Phasenspezifische Therapie der Manie

Die Farbe entspricht dem Empfehlungsgrad (B: sollte eingesetzt werden; O: kann empfohlen werden; KKP: klinischer Konsenspunkt). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgradstufe alphabetisch geordnet.

¹ Beachte hohes Interaktionsrisiko; ² im Rahmen einer Notfallsituation oder zur Kurzzeittherapie; ³ Vorsicht: gilt nicht für Frauen im gebärfähigen Alter; ⁴ zeitlich eng begrenzt; ⁵ Kontakt halten, bei leichteren Phasen verhaltensnahe Maßnahmen; Allop: Allopurinol; ASE: Asenapin; ARI: Aripiprazol; Benzos: Benzodiazepin; CBZ: Carbamazepin; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; HAL: Haloperidol; Li: Lithium; OLZ: Olanzapin; PAL: Paliperidon; QUE: Quetiapin; RIS: Risperidon; DVP: Valproinsäure; ZIP: Ziprasidon

Akathisie, bei Olanzapin und Quetiapin auf die mögliche Entwicklung eines metabolischen Syndroms, bei Ziprasidon auf das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung und bei Risperidon und Haloperidol auf extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen hingewiesen.

Mit dem nächst schwächeren *Empfehlungsgrad 0* („kann empfohlen werden“) werden Asenapin und Paliperidon genannt, was nicht bedeutet, dass deren Wirkung schwächer ist, sondern dass die Erkenntnislage bezüglich der Wirksamkeit oder die Anwendungserfahrung unsicherer ist. Für Substanzen ohne ausreichend nachgewiesene Wirksamkeit in der Maniebehandlung wurden, wenn anzunehmen war, dass der Leser in der Leitlinie hierfür nach einer Aussage suchen könnte, auch abratende Empfehlungen gegeben. Dies ist für die Behandlung der akuten Manie der Fall für Amisulprid, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Topiramid. Benzodiazepine werden als zusätzliches Medikament mit dem Empfehlungsgrad 0 für einen eng begrenzten Zeitraum empfohlen.

Behandlung der akuten bipolaren Depression

Krankheitsimmanente und behandlungsassoziierte Aspekte unterscheiden die bipolare Depression von der unipolaren Depression (siehe **Textkasten 1**). Daher waren für die Behandlung der bipolaren Depression spezifische Empfehlungen zu erarbeiten und nicht lediglich auf die S3-Leitlinien Unipolare Depression [4] (www.depression.versorgungsleitlinien.de) zu verweisen.

Vor allem wegen des Risikos, durch eine gezielte Depressionsbehandlung ein Umschlagen der Symptomatik in eine Manie auszulösen, war es zunächst wichtig, Empfehlungen festzulegen, wann überhaupt depressionsspezifisch behandelt werden soll. Die S3-Leitlinie unterscheidet hier nach dem Schweregrad der depressiven Episode.

Bei einer *leichten depressiven Episode* soll nur in Ausnahmefällen eine depressionsspezifische Pharmakotherapie begonnen werden. Dies sollte aber nicht als eine Empfehlung

für eine generelle Medikamentenabstinenz bei leichten depressiven Episoden missverstanden werden. Vielmehr empfiehlt die Leitlinie, in diesen Fällen eine phasenprophylaktische Medikation (sofern indiziert) zu beginnen oder aber, wenn diese bereits besteht, bezüglich Dosis oder Serumspiegel zu optimieren. Auch die Situationen, in denen bei einer leichten depressiven Episode doch eine spezifische Pharmakotherapie zu erwägen ist, werden spezifiziert:

- Wunsch/Präferenz des Patienten
- Positive Erfahrung des Patienten mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in der Vergangenheit
- Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen
- Episoden mittelgradiger oder schwerer Depression in der Vorgeschichte des Patienten
- Rasche Symptomprogredienz als Hinweis auf eine sich möglicherweise entwickelnde schwere depressive Episode
- Psychiatrische Komorbidität

Für eine *mittelgradige depressive Episode* wird die depressionsspezifische Pharmakotherapie als eine wesentliche Option benannt, während für eine *schwere Episode* die Empfehlung gegeben wird, eine depressionsspezifische Pharmakotherapie einzuleiten.

Ernüchternd war die Analyse der vorhandenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva in der Behandlung bipolaren Depressionen. So konnte bei widersprüchlichen Ergebnissen weder eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Antidepressiva in Monotherapie noch für die Bevorzugung eines bestimmten Antidepressivums abgegeben werden. Auch die gängige Überzeugung, dass Antidepressiva das Risiko des Umschlagens in eine Manie eindeutig erhöhen, ließ sich durch die nüchterne Betrachtung der verfügbaren Daten so nicht klar bestätigen. Am ehesten war davon auszugehen, dass dieses Risiko unter Fluoxetin, Paroxetin und Bupropion gering ist, unter trizyklischen Antidepressiva hingegen größer zu sein scheint. Wegen fehlender Vergleichsstudien konnte schließlich auch keine Empfehlung zur Bevorzugung von Antidepressiva oder aber Stimmungsstabilisierern als Monotherapeutika zur Behandlung bipolaren Depressionen abgegeben werden. Trotz der großen Praxisrelevanz war es leider ebenfalls nicht möglich, methodisch ausreichend gesicherte Empfehlungen zu Kombinationsbehandlungen bipolaren Depressionen zu geben.

Neben den Antidepressiva finden zahlreiche andere Medikamente Einsatz in der Behandlung der bipolaren Depression (**Abb. 2**). Aufgrund methodisch ausreichend guter Studien konnte nur für Quetiapin eine Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad B ausgesprochen werden. Für Carbamazepin, Lamotrigin und Olanzapin konnte lediglich ein Empfehlungsgrad 0 vergeben werden; für alle drei Substanzen besteht aber keine Zulassung für diese Indikation. Wegen unzureichender oder negativer Daten werden für die Akutbehandlung der bipolaren Depression Aripiprazol, Lithium und Valproinsäure in Monotherapie explizit nicht empfohlen.

Textkasten 1:

Unterschiede bipolarer Depressionen zu unipolaren Depressionen

Krankheitsimmanente Unterschiede	<ul style="list-style-type: none"> • Gleich häufiges Auftreten bipolarer Erkrankungen bei beiden Geschlechtern (an unipolaren Depressionen erkranken dagegen Frauen doppelt so häufig wie Männer) • Höheres Rezidivrisiko bipolar affektiver Erkrankungen • Früheres Ersterkrankungsalter bipolar affektiver Erkrankungen • Größeres Risiko für Suizidversuche bei bipolar affektiven Erkrankungen • Sucht- und Angsterkrankungen treten bei bipolar affektiven Erkrankungen besonders häufig komorbid auf
Behandlungsassoziierte Unterschiede	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko der Induktion einer Manie durch antidepressive Behandlung • Risiko der Beschleunigung der Episodenfrequenz durch antidepressive Behandlung • Risiko der Induktion eines affektiven Mischzustandes durch antidepressive Behandlung • Therapeutisches Dilemma in der Erhaltungstherapiephase: Abwägen zwischen dem Risiko eines depressiven Rezidivs bei frühzeitigem Absetzen des Antidepressivums und dem Risiko einer Manieinduktion bei längerer Fortführung • Mangelhaftes Wissen über die Wirksamkeit vieler Antidepressiva bei bipolarer Depression • Häufig bestehende medikamentöse Vorbehandlung bipolar depressiver Patienten (z. B. sogenannte Durchbruchepisode unter einem Phasenprophylaktikum)

Originalzitat aus: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen [3] (für Referenzen zu den einzelnen Aussagen siehe S3-Leitlinie im Original)

Schutzmaßnahmen (für Patienten und ggf. für andere Personen)

Beratung, Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. Behandlung (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

Bestehende Phasenprophylaxe?

Ja → Prüfen, optimieren
Nein → Beginn

QUE	CBZ ¹ , LAM ² , OLZ ³ , SSRI*/BUP ⁴ , WT	+ Psychotherapie (FFT, KVT oder IPSRT)	+ WT	+ LT
-----	--	--	------	------

Nicht ausreichendes Ansprechen

Wechsel der Substanz oder zusätzliche Substanz

Weiterhin nicht ausreichendes oder kein Ansprechen

Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. EKT (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

Zusätzlich EKT⁵

Empfehlungsgrade B O KKP

Abb. 2. Phasenspezifische Therapie der Depression

Die Farbe entspricht dem Empfehlungsgrad (B: sollte eingesetzt werden; O: kann empfohlen werden; KKP: klinischer Konsenspunkt). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgradstufe alphabetisch geordnet.

¹ Beachte hohes Interaktionsrisiko; ² beachte Erfordernis langsame Aufdosierung; ³ Evidenz für Überlegenheit der Kombination mit Fluoxetin ist spärlich; ⁴ nicht zur allgemeinen Phasenprophylaxe geeignet; ⁵ Grad B in lebensbedrohlichen Situationen; * Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin; BUP: Bupropion; CBZ: Carbamazepin; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; FFT: familienfokussierte Therapie; IPSRT: interpersonelle und soziale Rhythmustherapie; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; LAM: Lamotrigin; LT: Lichttherapie; OLZ: Olanzapin; QUE: Quetiapin; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; WT: Wachttherapie

Phasenprophylaxe

Wie schon erwähnt, ist der Erfolg der Phasenprophylaxe für den Erkrankten entscheidend für die Frage, in welchem Ausmaß die Krankheit die Biografie und die Lebensqualität beeinträchtigt. Die Bedeutung einer optimierten Phasenprophylaxe kann daher kaum überschätzt werden. Die Erkenntnislage aus methodisch hochwertigen Studien war leider nicht so gut, wie es angesichts dieser Bedeutung wünschenswert wäre. Dies liegt insbesondere an den methodischen Herausforderungen für kontrollierte, möglichst randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studien zur Phasenprophylaxe, die über ungleich längere Zeiträume durchgeführt werden müssen als Studien zur Akutbehandlung bipolarer Episoden. Methodisch weiter verkompliziert wird die Situation dadurch, dass in einer Phasenprophylaxe-Studie nicht das Eintreten eines gewünschten Behandlungserfolgs (Remission der Manie oder der Depression), sondern das Ausbleiben eines zu einem unbekanntem Zeitpunkt

zu erwartenden unerwünschten Ereignisses (Krankheitsrezidiv) erreicht werden soll. Weiterhin betrachten klassische Prophylaxestudien, basierend auf einer Kaplan-Meier-Survival-Analyse nur zwei Zeitpunkte: Studienbeginn und Eintritt des Ereignisses. Sie sagen uns aber nichts über die dazwischen liegende Zeitspanne und beantworten nicht klinisch relevante Fragen wie die Vollständigkeit einer Remission, Wiederauftreten subsyndromaler Symptome oder Verträglichkeitsprobleme und Nebenwirkungen, die nicht zum Studienabbruch führen.

Insbesondere mager ist die Erkenntnislage zur Frage, wann der Erfolg einer phasenprophylaktischen Behandlung beurteilt werden soll, und welche Strategien bei Non- oder Teil-Response auf Phasenprophylaxe zu empfehlen sind (Abb. 3). Die S3-Leitlinien gibt an diesen Stellen daher Empfehlungen als sogenannte *Klinische Konsenspunkte (KKP)*, die

Beratung, Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. Behandlung (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

Monotherapie	Li	LAM ¹	ARI ² , CBZ, DVP, LAM ³ , OLZ ⁴ , RIS ⁵	+ Psychotherapie ausführliche und interaktive PE
				KVT, FFT, IPSRT ⁸

Nicht ausreichendes Ansprechen

Kein Ansprechen oder keine Evidenz für Kombination des Monotherapie-Wirkstoffs

Kombinationstherapie
DVP + QUE⁶, DVP + ZIP⁷, DVP + Li, Li + QUE⁶, Li + ZIP⁷, TAU* + RIS^{3,5}

Umstellung auf anderen Wirkstoff in Monotherapie

Aufklärung, Einwilligung des Patienten/gesetzl. Vertreters bzgl. EKT (gut: zusätzlich Einbezug Angehörige)

Zusätzlich EKT

Empfehlungsgrade A B O KKP

Abb. 3. Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen

Die Farbe entspricht dem Empfehlungsgrad (A: soll eingesetzt werden; B: sollte eingesetzt werden; O: kann empfohlen werden; KKP: klinischer Konsenspunkt). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgradstufe alphabetisch geordnet.

¹ Gegen depressive Episoden bei Ansprechen in Akutphase, klinischer Konsenspunkt für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase; ² gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie; ³ Bei Rapid Cycling; ⁴ bei Ansprechen in Manie; ⁵ Depotpräparat, bei Ansprechen in Akutphase; ⁶ bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung; ⁷ bei Ansprechen auf ZIP in Manie; ⁸ bei Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung; * Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Anxiolytika erlaubt; ARI: Aripiprazol; CBZ: Carbamazepin; DVP: Valproinsäure; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; FFT: familienfokussierte Therapie; IPSRT: interpersonelle und soziale Rhythmustherapie; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; LAM: Lamotrigin; Li: Lithium; OLZ: Olanzapin; PE: Psychoedukation; QUE: Quetiapin; RIS: Risperidon; ZIP: Ziprasidon

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

immer dann zu vergeben waren, wenn methodisch hochwertige Studien zur jeweiligen Fragestellung nicht zu erwarten sind. Hiernach soll der Erfolg einer neu begonnenen phasenprophylaktischen Behandlung aufgrund der anzunehmenden Wirklatenz frühestens nach sechs Monaten evaluiert werden, in der Regel aber deutlich später, nämlich nach Ablauf der doppelten Dauer des durchschnittlichen Krankheitszyklus des Patienten (ein Krankheitszyklus ist die Zeit vom Beginn einer Krankheitsperiode bis zum Beginn der nächsten, das heißt einschließlich des dazwischen liegenden euthymen Intervalls). Bei Patienten mit seltenen Phasen müssen also lange Zeiträume betrachtet werden, um den Erfolg einer phasenprophylaktischen Behandlung zu beurteilen. Ferner wird (nicht evidenzgestützt) nahe gelegt, bei vollkommener Wirkungslosigkeit einer Phasenprophylaxe das Medikament auszutauschen, hingegen bei einem Partialerfolg (Krankheitsphasen seltener, kürzer oder weniger schwer, oder verringerte interepisodische Symptomatik) eine zweite Substanz zu addieren. Um phasenprophylaktische Teilerfolge sicher zu erkennen, ist es unumgänglich, dass jede Form der Phasenprophylaxe grundsätzlich von einer systematischen Verlaufsdokumentation begleitet wird. Diese kann auf Selbst- und/oder Fremdbeurteilung basieren. Erste Schritte bei unzureichender Response sind die Überprüfung der Einnahmeregelmäßigkeit und die Anhebung von Dosis oder Serumspiegel, sofern noch Spielraum besteht und die Verträglichkeit dies ermöglicht.

Aufgrund der hohen Quote unzureichender Response findet sich in der klinischen Praxis häufig eine pharmakologische Kombinationsbehandlung, was im Missverhältnis zu der nur dürftigen Erkenntnislage zu Kombinationsbehandlungen aus kontrollierten Studien steht. Die Leitlinie spricht sich dafür aus, eine *rezidivprophylaktische Monotherapie* anzustreben. Sofern trotzdem nötig, finden sich differenzierte Empfehlungen zu Kombinationsmöglichkeiten in der Langversion.

Im Abschnitt Phasenprophylaxe findet sich der seltene Fall einer A-Empfehlung, nämlich, dass Lithium zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt werden soll. Der Empfehlungsgrad ergab sich aus der inzwischen auch bezüglich hochwertiger Studien sehr guten Datenlage (Lithium wurde in den letzten Jahren bei zahlreichen Studien zur Erprobung neuer phasenprophylaktischer Medikamente neben Placebo als dritter Arm mitgeführt). So ist Lithium das einzige Phasenprophylaktikum, dessen Wirksamkeit auch in Studien ohne sogenanntes „enriched design“ nachgewiesen wurde (ein Studientyp, bei dem zunächst in einer offenen Studienphase Patienten selektiert werden, bei denen das zu untersuchende Medikament hilft und gut vertragen wird; anschließend wird dann doppelblind dieses Medikament beibehalten oder gegen Placebo oder eine andere Substanzen ausgetauscht), und gegenwärtig auch die einzige Substanz mit einer uneingeschränkten Zulassung zur Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen. Im Konsensusprozess war ferner die jahrzehntelange Erfahrung ein Argument für den Evidenzgrad A. Aufgrund der gut belegten und einzigartigen antisuizidalen Wirkung wurde ebenfalls mit Empfehlungsgrad A der Einsatz von Lithium für Patienten mit hohem Suizidrisiko empfohlen.

Lamotrigin erhielt den Empfehlungsgrad B zur Prävention depressiver Episoden, sofern der Patient bereits in der Akutbehandlung der bipolaren Depression hiermit mit ausreichend guter Verträglichkeit behandelt wurde. In Form eines KKP einigte sich die Konsensgruppe darauf, Lamotrigin auch für Patienten, die nicht in der Akutphase hiermit behandelt wurden, zur Prophylaxe depressiver Episoden zu empfehlen. Aripiprazol, Carbamazepin, Olanzapin, Risperidon und Valproinsäure werden mit einer „kann“-Empfehlung (Evidenzgrad 0) genannt, jedoch mit unterschiedlichen Einschränkungen bezüglich der Erfordernis eines vorhergehenden Ansprechens in der Akutphase oder bezüglich eines Schutzes vor nur einem Pol der Erkrankung. Quetiapin (Empfehlungsgrad 0) wird als Phasenprophylaktikum zusätzlich zu Lithium oder Valproinsäure empfohlen. Eine Studie [9], die die Wirksamkeit als Phasenprophylaktikum auch in Monotherapie zeigt (und Grundlage der Zulassung dieser Substanz für diese Indikation ist), wurde zu spät publiziert, um noch für die Leitlinie berücksichtigt werden zu können.

Fazit

Die S3-Leitlinie Bipolare Störungen ist die aktuellste, umfassendste und methodisch hochwertigste Zusammenfassung der Erkenntnislage zu Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Die mehrjährige Arbeit an der Leitlinie brachte viel Erkenntnisdefizit und Forschungsbedarf zu Tage. Dennoch bemüht sich die Leitlinie, Empfehlungen für den klinischen Alltag zu geben und individuelle Besonderheiten zu berücksichtigen. Die Empfehlungen zu den verschiedenen Medikamenten werden für die einzelnen Indikationen in Grafiken anschaulich zusammengefasst (Abb. 1–3). Diesen sind auch Empfehlungen zu entnehmen, wie bei unzureichender Response auf einen ersten Behandlungsschritt fortgefahren werden kann (wenngleich die Empfehlungen für den zweiten und dritten Behandlungsschritt zumeist auf einer sehr geringen Evidenz beruhen). Ihren besonderen Wert erhält die Leitlinie aus der S3-Methodik, nach der die gesamte internationale Literatur systematisch ausgewertet wurde und sich in einem Konsensprozess alle beteiligten Gruppen auf die Empfehlungen geeinigt haben (starker Konsens: $\geq 95\%$ der Stimmen; schwacher Konsens: $\geq 75\%$). Die Leitlinie bietet das Potenzial, Therapeuten, Patienten und Angehörigen mehr Sicherheit in der Entscheidungsfindung zu ermöglichen und die Versorgungserfahrungen von Patienten und Angehörigen zu verbessern.

Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Alle Autoren haben ihre Interessenkonflikte in der S3-Leitlinie detailliert dargelegt. Sie sind dort (www.leitlinie-bipolar.de) einsehbar.

S3-guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders. Pharmacotherapy.

The German S3-Guidelines on Bipolar Disorders have been released online in May of 2012. S3 (“step 3”) stands for the currently available highest evidence based methodology guidelines can have. This includes the systematic review and appraisal of the available international scientific literature on bipolar disorders and a consensus of all relevant groups dealing with bipolar disorder on the recommendations. This article deals exclusively with pharmacotherapy of bipolar disorders. The chapter on treatment is subdivided in sections and structured in accordance to the different goals of therapy:

general principles of therapy, treatment of acute mania, treatment of acute bipolar depression, maintenance therapy, specific patient groups and specific treatment constellations. Within these sections, pharmacotherapy is one therapeutic strategy. During the process of the guideline development it became clear that substantial deficits exist in many areas of treatment of this disorder and that there is great need for further research concerning many aspects of pharmacotherapy. Hence, only in rare cases recommendations achieved the highest level A ("should be done"). Nevertheless, the guidelines try to give recommendations to all clinical relevant constellations. Graphics summarize the recommendations for the initial therapeutic step and for the subsequent steps in case of insufficient response to the previous step.
Key words: Bipolar disorder, S3-guidelines, pharmacotherapy, recommendations

Literatur

1. Bauer M. Neue evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. *Nervenarzt* 2012;83:564–7.
2. Brieger P, Bode L, Urban R, Pfennig A. Versorgung von Menschen mit bipolar affektiven Störungen in Deutschland: Welche Relevanz hat die S3-Leitlinie? *Nervenarzt* 2012;83:595–603.
3. DGBS e.V. und DGPPN e.V. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012 (www.leitlinie-bipolar.de) (letzter Zugriff am 26.10.2012).
4. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, 1. Auflage 2009. Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZQ, AWMF, 2009. Internet: www.dgppn.de, www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de. (*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, Deutscher Hausärzterverband, GwG, KND).
5. Gielen R, Geissler D, Giesler H, Bock T. Leitlinie Bipolare Störungen und die Bedeutung des Trialogs. Chancen und Risiken. *Nervenarzt* 2012;83:587–94.
6. Pfennig A, Kopp I, Strech D, Bauer M. Das Konzept der Entwicklung von S3-Leitlinien. Mehrwert gegenüber üblichen Standards, Problemfelder und Lösungsansätze. *Nervenarzt* 2010;81:1079–84.
7. Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Bräunig P, et al. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. *Nervenarzt* 2012;83:568–86.
8. Soltmann B, Pfennig A, Weikert B, Bauer M, et al. „Quality of reporting“ in Studien zur bipolaren Störung. Folgen für die Leitlinienentwicklung. *Nervenarzt* 2012;83:604–17.
9. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist Å, et al. Continuation of quetiapin versus switch to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: A randomized controlled study). *J Clin Psychiatr* 2011;72:1452–64.

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. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Liebing, Birgit Hecht und
Dr. Tanja Sauße
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: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

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 Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

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.



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Klinische Studie

Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

Vorteile durch zusätzliche Gabe von Pertuzumab

Frauen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom profitieren von der Gabe des neuen Anti-HER2-Antikörpers Pertuzumab zusätzlich zu der Kombination mit dem bereits etablierten Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab plus Docetaxel. Das progressionsfreie Überleben unter dem doppelten HER2-Angriff plus Chemotherapie verlängert sich im Vergleich mit der einfachen Anti-HER2- plus Chemotherapie um sechs Monate, das Sterberisiko war um 34% verringert. Die Rate kardialer Nebenwirkungen nahm nicht weiter zu. Nachdem Trastuzumab bereits in den USA zugelassen ist, wurde die europäische Zulassung aufgrund dieser überzeugenden Studiendaten im Dezember 2012 von der CHMP der EMA empfohlen.

Bei rund 20% aller Patientinnen mit Brustkrebs wird im Tumorgewebe eine Genamplifikation oder/und Überexpression des Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) nachgewiesen. Solche Karzinome sind aggressiver und bedeuten eine schlechte Prognose. Die Behandlung mit dem humanisierten monoklonalen Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) zusätzlich zu einer Chemotherapie verbessert bei HER2-positiven Brustkrebsformen signifikant das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im Vergleich mit einer alleinigen Chemotherapie. Trastuzumab bindet an die extrazelluläre Subdomäne IV des transmembranären Tyrosinkinase-Rezeptors und entfaltet seine Antitumoreffekte durch Blockade der HER2-Spaltung. Stimulation der Antikörper-abhängigen zellvermittelten Zytotoxizität und die Hemmung des Liganden-unabhängigen, HER2-vermittelten mitogenen Signalwegs. Allerdings schreitet bei den meisten HER2-positiven Mammakarzinom-Patientinnen die Erkrankung fort. Deshalb sind trotz des Fortschritts, den die Einführung von Trastuzumab gebracht hat, weitere Verbesserungen auf dem Gebiet der zielgerichteten Therapie notwendig.

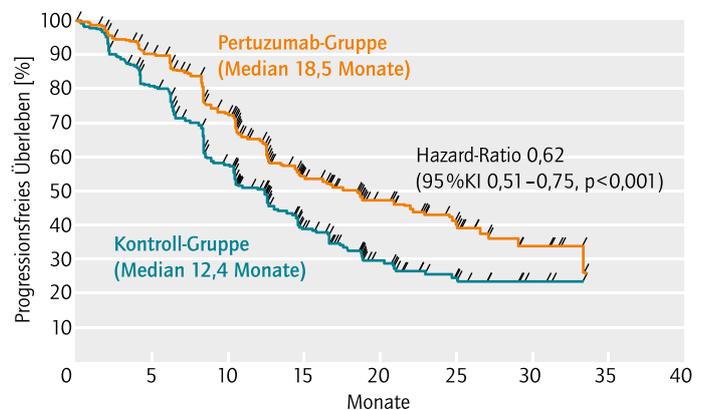
Pertuzumab ist eine der Neuentwicklungen in der Anti-HER2-Therapie. Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an der ex-

trazellulären HER2-Subdomäne II und damit an einer anderen Stelle bindet als Trastuzumab. Pertuzumab verhindert die Dimerisierung von HER2 mit anderen Liganden-aktivierten HER-Rezeptoren, überwiegend mit HER3. Wie Trastuzumab stimuliert auch Pertuzumab die Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität. Durch die unterschiedlichen HER2-Bindungsstellen und den komplementären Wirkungsmechanismus hatte die kombinierte Gabe beider Antikörper in verschiedenen HER2-Tumormodellen eine starke Antitumoreffektivität. In der CLEOPATRA-Studie (Clinical evalu-

ation of pertuzumab und trastuzumab) wurden Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Pertuzumab zur Zweierkombination Trastuzumab plus Docetaxel als Erstlinientherapie beim metastasierten HER2-Mammakarzinom untersucht.

Studienziel und -design

In die multizentrische randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden 808 Patientinnen mit einem HER2-positiven metastasierten Brustkrebs einbezogen. Die Bestätigung des HER2-Status erfolgte in einem zentralen Labor. Die Patientinnen wurden in einer 1:1-Randomisierung entweder der Kontrollgruppe mit der Zweierkombination Trastuzumab plus Docetaxel oder der Interventionsgruppe mit Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel jeweils als Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses zugewiesen. Die Stratifizierung erfolgte anhand der geographischen Region (Asien, Europa, Nordamerika, Südamerika) und der vorangegangenen Behandlung. Die Behandlung wurde bis zum Krankheitsprogress, definiert entsprechend den RECIST(Response evaluation criteria in solid tumors)-Kriterien, oder dem Auftreten intolerabler Toxizitäten fortgeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, festgestellt



Patientinnen [n]	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Pertuzumab-Gruppe	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Kontroll-Gruppe	406	311	209	93	42	17	7	0	0

Abb. 1. Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens (durch unabhängige Gutachter bewertet) [mod. nach Baselga et al.]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

durch einen unabhängigen Gutachter. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, festgestellt durch den behandelnden Arzt, die objektive Responderate und die Sicherheit.

Studienergebnisse

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 12,4 Monate in der Kontrollgruppe und 18,5 Monate in der Interventionsgruppe mit der zusätzlichen Pertuzumab-Gabe (Hazard-Ratio [HR] für Progress oder Tod 0,62, 95%-Konfidenzintervall 0,51–0,75, $p < 0,001$) (Abb. 1). Die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings einen starken Trend zugunsten der Dreierkombination mit Trastuzumab. Die objektive Responderate lag bei 69,3% in der Kontrollgruppe verglichen mit 80,2% in der Pertuzumab-Gruppe, die Differenz von 10,8 Prozentpunkten war statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Auch Patientinnen, die zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie mit oder ohne Trastuzumab erhielten, hatten mit der Dreifachkombination einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben (HR 0,62 bzw. 0,60).

Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen insgesamt vergleichbar. Eine Zunahme von linksventrikulären systolischen Dysfunktionen wurde nicht gesehen, die Raten von febriler Neutropenie und Diarrhö vom Grad 3 oder höher waren in der Pertuzumab-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Diskussion

Die Dreierkombination von Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel als Erstlinientherapie beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom verlängerte das progressionsfreie Überleben signifikant um 6,1 Monate gegenüber der Zweierkombination Trastuzumab plus Docetaxel. In der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens zeigte sich ein starker Trend zugunsten der Dreierkombination. Die Patientinnen, die zuvor adjuvant oder neoadjuvant eine Chemotherapie plus Trastuzumab erhalten hatten, schienen im metastasierten Stadium in gleichem Maße wie die Trastuzumab-naiven Patientinnen von

Positive Bewertung von Pertuzumab durch das CHMP

In einer weiteren Interimsanalyse konnte nun auch ein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für die Patientinnen der Pertuzumab-Gruppe festgestellt werden. So war das Sterberisiko in der Dreifachtherapie-Gruppe mit Pertuzumab + Trastuzumab + Doxetaxel um 34 % niedriger als in der Gruppe, die nur Trastuzumab und Docetaxel erhielt (HR 0,66; $p = 0,0008$).

Im Juni 2012 wurde Pertuzumab (Perjeta™) bereits von der FDA zugelassen.

Die europäische Zulassung wurde im Dezember 2012 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA empfohlen. Die Therapie ist laut CHMP für die Erstbehandlung für Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal wiederkehrendem Brustkrebs indiziert in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel.

Red.

der zielgerichteten Therapie zu profitieren. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar. Eine Zunahme der kardialen Toxizität in der Interventionsgruppe wurde nicht dokumentiert, Diarrhö, Hautausschlag, mukosale Entzündungen, febrile Neutropenie und trockene Haut traten in der Pertuzumab-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Die Überlegenheit beim progressionsfreien Überleben unter der Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab ergibt sich aus den spezifischen Gegebenheiten der Familie der EGF(Human epidermal growth factor)-Rezeptoren. Sie besteht aus den Mitgliedern HER1 (EGFR), HER2, HER3 und HER4. Die Signaltransduktion erfolgt nach Dimerisierung zwischen den EGFR-Familienmitgliedern entweder als Heterodi-

mere (verschiedene Rezeptoren) oder Homodimere (zwei gleiche Rezeptoren). Vor allem das HER2-HER3-Heterodimer scheint für die Aktivierung des Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Akt-mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalwegs von Bedeutung zu sein, der unter anderem Angiogenese, Zellüberleben, Apoptose und Proliferation steuert. Die beiden humanisierten monoklonalen anti-HER2-Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab binden an jeweils unterschiedlichen Subdomänen des extrazellulären Anteils von HER2 (Pertuzumab an Domäne II, Trastuzumab an Domäne IV), wodurch der Antitumoreffekt verstärkt wird. Eine ganze Reihe von weiteren HER-Therapien befinden sich derzeit in der Entwicklung, neben HER2-Antikörpern auch Immunkonjugate wie TDM1 (Trastuzumab-maytansine; Trastuzumab in Kombination mit DM1, einem Zytostatikum) und oral applizierbare kleine Moleküle wie Afatinib oder Neratinib (Abb. 2). Durch Einzel- oder Kombinationstherapien mit den bald zur Verfügung stehenden Optionen könnte sich die Prognose der HER2-positiven Mammakarzinom-Patientinnen weiter verbessern.

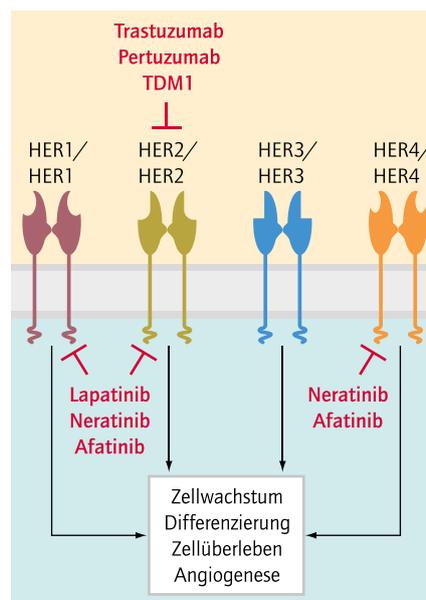


Abb. 2. Humane Epidermale Wachstumsfaktor-rezeptor(HER)-Familie und dort angreifende Wirkstoffe, die derzeit in klinischer Entwicklung (Neratinib und Afatinib) sind oder bereits auf dem Markt zugelassen sind (Trastuzumab, Lapatinib und Pertuzumab [z. B. USA]) [mod. nach Gradishar]

Quellen

- Baselga J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
- Gradishar WJ. HER2 therapy – an abundance of riches. *N Engl J Med* 2012;366:176–8.
- Swain SM et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): Abstract # P5:18–26.
- European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) Perjeta pertuzumab, 13 December 2012 (EMA/CHMP803313/2012).

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Aus Forschung und Entwicklung

Colitis ulcerosa

Behandlungserfolge mit dem Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib

Patienten mit mittlerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die mit dem Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib behandelt wurden, zeigten in einer klinischen Studie der Phase II häufiger eine klinische Antwort und Remission als solche unter Placebo.

Colitis ulcerosa ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die durch einen entzündlichen Befall des Mast- und Dickdarms charakterisiert ist. Die Krankheit flackert intermittierend auf, begleitet von Perioden der Remission. Behandelt wird Colitis ulcerosa mit Mesalamin, Glucocorticoiden, Azathioprin und mit gegen Tumornekrosefaktor alpha gerichteten Arzneistoffen wie Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®). Diese Substanzen sind allerdings nicht immer wirksam, einige sind mit schweren Nebenwirkungen behaftet.

Tofacitinib (CP-690,550, Xeljanz®, Zulassung USA 2012) ist ein selektiver oraler Inhibitor der Janus-Kinasen (JAK) 1, 2 und 3. In vitro zeigt Tofacitinib eine funktionelle Spezifität für die Tyrosinkinase JAK1 und JAK3. Diese Enzyme vermitteln die Signaltransduktionsaktivität, in welche auch die Gamma-Kette der Oberflächenrezeptoren für viele Zytokine involviert ist, einschließlich der Interleukine 2, 4, 7, 9, 15 und 21. Diese Zytokine sind von integraler Bedeutung für die Aktivierung, Funktion und Proliferation der Lymphozyten. Weiterhin inhibiert Tofacitinib die Interleukin-2-abhängige Differenzierung von Typ-2- und Typ-17-Helferzellen ebenso wie Lipopolysaccharid-induzierte immanente Immunantworten. Die Hemmung von JAK1 schwächt auch die Signalübertragung durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 und Interferon gamma.

Die Bedeutung der JAK-Kinasefamilie in der Pathogenese der Colitis ulcerosa ist noch unklar. Tofacitinib zeigte eine Wirksamkeit bei der Verhinderung der Transplantatabstoßung sowie in der

Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis.

Studienziel und -design

In einer achtwöchigen, Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie wurde Tofacitinib bei Patienten mit moderater bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht. Die Phase-II-Studie wurde zwischen Januar 2009 und September 2010 in 17 Ländern bei 194 Probanden von mindestens 18 Jahren durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und acht Wochen lang zweimal täglich mit Placebo, 0,5 mg, 3 mg, 10 mg oder 15 mg Tofacitinib behandelt.

Die demographischen und Krankheitscharakteristika waren in den Studiengruppen vergleichbar, signifikante Unterschiede waren nur in der Anwendung von Glucocorticoiden zu Studienbeginn vorhanden. Während der Studie erhielten 67,5% der Probanden zusätzlich zur Studienmedikation Aminosalicylate, 43,8% Glucocorticoide.

Zur Bewertung der Colitis-ulcerosa-Aktivität wurde die Mayo-Punkteskala herangezogen (Kasten). Primärer Studienendpunkt war die klinische Antwort nach acht Wochen, definiert als absolute Abnahme im Mayo-

Mayo-Punkteskala

Es handelt sich um eine Skala zur Bewertung der Colitis-ulcerosa-Aktivität. Sie reicht von 0 bis 12, wobei höhere Punktezahlen eine schwerere Erkrankung bedeuten. Die Skala setzt sich aus vier Unterskalen zusammen: Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, endoskopische Befunde und die Gesamtbewertung durch den Arzt. Diese Skalen reichen jeweils von 0 bis 3.

Punktesystem von 3 oder mehr vom Ausgangswert und einer relativen Abnahme von 30% oder mehr vom Ausgangswert, begleitet von einer Abnahme bei der rektalen Blutungspunktzahl um einen Punkt oder mehr oder ein absoluter rektaler Blutungswert von 0 oder 1.

Studienergebnis

157 der 194 rekrutierten Patienten beendeten die achtwöchige Studie. Die 10-mg-Dosierung erscheint aus bisheriger Sicht am vielversprechendsten und wird deshalb hier exemplarisch diskutiert. Eine klinische Antwort nach acht Wochen erreichten 42% der Patienten unter Placebo und 61% ($p=0,10$) der Probanden unter einer Dosierung von 10 mg Tofacitinib (Tab. 1). Klinische Remission wurde definiert als Mayo-Punktzahl ≤ 2 , mit keiner Unterskala > 1 . Sie wurde nach acht Wochen von 48% ($p=0,001$) der Patienten mit einer 10-mg-Dosierung gegenüber 10% der Probanden in der Placebo-Gruppe erreicht.

Eine endoskopische Antwort nach acht Wochen wurde bei 46% der Patienten mit Placebo und bei 67% ($p=0,07$) mit 10 mg Tofacitinib beobachtet. Eine endoskopische Remission nach acht Wochen trat bei 2% unter Placebo ein, vergli-

Tab. 1. Studiendesign und -ergebnis nach 8 Wochen

Dosis (2x/d)	Klinische Antwort [%]	Klinische Remission [%]	Endoskopische Antwort [%]	Endoskopische Remission [%]
Placebo (n=48)	42	10	46	2
0,5 mg Tofacitinib (n=31)	32 ($p=0,39$)	13 ($p=0,76$)	52 ($p=0,64$)	10 ($p=0,14$)
3 mg Tofacitinib (n=33)	48 ($p=0,55$)	33 ($p=0,01$)	58 ($p=0,30$)	18 ($p=0,01$)
10 mg Tofacitinib (n=33)	61 ($p=0,10$)	48 ($p<0,001$)	67 ($p=0,07$)	30 ($p<0,001$)
15 mg Tofacitinib (n=49)	78 ($p<0,001$)	41 ($p<0,001$)	78 ($p=0,001$)	27 ($p<0,001$)

chen mit 30% bei 10 mg Tofacitinib ($p < 0,001$).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Tofacitinib zählten grippeartige Symptome und Nasopharyngitis. Weiterhin wurde ein dosisabhängiger Anstieg sowohl in den LDL- als auch HDL-Cholesterolkonzentrationen beobachtet, die nach Absetzen des Wirkstoffs wieder zurückgingen. Im

Verlauf der Studie nahm die absolute Neutrophilenzahl bei drei Patienten unter 1500 Zellen pro mm^3 ab.

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit dem oralen Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib bei der Behandlung von Patienten mit akuter Colitis ulcerosa sind ermu-

tigend und sollten in Langzeitstudien weiter überprüft werden.

Quelle

Sandborn WJ, et al. Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367:616–24.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Therapiehinweise

Antikörpertherapie

Ustekinumab wirkt bei refraktärem Morbus Crohn

Bei Patienten, deren Crohn-Krankheit sich als TNF- α -Blocker-resistent erwiesen hatte, konnte in einer Phase-IIb-Studie mit Ustekinumab (Stelara®) zu einem relevanten Anteil eine klinische Besserung erreicht werden.

Morbus Crohn ist eine chronische, unspezifische Entzündung, die im gesamten Verdauungstrakt auftreten kann. Meist ist jedoch der Dünn- oder Dickdarm betroffen. Während der Entzündung sezernieren Makrophagen der befallenen Schleimhaut den Entzündungsmediator Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α). Anti-TNF- α -Wirkstoffe wie Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) und Etanercept (Enbrel®) beeinflussen auf unterschiedliche Weise die Zytokin-Rezeptor-Wechselwirkung und hemmen so die Auslösung oder Verstärkung der entzündlichen Reaktion. Ein Drittel der Morbus-Crohn-Patienten allerdings reagiert nicht auf eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten, ein weiteres Drittel spricht nur vorübergehend an. Oft hilft dann weder eine Dosiserhöhung noch der Umstieg auf einen anderen TNF- α -Blocker.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass auch die Zytokine Interleukin 12 (IL-12) und Interleukin 23 (IL-23) an der Pathophysiologie von M. Crohn beteiligt sind. Das zur Behandlung von schwerer Plaque-Psoriasis zugelassene Ustekinumab (Stelara®) ist ein

rein humaner monoklonaler IgG₁ κ -Antikörper. Er bindet an die p40-Untereinheit von IL-12/23, wodurch diese nicht mehr mit ihren Rezeptoren an der Oberfläche von Immunzellen (z. B. T-Zellen) interagieren können. So wird eine wichtige Botenstoff-Funktion von IL-12 und IL-23 behindert und die Signalkaskade unterbrochen, die über T-Zell-Differenzierung und -Aktivierung zur Entzündungsreaktion führt. In einer früheren Studie der Phase IIa wurde gezeigt, dass Ustekinumab auch bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Crohn-Erkrankung eine Wirkung aufweist. Darauf aufbauend wurde nun eine internationale Phase-IIb-Studie, die CERTIFI (Crohn's evaluation of response to ustekinumab anti-interleukin-12/23 for induction)-Studie durchgeführt.

Studiendesign

Teilnehmer waren 526 mindestens 18-jährige Patienten mit mäßigem bis schwerem M. Crohn: sie hatten 220 bis 450 Punkte auf der 0 bis 600 Punkte umfassenden Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-Skala. Alle hatten auf TNF- α -Antagonisten nicht angespro-

chen oder zeigten nach deren Gabe nicht tolerierbare Nebenwirkungen. In der Induktionsphase (Woche 0–8) erhielten sie randomisiert intravenös 1, 3 oder 6 mg Ustekinumab pro kg Körpergewicht oder Placebo. Für die Erhaltungstherapie (Woche 8–36) wurden die Patienten erneut randomisiert, je nachdem, ob sie nach sechs Wochen auf Ustekinumab angesprochen hatten ($n=145$) oder nicht, und erhielten in der 8. und der 16. Woche jeweils eine subkutane Injektion von 90 mg Ustekinumab oder Placebo.

Primärer Endpunkt war eine klinische Besserung (≥ 100 Punkte auf der CDAI-Skala) nach sechs Wochen.

Studienergebnisse

Den primären Endpunkt erreichten 36,6%, 34,1% und 39,7% der Teilnehmer mit 1, 3 bzw. 6 mg Ustekinumab/kg Körpergewicht im Vergleich zu

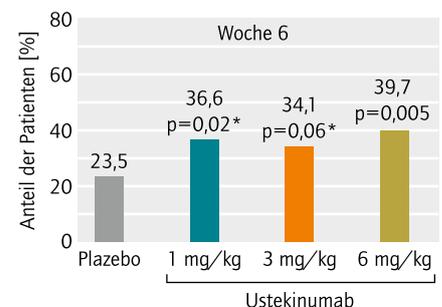


Abb. 1. Anteil der Patienten, bei dem eine klinische Besserung (≥ 100 Punkte auf der CDAI-Skala) nach 6 Wochen Therapie auftrat. *gemäß Studienprotokoll nicht signifikant, weil mit der höheren Dosis (3 mg/kg) kein signifikanter Unterschied erreicht wurde.

23,5% mit Plazebo ($p=0,005$ für den Vergleich mit der Höchstdosisgruppe, Abb. 1).

Die Responder der Induktionsphase sprachen in der Erhaltungsphase (Kontrolle in der 22. Woche) zu 69,4% (vs. 42,5% mit Plazebo) auf das Verum an ($p<0,001$), 41,7% (vs. 27,4%, $p=0,03$) erreichten eine Remission.

Patienten, die nicht auf die Einleitungsphase angesprochen hatten, zeigten auch in der Dauertherapie kein An-

sprechen. Die Ansprechraten in Woche 22 betragen in der Ustekinumab-Gruppe 20,2% und in der Plazebo-Gruppe 18,2% ($p=0,71$).

Wie bei allen Biologika kommt es bei Ustekinumab zur Immunsuppression; bei sechs Patienten in der Einleitungsphase und bei vier Patienten in der Erhaltungsphase traten schwere Infektionen auf. Ein Patient entwickelte ein Basaliom.

Multiple Sklerose

Behandlungserfolge mit Alemtuzumab

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab, der ursprünglich zur Behandlung von Leukämien entwickelt wurde, ist auch bei multipler Sklerose wirksam. In zwei Phase-III-Studien war Alemtuzumab sowohl in einer Ersttherapie als auch bei Patienten mit therapierefraktären Erkrankungen einer Standardtherapie mit Interferon beta-1a überlegen.

Die Behandlungsoptionen für *multiple Sklerose (MS)* haben sich in den letzten Jahren stark verändert. Obwohl sich die verschiedenen Wirkstoffe in ihrer Anwendungsweise, Wirksamkeit oder ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden, zielen sie doch alle in erster Linie auf vermutete autoimmune und inflammatorische pathogene Prozesse, die der Krankheit zugrunde liegen.

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der spezifisch an das Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche von normalen und malignen Leukozyten bindet und so zu deren Zerstörung führt. Ursprünglich für die Therapie bestimmter Leukämien entwickelt (MabCampath®), scheint die immunsupprimierende Wirkung von Alemtuzumab auch bei der Therapie der multiplen Sklerose zu nützen, wie zwei Phase-III-Studien, die CARE-MS I (Comparison of Alemtuzumab and Rebif efficacy in multiple sclerosis) und die CARE-MS II belegen.

CARE-MS I

In die randomisierte Phase-III-Studie wurden zwischen September 2007 und April 2009 581 Patienten mit nicht vorbehandelter schubförmig remittierender multipler Sklerose im Alter zwischen 18 und 50 Jahren aus 16 Ländern aufgenommen. Die Studienteilnehmer

wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 folgenden Therapiegruppen zugeteilt:

- Alemtuzumab 12 mg intravenös zu Studienbeginn über fünf Tage (erster Zyklus), nach 12 Monaten erneut über drei Tage (zweiter Zyklus); 386 Patienten (376 erhielten das Medikament)
- Interferon beta-1a (Rebif®) dreimal wöchentlich 44 µg subkutan; 195 Patienten (187 erhielten das Medikament)

Koprimäre Endpunkte waren die Rückfallrate und eine bis zu sechs Monate anhaltende Behinderung bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikationen erhalten hatten.

Im Vergleich zu Interferon beta-1a reduzierte Alemtuzumab die Rückfallrate signifikant. Im zweijährigen Beobachtungszeitraum erlitten 75 Patienten (40%) aus der Interferon-Gruppe einen Rückfall (122 Ereignisse), im Alemtuzumab-Arm trat dies bei 82 Patienten (22%) mit 119 Ereignissen ein. Dies entsprach einer Verbesserung mit dem monoklonalen Antikörper um 54,9% ($p<0,0001$).

Rückfallfrei blieben in den zwei Jahren unter der Behandlung mit Interferon beta-1a 59% der Probanden gegenüber 78% der Patienten mit Alemtuzumab ($p<0,0001$).

Fazit

Für Patienten mit refraktärem M. Crohn kann Ustekinumab eine Alternative sein. Ergebnisse aus größeren Studien mit längerer Beobachtungszeit müssen jedoch noch abgewartet werden.

Quelle

Sandborn WJ, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–28.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

Bezüglich der anhaltenden *MS-bedingten Behinderungen* wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen festgestellt. Betroffen waren 20 Patienten (11%) mit Interferon beta-1a und 30 (8%) mit Alemtuzumab (Hazard-Ratio [HR] 0,70; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,40–1,23; $p=0,22$).

CARE-MS II

An dieser randomisierten Phase-III-Studie nahmen 840 Patienten mit multipler Sklerose teil, die unter einer Standardtherapie mit Interferon beta-1a oder Glatiramer mindestens einen neuen Krankheitsschub erlitten hatten. Die Patienten, die zwischen Oktober 2007 und September 2009 in 23 Ländern rekrutiert wurden, wurden randomisiert im Verhältnis 1:2:2 weiter mit Interferon beta-1a, 12 mg Alemtuzumab oder 24 mg Alemtuzumab behandelt. Das Therapieschema und die Studienendpunkte entsprachen denen in der CARE-MS-I-Studie. Der Studienarm mit 24 mg Alemtuzumab wurde im Verlauf der Studie abgebrochen, die Daten jedoch in die Sicherheitsbewertung mit eingeschlossen.

104 Patienten (51%) in der Interferon-beta-1a-Gruppe erlitten mit 201 Ereignissen einen Rückfall, verglichen mit 147 Probanden (35%) mit 236 Ereignissen in der Alemtuzumab-Gruppe (Ratenverhältnisse 0,51; 95%-KI 0,39–0,65; $p<0,0001$). Dies entspricht einer Verbesserung um 49,4% mit Alemtuzumab. Über die Studiendauer von zwei Jahren blieben 94 Patienten (47%) im Interferon-Arm und 278 Patienten (65%) unter Alemtuzumab ohne erneuten Schub ($p<0,0001$).

Gegenüber CARE-MS I war der Unterschied in Bezug auf die anhaltende

Zunahme der MS-bedingten-Behinderungen in der CARE-MS II signifikant: Sie wurde bei 20% der mit Interferon beta-1a gegenüber 13% der mit Alemtuzumab behandelten Patienten registriert (HR 0,58; 95%-KI 0,38–0,87; p=0,008). Der Vorteil für Alemtuzumab belief sich somit auf 42%.

Die Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit Alemtuzumab auftraten, waren in beiden Studien vergleichbar. In etwa 90% der Fälle handelte es sich um Infusionsreaktionen wie Kopfschmerzen, Hautausschläge oder Fieber, die in der Regel leicht bis mittelschwer verliefen. Weiterhin wurde mit Alemtuzumab eine erhöhte Infektanfälligkeit beobachtet; Infektionen traten in der CARE-MS-I-Studie bei 67% gegenüber 45% mit Interferon beta-1a, in der CARE-MS-II-Studie bei 77% versus 66% auf. Schwere Komplikationen oder Todesfälle traten dabei nicht auf. Bei 16% der Patienten wurden unter Alemtuzumab jedoch Herpesinfektionen registriert, gegenüber 2% mit Interferon beta-1a. Zu beachten ist zudem die Problematik einer möglichen Immunreaktion. In der CARE-MS-I-Studie entwickelten 18% der mit dem monoklonalen Antikörper Behandelten Störungen der Schilddrüsenfunktion, in der CARE-MS-II-Studie waren es 16%. Bei jeweils zwei Patienten wurde ein papilläres Schilddrüsenkarzinom

entdeckt und je drei Patienten aus beiden Studien erkrankten an einer Immunthrombozytopenie.

Diskussion

In zwei Phase-III-Studien an Patienten mit schubförmiger remittierender multipler Sklerose erwies sich der monoklonale Antikörper Alemtuzumab einer Therapie mit Interferon beta-1a überlegen. Der Nutzen von Alemtuzumab zeigte sich stärker bei Patienten, die zuvor bereits mit einer Standardtherapie behandelt worden waren, als bei zuvor unbehandelten Patienten. Bei fortgeschrittener Erkrankung in der CARE-MS-II-Studie verringerten sich im Gegensatz zu den Neuerkrankungen in der CARE-MS-I-Studie sowohl die Schubrate signifikant als auch die Beeinträchtigungen, die mit MS einhergehen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren mit dem monoklonalen Antikörper erwartet worden, müssen aber sorgfältig überwacht werden. Wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Alemtuzumab im Vergleich zu den zwei anderen Wirkstoffen zu bewerten ist, die vor kurzem zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen wurden, Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®), muss noch weiter untersucht werden. Der Einsatz eines Medikaments hängt neben seiner Wirksamkeit und sei-

nen Nebenwirkungen auch entscheidend von seinem Preis ab. Gerade in diesem Punkt gibt es in Bezug auf Alemtuzumab Bedenken. Der monoklonale Antikörper war bisher unter dem Namen MabCampath® zur Behandlung von Leukämien zugelassen und zur Therapie der MS off Label eingesetzt worden. Inzwischen hat jedoch der Hersteller Genzyme MabCampath® vom Markt genommen (für Leukämie-Patienten, die Alemtuzumab benötigen, wird es auf Einzelanforderung kostenfrei zur Verfügung gestellt) und für die USA und Europa die Zulassung von Alemtuzumab zur Therapie von MS beantragt. Experten befürchten eine Preissteigerung, die sich zum Nachteil der Patienten auswirken könnte.

Quellen

- Cohen JA, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–28.
- Coles AJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–39.
- Sprenger T, Kappos L. Alemtuzumab for multiple sclerosis: who and when to treat? *Lancet* 2012;380:1795–7.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Rheumatoide Arthritis

Kein generell erhöhtes Krebsrisiko durch Biologika

Patienten mit rheumatoider Arthritis, die nicht auf herkömmliche Antirheumatika ansprechen, können oftmals erfolgreich mit Biologika behandelt werden. Bedenken, dass die Anwendung dieser Medikamente mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen könnte, wurden in einer Metaanalyse von 63 klinischen Studien nicht bestätigt.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) kann eine Standardtherapie mit krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika (Disease-modifying antirheumatic drugs [DMARDs]) zwar die Krankheitsaktivität verringern, die Gelenkzerstörung verlangsamen und die Lebensqualität verbessern, aber nicht alle Patienten sprechen auf diese Medikamente an. Biologika bringen in vie-

len solchen Fällen deutliche klinische Verbesserungen. Sie lindern nicht nur die Symptome, sondern können auch vor einer fortschreitenden Gelenkzerstörung schützen. Die Wirkstoffe greifen in das Immunsystem ein, indem sie beispielsweise die Signalübermittlung durch die Botenstoffe Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), Interleukin(IL) 1 oder IL-6 hemmen (Tab. 1). Nach Daten

aus Patientenregistern bis 2010 werden in Europa und den USA etwa 25 bis 56% der RA-Patienten mit Biologika behandelt.

Nachdem bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) vermehrt Meldungen über spontane Lymphome bei mit TNF-α-Inhibitoren behandelten Kindern und Jugendlichen eingegangen waren und nur wenige Daten zur Sicherheit dieser Wirkstoffe im Hinblick auf die Entstehung von Krebserkrankungen vorlagen, führte eine internationale Autorengruppe eine große Metaanalyse durch, in der sie das Krebsrisiko unter Therapie mit TNF-α-Inhibitoren und anderen Biologika untersuchten.

Methodik

Für die Metaanalyse wurden systematisch verschiedene Datenbanken nach

randomisierten klinischen Studien von Beginn der Biologika-Therapie bis Juli 2012 durchsucht. Die Studien wurden in die Analyse aufgenommen,

- wenn ausschließlich Patienten mit rheumatoider Arthritis teilnahmen,
- wenn die Sicherheit von Biologika (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab oder Tocilizumab) im Vergleich zu Placebo und/oder einem Basistherapeutikum untersucht wurde, und
- wenn die Nachbeobachtungszeit mindestens 24 Wochen betrug.

Primär wurde die Anzahl und Art der in den Studien aufgetretenen Tumoren ausgewertet. In weiteren Analysen wurde überprüft, ob sich das Krebsrisiko bei Biologika-Monotherapien gegenüber Kombinationstherapien mit einem DMARD unterscheidet. Hierfür wurde jeweils sowohl das relative Risiko als auch das sogenannte Peto-Odds-Ratio (Peto-OR) berechnet; Letzteres ist ein Maß, das die Risikoverhältnisse beim Vergleich seltener Ereignisse besonders genau wiedergibt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 63 Studien die Einschlusskriterien. An diesen nahmen 29423 Patienten teil, von denen 15989 eine Kombinationstherapie aus einem Biologikum plus Methotrexat und/oder einem anderen DMARD erhielten und 3615 eine Monotherapie mit einem Biologikum; 9819 Patienten waren in einer Kontrollgruppe (Placebo und/oder DMARD). Das mittlere Alter der Patienten lag in den Studien zwischen 45 und 57 Jahren, die mittlere Krankheitsdauer zwischen 0,35 und 13 Jahren.

Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 24 und 156 Wochen. Wegen unerwünschter Ereignisse brachen 23% der Patienten in der Monotherapie-Gruppe die Behandlung ab, in der Kombinationstherapie-Gruppe waren es 33% und in der Kontrollgruppe 18%; die Abbruchraten wegen mangelnder Wirksamkeit betragen 37%, 29% und 50%.

Insgesamt entwickelten 211 Patienten eine Tumorerkrankung (Tab. 2), davon waren 23 in der Biologika-Monotherapie-Gruppe, 123 in der Biologika-Kombinationstherapie-Gruppe und 65 in der Kontrollgruppe. Bei den 211 Tu-

Tab. 1. Biologika, die zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden

Wirkstoff (Handelsname)	Wirkungsmechanismus
Abatacept (Orencia®)	Fusionsprotein, das durch Bindung an CD80 und CD86 die Aktivierung von CD28-positiven T-Lymphozyten vermindert
Adalimumab (Humira®)	Antikörper gegen TNF- α
Anakinra (Kineret®)	Rekombinanter IL-1-Rezeptorantagonist
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Antikörperfragment gegen TNF- α
Etanercept (Enbrel®)	Fusionsprotein, das als löslicher TNF-Rezeptor die Bindung von TNF- α an TNF- α -Rezeptoren auf der Zelloberfläche verhindert
Golimumab (Simponi®)	Antikörper gegen TNF- α
Infliximab (Remicade®)	Antikörper gegen TNF- α
Rituximab (MabThera®)	Antikörper gegen das CD20-Antigen, der eine B-Zell-Depletion bewirkt
Tocilizumab (RoActemra®)	Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor

CD: Cluster of differentiation; TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha; IL: Interleukin

moren handelte es sich um 118 solide Tumoren, 48 Hauttumoren, 14 Lymphome, 5 hämatologische Nicht-Lymphom-Neoplasien und 26 nicht spezifizierte Tumoren.

Das einzige statistisch signifikant erhöhte Risiko für Tumoren ergab sich bei der Berechnung des Peto-OR für die Kombinationstherapie eines TNF- α -Inhibitors mit einem DMARD gegenüber einer DMARD-Monotherapie nach 52 Wochen (Peto-OR 2,1; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,1–3,9; $p \leq 0,05$). Bei Berechnung des relativen Risikos und zu anderen Zeitpunkten (24, 104, 156 Wochen) war das Risiko jedoch nicht signifikant erhöht. Auch wenn TNF- α -Inhibitoren allein verabreicht wurden, ergab sich kein erhöhtes Krebsrisiko gegenüber einer DMARD-Monotherapie oder Placebo.

Bei einer Kombinationstherapie mit Anakinra und Methotrexat zeigte sich nach 24 Wochen ein deutlich geringeres Krebsrisiko als bei Methotrexat-Monotherapie (Peto-OR 0,11; 95%-KI 0,03–0,45; $p \leq 0,05$) mit einer absoluten Risikoverminderung von 9 Fällen pro 1000 Patienten.

Das Risiko für Hautkrebs (Nicht-Melanom) war bei Patienten, die Anakinra erhielten, verringert (Peto-OR 0,06;

95%-KI 0,00–0,94; $p = 0,05$). Unter TNF- α -Inhibitoren war das Risiko für Lymphome und andere hämatologische Tumorerkrankungen zwar erhöht, die Werte erreichten aber keine statistische Signifikanz (Peto-OR 2,14; 95%-KI 0,55–8,38; $p = 0,28$ bzw. 5,30; 95%-KI 0,80–34,99; $p = 0,08$).

Diskussion

Das Risiko für Tumorerkrankungen im Allgemeinen ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht erhöht, wenn sie mit Biologika behandelt werden. In der vorliegenden Metaanalyse war innerhalb der ersten 24 Wochen einer solchen Therapie kein Anstieg des Krebsrisikos zu beobachten. Man kann daher davon ausgehen, dass die untersuchten Biologika den Ausbruch einer bereits vorbestehenden, noch unentdeckten Tumorerkrankung nicht beschleunigen.

Der beobachtete Anstieg des Krebsrisikos unter einer Kombinationstherapie mit TNF- α -Inhibitoren war nur nach 52 Wochen nachzuweisen, aber nicht zu anderen Zeitpunkten, nicht in allen analytischen Verfahren und nicht bei Monotherapie mit TNF- α -Inhibitoren. Die Krebsinzidenz war dabei insgesamt sehr niedrig (1,1% versus 0,5% in der Kontrollgruppe), sodass die absolute Risikoerhöhung dadurch nur sehr gering ist. Die Autoren halten den beobachteten Anstieg daher für nicht relevant.

Anakinra, ein IL-1-Rezeptorantagonist, war dagegen mit einem signifikant geringeren Risiko für Lymphome und Hauttumoren (Nicht-Melanome) assoziiert. Tatsächlich gibt es experimentelle Hinweise darauf, dass Anakinra

Tab. 2. Häufigkeit der Tumorerkrankungen

Therapie	Häufigkeit [n/N]	Häufigkeit [%] (95%-KI)
Gesamtkollektiv	211/29423	0,72 (0,63–0,82)
Biologika-Monotherapie	23/3615	0,64 (0,42–0,95)
Biologika-Kombination	123/15989	0,77 (0,65–0,92)
Kontrollgruppe	65/9819	0,66 (0,52–0,84)

KI: Konfidenzintervall

das Tumorwachstum hemmen und ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern könnte. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die Krebsrate in der Kontrollgruppe, in der neben Patienten unter Placebo auch Patienten unter DAMRDs waren, möglicherweise erhöht war und der beobachtete Effekt rein statistische Ursachen hat. Um das Krebsrisiko bei längerfristiger Anwendung von Biologika oder bei Patienten mit einer Krebsvorgeschichte

oder anderen Risikofaktoren für Krebs beurteilen zu können, müssen weitere systematische Auswertungen von Beobachtungsstudien durchgeführt werden.

Fazit

Der Metaanalyse von 63 randomisierten klinischen Studien zufolge besteht für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die über mindestens 24 Wochen nachbeobachtet

wurden, bei Anwendung von Biologika kein erhöhtes Krebsrisiko.

Quelle

Lopez-Olivo MA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy. a meta-analysis. JAMA 2012;308:898–908.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Neue Wirkstoffklasse SGLT-2-Inhibitoren

Dapagliflozin zur Therapie des Typ-2-Diabetes

Dapagliflozin ist ein neues Antidiabetikum zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes. Der neue Wirkstoff fördert die Glucoseausscheidung mit dem Urin, indem er ein Transportprotein hemmt, den Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2).

Mit dem Wirkprinzip der Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibition ist jetzt eine neue insulinunabhängige Behandlungsoption für Typ-2-Diabetiker verfügbar: Dapagliflozin (Forxiga®; Abb. 1) verstärkt die Ausscheidung von Glucose über die Nieren. Der neue Wirkstoff kann sowohl zur Monotherapie für Patienten, die Metformin (z. B. Meglucon®) nicht vertragen oder nicht anwenden dürfen, als auch zur Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen sowie auch Insulin eingesetzt werden.

Hemmung des Transportproteins SGLT-2

Der insulinunabhängige Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2/Sodium-Glucose-Cotransporter-2) ist in der S1- und S2-Region des proximalen Tu-

bulus der Nieren lokalisiert und zeichnet für rund 90% der gesamten renalen Glucose-Rückresorption verantwortlich. Die restlichen 10% werden über SGLT-1 reabsorbiert, der sich im S3-Segment des proximalen renalen Tubulus befindet (Abb. 2).

Dapagliflozin hemmt SGLT-2 in den Nieren hoch potent, selektiv und reversibel. Es ist mehr als 1400-mal selektiver für SGLT-2 als für SGLT-1 und wirkt weder auf andere Natrium-Glucose-Cotransporter noch auf transmembranäre Glucose-Transporterproteine (GLUT), die vor allem für den Glucose-transport in periphere Gewebe wichtig sind.

Durch die Inhibition von SGLT-2 wird die renale Glucose-Reabsorption gehemmt und so Glucose mit dem Urin ausgeschieden, was zu einer Reduktion der Blutzuckerwerte führt. Der glucosurische Effekt setzt nach der ersten Dosis ein, hält über das 24-stündige Dosisintervall an und bleibt während der gesamten Behandlung bestehen. Zusätzlich kommt es zu einer leichten Diurese und einer vorübergehenden Natriurese.

Dosierung und Pharmakokinetik

Dapagliflozin wird einmal täglich in einer Dosis von 10 mg eingenommen, unabhängig von einer Mahlzeit. In

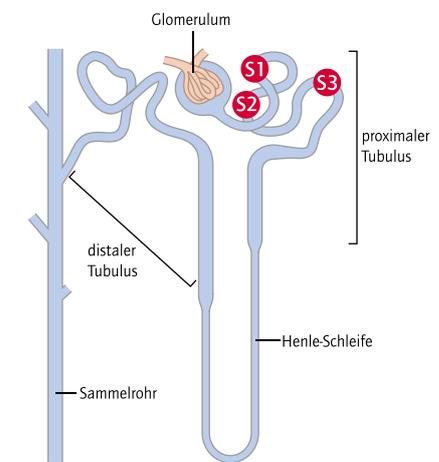


Abb. 2. Nephron. Im S1/S2-Segment befindet sich der Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (SGLT-2); im S3-Segment befindet sich der Natrium-Glucose-Cotransporter 1 (SGLT-1) [modifiziert nach Gerich JE. Diabet Med 2010;27:136–4].

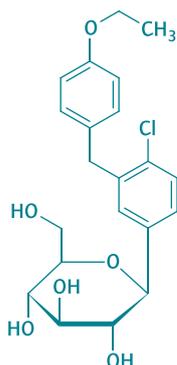


Abb. 1. Dapagliflozin

Kombination mit Insulin oder Arzneimitteln, welche die körpereigene Insulinproduktion fördern, muss die Dosis unter Umständen verringert werden, um das Risiko für eine Hypoglykämie zu senken.

Nach der Einnahme wird Dapagliflozin schnell und gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme im nüchternen Zustand erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Dapagliflozin nach Gabe einer 10-mg-Dosis beträgt 78%.

Dapagliflozin wird extensiv metabolisiert, wobei hauptsächlich der inaktive Metabolit Dapagliflozin-3-O-glucuronid entsteht. Die Biotransformation wird über die UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A9 vermittelt, ein Enzym, das in Leber und Niere vorkommt. Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme spielen beim Abbau nur eine untergeordnete

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rolle, weshalb keine diesbezüglichen Interaktionen erwartet werden.

Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Plasma beträgt bei gesunden Probanden 12,9 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg. Dapagliflozin und seine Metaboliten werden zu über 75 % mit dem Harn ausgeschieden, weniger als 2 % als unverändertes Dapagliflozin; rund 21 % werden in den Fäzes ausgeschieden, hier etwa 15 % als unveränderter Wirkstoff.

Dauerhaft niedrige Blutglucosespiegel

Die europäische Zulassung von Dapagliflozin basiert auf einem klinischen Entwicklungsprogramm, das elf doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien umfasste. In die Studien waren weltweit knapp 6000 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen fast 4000 Dapagliflozin erhielten.

Im Vergleich zu den Placebo-Patienten erreichte ein höherer Anteil der mit Dapagliflozin behandelten Patienten das Ziel eines HbA_{1c} von unter 7%. Dabei ist mit einer Monotherapie eine Senkung um rund 0,5 Prozentpunkte möglich, bei einer Kombinationstherapie um rund 0,5 bis 0,8 Prozentpunkte. In Kombination mit Metformin senkte Dapagliflozin den HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert in einer der für die Zulassung relevanten Studien nach 24 Wochen um 0,84 Prozentpunkte (vs. 0,30 Prozentpunkte bei Metformin und Placebo, $p < 0,0001$). Diese deutliche Senkung des HbA_{1c} konnte über zwei Jahre konstant aufrechterhalten werden.

Dapagliflozin

Wirkungsmechanismus: selektiver und reversibler Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT-2).

Dosierung: 10 mg/Tag unabhängig von einer Mahlzeit.

UAWs: u. a. erhöhtes Creatinin im Blut, Harnwegsinfektionen.

Pharmakokinetik: hauptsächlich Glucuronidierung und anschließend Ausscheidung im Harn. Kaum Abhängigkeit von CYP-Enzymen.

Wechselwirkungen: Verstärkung des diuretischen Effekts mit Thiazid- und Schleifendiuretika; Hypoglykämierisiko mit Insulin und insulinotropen Wirkstoffen

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeit von Hypoglykämien hing von der Art der in der jeweiligen Studie angewendeten Hintergrundtherapie ab. So war das Hypoglykämierisiko in den klinischen Studien unter einer Monotherapie mit Dapagliflozin relativ gering und lag auf Placebo-Niveau. Mit Dapagliflozin plus Metformin traten signifikant weniger Hypoglykämien auf als mit Sulfonylharnstoff plus Metformin (3,5 % vs. 40,8 %, $p < 0,0001$), bei vergleichbarer mittlerer HbA_{1c} -Senkung nach 52 Wochen. Insgesamt wiesen Studien mit Sulfonylharnstoffen und zur Add-on-Therapie mit Insulin höhere Hypoglykämieraten auf.

Bedingt durch die erhöhte Glucoseausscheidung im Urin kam es zu einer erhöhten Rate an Genital- (Vulvovaginitis, Balanitis) und Harnwegsinfektionen. Die Infektionen waren meist leicht bis mittelschwer und verschwanden in der Regel nach einem einzelnen Zyklus einer Standardbehandlung. Weitere häufige Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Dapagliflozin waren Rückenschmerzen, Dyslipidämie sowie ein erhöhter Hämatokrit. Die häufigsten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren erhöhtes Creatinin im Blut (0,4%), Harnwegsinfektionen (0,3%), Übelkeit (0,2%), Schwindel (0,2%) und Hautausschlag (0,2%).

Erhöhte Harnmenge, Blutdrucksenkung und Gewichtsabnahme

Durch die glucosurische Wirkung erhöht sich die Harnmenge. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Thiazid- und Schleifendiuretika kann Dapagliflozin deren diuretischen Effekt verstärken und das Risiko für eine Dehydratisierung und eine Hypotonie erhöhen. Dapagliflozin wird daher nicht zur Anwendung bei Patienten empfohlen, die Schleifendiuretika erhalten oder einen Volumenmangel haben, zum Beispiel aufgrund einer akuten Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Mit der erhöhten Diurese ist eine (in der Regel erwünschte) mäßige Abnahme des Blutdrucks verbunden, die bei Patienten mit sehr hohem Blutzuckerspiegel ausgeprägter sein kann. In einer der klinischen Studien über 24 Wochen betrug die Senkung 4,4 (syst.) und 2,1 (diast.) mmHg. Mit Vorsicht

sollte Dapagliflozin bei Patienten eingesetzt werden, für die ein Blutdruckabfall ein Risiko darstellen könnte.

Durch die erhöhte Glucoseausscheidung (ca. 70 g täglich) kommt es zu einem Kalorienverlust von rund 280 kcal täglich und dadurch zu einer Gewichtsabnahme, was bei den in der Regel übergewichtigen Typ-2-Diabetikern vorteilhaft ist. In den klinischen Studien lag der Gewichtsverlust bei 2 bis 3 kg nach 24 Wochen; er blieb über zwei Jahre erhalten.

Nicht wirksam bei stark verminderter Nierenfunktion

Da die Wirkung von Dapagliflozin von der Nierenfunktion abhängt, ist sie bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion reduziert und bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung aus. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance unter 60 ml/min) nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der Therapie mit Dapagliflozin und danach wird regelmäßig eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen. Dies ist vor allem vor Beginn einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln notwendig, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Wenn die Nierenfunktion zu stark abfällt, sollte die Behandlung mit Dapagliflozin abgebrochen werden.

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden.

Fazit

Dapagliflozin (Forxiga®) ist der erste zugelassene Wirkstoff einer neuen Antidiabetika-Klasse, der SGLT-2-Inhibitoren. Die Substanz fördert die Ausscheidung von Glucose mit dem Urin und kann sowohl zur Monotherapie als auch zur Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen sowie Insulin eingesetzt

werden. Dapagliflozin eignet sich vor allem bei übergewichtigen Patienten im Anfangsstadium des Typ-2-Diabetes mit einem Alter von etwa 50 Jahren, die keine Nierenschäden aufweisen, da für die Anwendung die Nierenfunktion intakt sein sollte.

Dapagliflozin wirkt insulinunabhängig und beinhaltet selbst nur ein geringes Hypoglykämierisiko. Ein weiterer Vorteil: Durch die er-

höhte Glucoseausscheidung (ca. 70 g täglich) kommt es zu einem Kalorienverlust von rund 280 kcal täglich. In den Zulassungsstudien führte Dapagliflozin in Kombination mit Metformin zu einer Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,8 Prozentpunkte über einen Zeitraum von zwei Jahren. Zu den weiteren Folgen der Therapie zählten eine anhaltende Gewichtsreduktion von 2 bis 3 kg sowie eine

Blutdrucksenkung von bis zu 4,4 mmHg.

Quellen

Fachinformation Forxiga®, Stand November 2012. Prof. Dr. Stephan Matthaer, Quakenbrück; Prof. Dr. Roland E. Schmieder, Erlangen; Pressegespräch „Der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin: Erster zugelassener Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zur Therapie des Typ-2-Diabetes“, Frankfurt/M., 24. Januar 2013, veranstaltet von AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb.

Dr. Bettina Hellwig, Konstanz

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Diabetes mellitus Typ 2

Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmung mit Empagliflozin

Außer dem Pankreas und dem Dünndarm spielen auch die Nieren bei der Blutzuckerkontrolle eine wichtige Rolle; denn über spezifische Transporter wird ein Großteil der primär über die Nephronen ausgeschiedenen Glucose wieder rückresorbiert. Mit Empagliflozin steht ein selektiver Inhibitor der Natrium-Glucose-Cotransporter-Proteins 2 (SGLT-2) zur Verfügung, der als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin nicht nur den Nüchternblutzucker und den HbA_{1c}-Wert, sondern auch Körpergewicht und Blutdruck senkt, so das Fazit eines von den Firmen Boehringer Ingelheim und Lilly anlässlich der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Berlin veranstalteten Pressegesprächs.

Bei der Regulation des Blutzuckers im Sinne einer antiglykämischen Wirkung spielen neben dem Pankreas und dem Dünndarm auch die Nieren eine entscheidende Rolle. Während das Pankreas über die Insulin- und Glucagon-Ausschüttung in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreift, entfaltet der Dünndarm über die dort gebildeten Inkretine eine blutzuckersenkende Wirkung. Im Unterschied zu diesen beiden Organen wirken die Nieren bei der Blutzuckerregulation insulinunabhängig. Zum einen findet dort eine Glukoneogenese statt, zum anderen wird ein Großteil der über die Nephronen ausgeschiedenen Glucose in den Tubuli rückresorbiert. Dies erfolgt über spezifische Natrium-

Glucose-Cotransporter-Systeme, die die Glucose aus dem Tubuluslumen in die Tubuluszellen befördern. Dabei werden zwei Subtypen dieser Natrium-Glucose-Cotransporter-Systeme (SGLT) unterschieden. Während bei SGLT-1 das Verhältnis von Natrium zu Glucose 2:1 beträgt, transportiert SGLT-2 pro Natriumion ein Glucose-Molekül. Somit ist SGLT-2 allein für rund 90% der Glucose-Rückresorption in der Niere verantwortlich.

Empagliflozin: Ein selektiver SGLT-2-Inhibitor

Empagliflozin (Abb. 1) ist ein selektiver und potenter Inhibitor der SGLT-2, der sich zurzeit in der klinischen Entwicklung befindet. Die Insulinunabhängi-

ge Wirkung dieser Substanz wird als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin im Rahmen eines umfangreichen Studienprogramms bei Typ-2-Diabetikern untersucht. Dabei zeigte sich, dass Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern nicht nur den Nüchternblutzucker und den HbA_{1c}-Wert, sondern auch das Körpergewicht und den Blutdruck reduziert.

Im Rahmen einer Studie wurden 659 Typ-2-Diabetiker, die zuvor über zwölf Wochen in eine von zwei Phase-IIb-Studien eingeschlossen waren, für weitere 78 Wochen mit 10 mg oder 25 mg Empagliflozin als Monotherapie oder zusammen mit Metformin behandelt, und zwar im Vergleich mit einer Metformin-Monotherapie oder mit der Kombination Sitagliptin plus Metformin. Bei Patienten, die mit 10 mg Empagliflozin behandelt wurden, fand sich nach 90 Wochen eine Senkung des

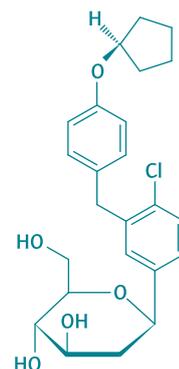


Abb. 1. Empagliflozin: selektiver Hemmer des Natrium-Glucose-Cotransporter-Proteins 2 (SGLT-2)

mittleren HbA_{1c}-Werts um 0,34 Prozentpunkte, bei Gabe von 25 mg Empagliflozin um 0,47 Prozentpunkte und bei einer Metformin-Monotherapie um 0,56 Prozentpunkte. Während unter 10 mg Empagliflozin das Körpergewicht um 2,24 kg sank, betrug die Gewichtsabnahme unter 25 mg Empagliflozin 2,61 kg im Vergleich zu 1,28 kg bei einer Metformin-Monotherapie.

Wurde Empagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin gegeben, so wurde bei einer Dosierung von 10 mg der mittlere HbA_{1c}-Wert um 0,34 Prozentpunkte und das Körpergewicht um 3,14 kg, mit 25 mg Empagliflozin der HbA_{1c}-Wert um 0,63 Prozentpunkte und das Körpergewicht um 4,03 kg gesenkt. Bei Patienten, die Sitagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin erhielten, sank der HbA_{1c}-Wert um 0,40 Prozentpunkte und das Körpergewicht um 0,41 kg.

Die Empagliflozin-Therapie wurde während der gesamten Behandlungsdauer gut vertragen. Mehr als 90% der berichteten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mäßig schwer. Unter 10 mg Empagliflozin traten bei 0,9% und unter 25 mg Empagliflozin bei 3,6% der Patienten Hypoglykämien auf im Vergleich zu 7,1% bei einer Metformin-Monotherapie und 5,4% bei der Kombination Sitagliptin plus Metformin. Harnwegsinfektionen wurden unter der niedrig dosierten Empa-

gliflozin-Therapie bei 3,8% und unter der höher dosierten Empagliflozin-Therapie bei 12,7% der Patienten dokumentiert, unter Metformin bei 3,6% und bei der Kombination Sitagliptin plus Metformin bei 12,5% der Patienten. Die Rate an Genitalinfektionen lag unter Empagliflozin bei 3,0 bzw. 5,5% im Vergleich zu 1,8% unter Metformin und 0% unter der Kombination Sitagliptin plus Metformin [1].

Antihypertensive Begleitwirkung

Die gepoolten Phase-IIb-Daten wurden auch nach den Auswirkungen auf den Blutdruck analysiert. So konnte nach einer zwölfwöchigen Therapie mit 10 bzw. 25 mg Empagliflozin eine Senkung des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks von 3,8 mmHg bzw. 4,5 mmHg dokumentiert werden, wobei Patienten mit einem höheren systolischen Blutdruck (> 140 mmHg als Ausgangswert) eine stärkere Blutdrucksenkung zeigten. Bei ihnen konnte der systolische Blutdruck mit 10 mg Empagliflozin um 17,0 mmHg und mit 25 mg Empagliflozin um 13,4 mmHg gesenkt werden. Für beide Dosierungen war die Senkung vom Ausgangswert im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant. Die in beiden Dosierungen erzielte Senkung des diastolischen Blutdrucks war zwar stärker als unter Placebo, jedoch statistisch nicht signifikant. Die Blutdruck-

Weitere SGLT-2-Inhibitoren

Im Dezember 2012 wurde der SGLT-2-Inhibitor **Dapagliflozin** (Forxiga[®]; Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca) von der Europäischen Kommission zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen.

Canagliflozin (Invokana; Janssen) erhielt im Januar 2013 eine Zulassungsempfehlung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA).

senkungen korrelierten nicht mit Gewichtsverlust oder der Abnahme des HbA_{1c}-Werts [2].

Quellen

Prof. Michael Nauck, Bad Lauterberg; Dr. Ludwig Merker, Dormagen; internationale Presseveranstaltung „3 Dimensions in Diabetes: 1 Alliance – 2 Companies – 3 Compounds“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim und Lilly im Rahmen der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Berlin, 1. Oktober 2012.

1. Woerle HJ, et al. Safety and efficacy of empagliflozin as monotherapy or add-on therapy to metformin in a 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association's (ADA's) 72nd Scientific Sessions. June 8–12, Philadelphia, PA, Abstract #49-LB.
2. Heach T, et al. The sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin lowers blood pressure independent of weight or HbA1c change. 48th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting 1–5 October, Berlin, Germany.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Diastolische Herzinsuffizienz

Neue Substanz mit dualem Wirkprinzip verspricht günstige Wirkung

Für die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz gibt es bisher keine evidenzbasierten und etablierten medikamentösen Therapiestrategien. Mit LCZ696 wurde eine Substanz entwickelt, die sowohl die Angiotensin-Rezeptoren als auch das Enzym Nephilysin hemmt. In der PARAMOUNT-Studie wurde die Substanz mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Valsartan verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen der Hot-Line-Session beim Europäischen Kardiologenkongress Ende August 2012 in München präsentiert und diskutiert.

Von einer *diastolischen Herzinsuffizienz* spricht man, wenn bei Herzinsuffizienz-Symptomatik die linksventrikuläre Auswurfraction weitgehend erhalten ist (EF > 45%). Dabei handelt es sich keinesfalls um eine seltene Erkrank-

ung, denn bei jedem zweiten herzinsuffizienten Patienten ist die diastolische Funktion gestört. Im Unterschied zur systolischen Herzinsuffizienz gibt es bisher jedoch keine evidenzbasierten medikamentösen Therapiestrategie-

nen. Aus pathophysiologischer Sicht könnten Substanzen, die die Hypertrophie und die Fibrosierung des Myokards hemmen, günstig wirken. Dazu gehören neben den Aldosteronantagonisten auch Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems wie ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorinhibitoren. Bei der Pathogenese der Herzinsuffizienz spielt jedoch auch das endogene natriuretische Peptid-System eine Rolle. Deshalb könnte auch die Ausschaltung von *Nephilysin*, einer Endopeptidase, die für den Abbau der natriuretischen Peptide verantwortlich ist, für herzinsuffiziente Patienten günstig sein.

PARAMOUNT-Studie

Mit LCZ696 wurde eine Substanz entwickelt, die sowohl die Angiotensin-Rezeptoren als auch das Enzym Nephri-

lysin inhibiert und somit über ein duales, synergistisches Wirkungsprinzip verfügt.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von LCZ696 wurde in der multizentrischen Studie PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on the management of heart failure with preserved ejection fraction) bei 308 Patienten aus 13 Ländern mit dem Angiotensin-Rezeptorblocker Valsartan verglichen. *Primärer Endpunkt* der Studie war die Abnahme des NT-pro-BNP-Spiegels (N-terminales pro-Brain natriuretische Peptide), eines empfindlichen Diagnose- und Verlaufsparmeters der Herzinsuffizienz, nach zwölfwöchiger Therapie. *Sekundäre Endpunkte* waren echokardiographisch bestimmte Parameter der diastolischen Funktion, Größe des linken Vorhofs, Größe und Funktion des linken Ventrikels, Symptomatik der Herzinsuffizienz und Beeinflussung der Lebensqualität. Darüber hinaus wurden auch Sicherheit und Verträglichkeit analysiert.

In die Studie aufgenommen wurden Männer und Frauen über 40 Jahre mit einer Herzinsuffizienz NYHA II bis IV mit einer linksventrikulären Auswurf-fraktion von >45% und einem NT-pro-BNP-Spiegel >400 pg/ml. Die Patienten wurden nach einer zweiwöchigen Auswaschphase, in der die Therapie mit dem ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker beendet wurde, randomisiert entweder mit

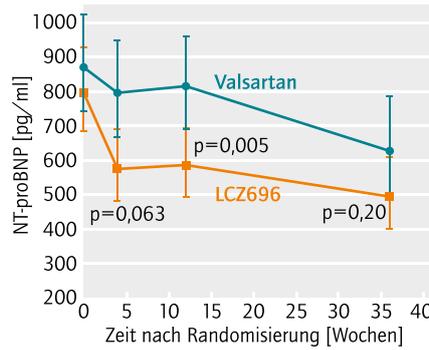


Abb. 1. Wirkung von LCZ696 und Valsartan auf den NT-proBNP-Spiegel nach 4, 12 und 36 Wochen Behandlung [nach Solomon S, et al.]

- LCZ696 beginnend mit einer Dosierung von 50 mg zweimal täglich mit Steigerung auf 100 mg zweimal täglich nach einer Woche oder mit
- Valsartan in einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich mit Steigerung auf 80 mg zweimal täglich nach einer Woche behandelt.

Anschließend wurde, soweit verträglich, die Dosis wöchentlich verdoppelt, bis zu einer maximalen Dosis von 200 mg LCZ696 bzw. 160 mg Valsartan zweimal täglich.

Senkung des NT-pro-BNP-Spiegels

Die Auswertung der Studienergebnisse nach zwölfwöchiger Therapie zeigte, dass in der LCZ696-Gruppe im Vergleich mit Valsartan der NT-pro-BNP-Spiegel um 23% niedriger lag, nämlich bei 605 pg/ml in der LCZ696-Gruppe im Vergleich mit 835 pg/ml

in der Valsartan-Gruppe (HR 0,77; 95%-KI 0,64–0,92; $p=0,005$). Dieser Unterschied war jedoch nach 36 Wochen nicht mehr statistisch signifikant (Abb. 1). Darüber hinaus führte LCZ696 nach 36 Wochen zu einer stärkeren Abnahme der Größe des linken Vorhofs ($p=0,003$) und zu einer besseren Beeinflussung der Herzinsuffizienz-Symptomatik entsprechend der NYHA-Klassifizierung ($p=0,11$).

Fazit

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine Substanz, die sowohl die Angiotensin-Rezeptoren als auch das Enzym Nephilysin inhibiert, eine günstigere Wirkung entfaltet als eine Substanz, die nur die Angiotensin-Rezeptoren blockiert.

Quellen

- Solomon S. PARAMOUNT: Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in patients with heart failure preserved ejection fraction. Primary results from the PARAMOUNT study. ESC Congress 2012, München 26. August 2012.
- Solomon S, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in the heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* published online August 26, 2012; [http://doi:10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6a](http://doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6a).

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Helicobacter pylori

Vierfachtherapie überwindet Resistenzen

Mit Pylera® steht seit Oktober 2012 eine Dreifachkombination zur Verfügung, die zusammen mit Omeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* eingesetzt werden kann. In der zulassungsrelevanten Studie wurde damit auch bei Patienten mit Infektionen durch Clarithromycin- und Metronidazol-resistenten Erregern eine hohe Wirksamkeit erzielt [1]. Das wurde bei einer Veranstaltung der Firma Aptalis im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im September 2012 berichtet.

Die neue Dreifachkombination enthält 40 mg Bismut(III)-oxid, 125 mg Metronidazol und 125 mg Tetracyclinhydrochlorid in neuer Galenik. In einer äußeren Kapselhülle befinden sich das Bismutsalz und Metronidazol, im inneren Teil befindet sich Tetracyclin.

Zusammen mit Omeprazol ist die Dreifachkombination zur Eradikation von *H. pylori* und zur Prävention rezidivierender peptischer Ulzera bei Patienten mit Ulzera (aktiv oder in der Anamnese), die durch *Helicobacter pylori* induziert sind oder waren, zugelassen.

Das neue Kombinationspräparat wird während der zehntägigen Behandlung viermal täglich eingenommen – jeweils drei Kapseln nach den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen mit einem vollen Glas Wasser. Zur Frühstücks- und zur Abenddosis kommen noch jeweils 20 mg Omeprazol dazu.

Höhere Eradikationsrate

In einer multizentrischen für die Zulassung relevanten Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination plus Omeprazol (O-BMT) über zehn Tage mit der sieben Tage dauernden französischen Dreifachtherapie aus Omeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin verglichen. *Primärer Endpunkt* war die Eradikation von *H. pylori*.

Im Vergleich zur Standardtherapie war die Eradikationsrate mit der O-BMT-Therapie signifikant höher. In der Per-Protokoll-Analyse wurden mit der Vierfachkombination 93%, mit der Vergleichstherapie 70% ($p < 0,0001$) der Erreger eradiziert. In der Intention-to-treat-Gruppe waren es 80% vs. 55% ($p < 0,0001$).

Auch bei bereits gegen Clarithromycin-resistenten Erregern war der Therapieerfolg mit 91% höher als mit der Standardtherapie (8%). Das galt auch bei Metronidazol-Resistenz (90% vs. 68%) [1].

Häufigste unerwünschte Wirkungen waren gastrointestinale Symptome wie Dyspepsie und Übelkeit. Als Nebeneffekt der Bismut-Einnahme können Stuhlverfärbungen auftreten. Diese haben aber keinen Krankheitswert.

Resistenzprobleme

Resistenzen gegen ein Antibiotikum sind der wichtigste Grund, warum eine Eradikationstherapie nicht wirkt. Zudem gilt eine erfolglose Therapie als

Hauptrisikofaktor für eine Resistenzentwicklung. Freiburger Daten zeigen zum Beispiel eine Resistenzrate von 30% gegenüber Metronidazol und 7% gegenüber Clarithromycin bei nicht vorbehandelten Patienten [2]. Je mehr erfolglose Vortherapien sie erhalten hatten, um so schlechter war die Resistenzlage. Schon in Patientengruppen mit nur einmaliger, erfolgloser Vortherapie fanden sich Resistenzraten von 50% (Metronidazol) und 57% (Clarithromycin). Nach mehr als einer Vortherapie betrug die Raten 82% und 76%. Selbst Doppelresistenzen stiegen von 3% auf 66%.

Maastricht-IV-Konsensus

Passend zu den Ergebnissen der Zulassungsstudie wurde die O-BMT im April 2012 in den europäischen Maastricht-IV-Konsensus-Report aufgenommen, und zwar als Erstlinientherapie zur H.-pylori-Eradikation für Regionen, in denen die Resistenzraten gegen Clarithromycin 20% übersteigen. Für Gebiete mit niedriger Resistenzrate stuft der

Report die Vierfachtherapie als weitere Erstlinienoption neben den Standard-Dreifachtherapien ein [3].

Quelle

Prof. Dr. Peter Malferttheiner, Magdeburg; Speed-Dating-Lunch „Zukunftsfähige Helicobacter-pylori-Eradikation mit Pylera®. 45 Minuten – 3 Experten – 3 Perspektiven“, veranstaltet von Aptalis Pharma im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Hamburg, 21. September 2012.

1. Malferttheiner P, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole vs. clarithromycin-based triple therapy: a randomized, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905–13.
2. Glocker EO, et al. ResiNet – a nationwide German sentinel study for surveillance and analysis of antimicrobial resistance in Helicobacter pylori. 2011 (cited 17. July), www.uniklinik-freiburg.de/nrz/helicobacter/live/resinet.html
3. Malferttheiner P, et al. Management of H. pylori infection – the Maastricht-IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–64.

Helga Brettschneider,
Frankfurt am Main

Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Mukosaheilung ist ein Behandlungsziel

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind nicht heilbare chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die in der Regel schubförmig verlaufen. Für die Therapie stehen verschiedene anti-entzündliche und immunsuppressiv wirkende Therapiestrategien zur Verfügung. Neben den etablierten Therapiezielen sollte nach neueren Erkenntnissen auch die Mukosaheilung als Behandlungsziel angestrebt werden, so das Ergebnis eines von der Firma Abbott im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Hamburg veranstalteten Pressegesprächs.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – sind durch einen chronischen, meist schubförmigen Verlauf charakterisiert und nicht heilbar. Die fortlaufende Entzündungsaktivität führt zu kumulativen Gewebeschädigungen. So haben Morbus-Crohn-Patienten mit tiefreichenden entzündlichen Veränderungen ein erhöhtes Risiko für penetrierende Komplikationen und chirurgische Eingriffe und bei Colitis-ulcerosa-Patienten erhöhen schwere entzündliche Veränderungen das Risiko für eine Kolektomie.

Etablierte Therapieziele

Bisher galten als vorrangige Therapieziele die Besserung der Symptome und die Normalisierung der Laborwerte. Darüber hinaus soll die Lebensqualität verbessert, die Notwendigkeit für einen Krankenhausaufenthalt verringert und Komplikationen wie Abszesse, Stenosen und Fisteln mit daraus resultierender Notwendigkeit für einen operativen Eingriff verringert werden. Auch gilt es, die durch einen häufigen Gebrauch von systemischen Glucocorticoiden induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.

Um diese Therapieziele zu erreichen, sollte die adäquate medikamentöse Behandlung möglichst früh im Krankheitsverlauf beginnen.

Neben den etablierten Therapiezielen ist in den letzten Jahren die Mukosaheilung als Behandlungsziel in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Neuere Studien konnten zeigen, dass Patienten mit einer abgeheilten Mukosa seltener ein Rezidiv erleiden, häufiger eine Glucocorticoid-freie Remission erreichen und signifikant seltener operiert werden müssen als Patienten, bei denen weiterhin Ulzerationen im Darm nachweisbar sind. So konnte im Rahmen einer prospektiven Studie mit 89 Morbus-Crohn-Patienten, bei denen eine Ileumresektion durchgeführt wurde, und die ein Jahr nach dem operativen Eingriff erneut endoskopiert wurden, in den darauffolgenden Jahren eine strenge Korrelation zwischen dem Ausmaß der mukosalen Ulzerationen und der Symptomatik dokumentiert werden. Auch zeigten Morbus-Crohn-Patienten mit Mukosaheilung im weiteren Verlauf weniger Komplikationen. Fanden sich bei Patienten mit Morbus

Crohn zwei Jahre nach Therapiebeginn keine Ulzerationen, so betrug die Glucocorticoid-freie Remissionsrate 70,8% im Vergleich mit 27,3% bei weiter bestehender Krankheitsaktivität. Bei vollständiger Mukosaheilung entwickelten nur 16,7% der Patienten innerhalb von drei bis vier Jahren ein Krankheitsrezidiv im Vergleich mit 45,5% der Patienten mit endoskopischer Aktivität ($p=0,04$) [1–3].

Immunsuppressiva begünstigen Mukosaheilung

Die verschiedenen, bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzten Therapiestrategien zeigen im Hinblick auf eine Mukosaheilung unterschiedliche Ergebnisse. So wird nach vorliegenden Studien mit Azathioprin bei 24 bis 73%, mit Methotrexat bei 35 bis 37% und bei Einsatz eines TNF- α -Inhibitors bei 18 bis 100% der Patienten mit Morbus Crohn eine mukosale Heilung erreicht. Bei der Colitis ulcerosa erreichen dieses Therapieziel mit Azathioprin 43 bis 68% und mit TNF- α -Inhibitoren 18 bis 71% der Patienten. Dies lässt vermuten, dass mit einem Biologikum oder einer Kombination von Azathioprin mit einem Biologikum häufiger Mukosaheilungen erreicht werden können, als unter der Monotherapie mit Azathioprin.

Adalimumab erhöht die Chance auf eine komplette Remission

Mit Adalimumab (Humira[®]) steht ein TNF- α -Inhibitor zur Verfügung, bei dem im Rahmen der EXTEND-Studie (Extend the safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing) seine Wirksamkeit im Hinblick auf eine Mukosaheilung gezeigt werden konnte [4]. Im Rahmen dieser Studie wurde bei insgesamt 123 Patienten eine Adalimumab-Induktionstherapie plus anschließender Plazebo-Gabe mit einer kontinuierlichen Gabe von 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen verglichen. Durch die 12-wöchige Therapie mit Adalimumab konnte bei 28% der Patienten eine vollständige Mukosaheilung erreicht werden im Vergleich mit 13%, wenn Adalimumab nur im Rahmen der Induktionstherapie gegeben wurde; der Unterschied verfehlte allerdings die statistische Signifikanz ($p=0,056$). Nach 52-wöchiger Therapie

fand sich bei 24% der Patienten eine vollständige Mukosaheilung unter der längeren Adalimumab-Therapie im Vergleich mit keinem Patienten bei alleiniger Adalimumab-Induktionstherapie mit anschließender Plazebo-Gabe ($p<0,001$). Eine vollständige Remission (klinische Remission und gleichzeitige Mukosaheilung) fand sich nach einer 52-wöchigen Therapie mit 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen bei 19,4% der Patienten; bei alleiniger Adalimumab-Induktionstherapie bei keinem Patienten ($p<0,001$) [4].

Fazit

Neben den etablierten Therapiezielen sollte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch eine Mukosaheilung angestrebt werden; denn Patienten mit Mukosaheilung erleiden im weiteren Verlauf seltener Schübe und sind auch häufiger in Glucocorticoid-freier Remission, was mit einer signifikanten Verbesserung ihrer Lebensqualität einhergeht. Mit Adalimumab steht ein TNF- α -Inhibitor zur Ver-

fügung, der die Chancen auf eine komplette Remission mit Mukosaheilung erhöht.

Quelle

Prof. Stephan Schreiber, Kiel, Prof. Ralf Kiesslich, Mainz. Pressegespräch „Die Bedeutung der Mukosaheilung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ veranstaltet von Abbott GmbH & Co. KG im Rahmen der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Hamburg, 20. September 2012.

Literatur

1. Rutgeerts P, et al. Predictability of the post-operative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63.
2. Frosli KF, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–22.
3. Baert F, et al.; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–8;quiz: e10–11.
4. Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–11.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Neuer Therapiealgorithmus mit Bevacizumab

Der Angiogenesehemmer Bevacizumab kann nun auch über die erste Tumorprogression hinaus und damit sowohl im Rahmen der First-Line-, als auch, fortgesetzt, in der Second-Line-Therapie gegeben werden. Bei geringer Toxizität verlängert Bevacizumab das Leben der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom signifikant. Die Studienergebnisse, die letztendlich zu einem erweiterten Therapiealgorithmus geführt haben, wurden im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Roche Mitte Januar in Berlin vorgestellt.

Künftig kann der Anti-VGEF (Vascular endothelial growth factor)-Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]) kontinuierlich in der Erst- und Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) verabreicht werden. Das bestätigte die im Juni 2012 auf dem Amerikanischen Krebskongress in Chicago erstmals vorgestellte internationale und multizentrische TML-Studie (Phase-III-Studie ML 18 147) [1]. Die randomisierte Studie untersuchte die Frage, ob das Gesamtüberleben der Patienten verlängert werden kann, wenn sie nicht nur in der Erstlinientherapie bis zur Progression, sondern

– bei Tumorprogression – fortgesetzt auch in der Zweitlinientherapie mit Bevacizumab behandelt werden.

Signifikant verlängertes Gesamtüberleben

Die 820 Studienteilnehmer erhielten in der Erstlinientherapie Bevacizumab, kombiniert mit einer Fluorouracil-basierten Standard-Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan (FOLFOX oder FOLFIRI, siehe Abb. 1). Wurden die Patienten unter dieser Therapie progressiv, erfolgte die Randomisierung und die Chemotherapie wurde für die Patientengruppen getauscht.

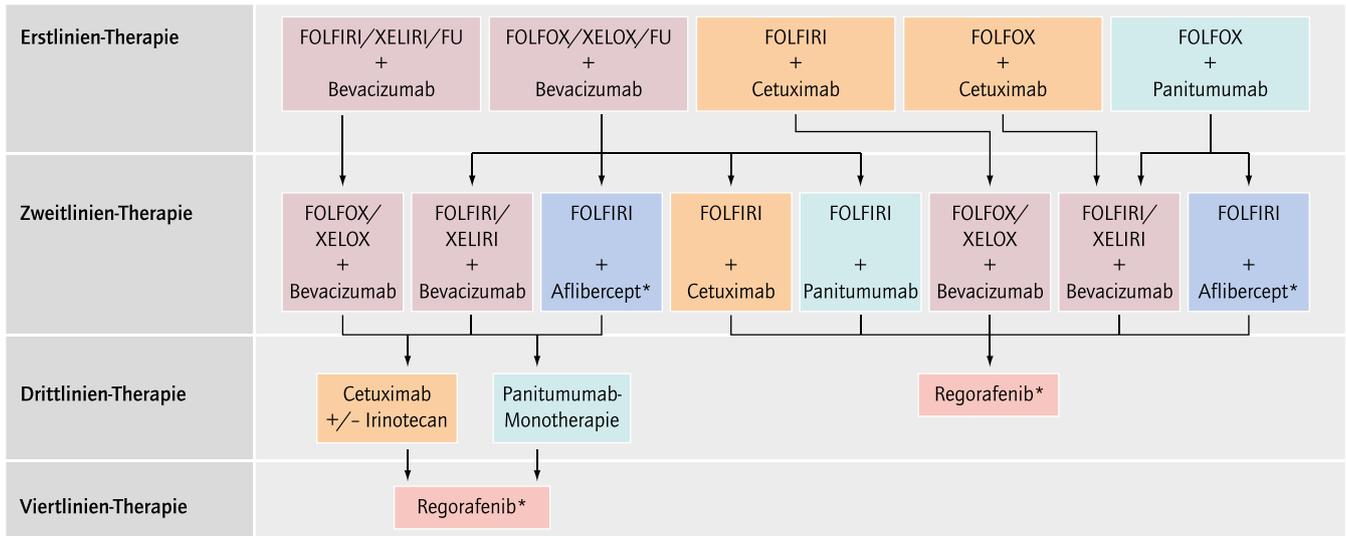


Abb. 1. Erweiterung des Therapiealgorithmus bei metastasiertem, kolorektalem Karzinom durch Bevacizumab in der Zweitlinientherapie. Das Segment für die alleinige Chemotherapie und für die Mono-/Tripeltherapie ist nicht dargestellt.

FOLFIRI: Therapieschema bestehend aus Folinsäure + Fluorouracil + Irinotecan, FOLFOX: Therapieschema bestehend aus Oxaliplatin, Folinsäure und Fluorouracil, XELIRI: Capecitabin + Irinotecan, FU: Fluorouracil, XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin, *: noch nicht in der EU zugelassen

Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie Oxaliplatin-basiert behandelt worden waren, erhielten in der Zweitlinientherapie eine Irinotecan-basierte Therapie und umgekehrt. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Bevacizumab-Gabe kontinuierlich auch in der Zweitlinientherapie fortgesetzt (2,5 mg/kg/Woche), die andere Hälfte erhielt kein Bevacizumab mehr. Das Studienprotokoll sah wiederum die Behandlung bis zur Krankheitsprogression vor. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Studie zeigte, dass die kontinuierliche Bevacizumab-Gabe bei der Zweitlinien-Therapie das Gesamtüberleben der Patienten signifikant um 1,4 Monate verlängerte. Auch das mediane progressionsfreie Überleben wurde signifikant um 1,6 Monate verlängert. Alle Subgruppen profitierten von einem Überlebensvorteil, unabhängig vom Alter, vom Allgemeinzustand, von der Anzahl der metastasierten Organe und vom K-ras-Status der Patienten. Auch die Erstlinientherapie, entweder mit Oxaliplatin oder Irinotecan, beeinflusste den positiven Effekt von Bevacizumab im Hinblick auf das Gesamtüberleben nicht.

Geringe Toxizität - mehr Lebensqualität

Knapp 20 verschiedene Studien deuten auf eine sehr gute Verträglichkeit bei

gleichzeitig hoher Wirksamkeit von Bevacizumab hin. Diese gilt auch für ältere Patienten und vor einer Lebermetastasenresektion. Bevacizumab wurde bereits bei mehr als 1,3 Millionen Patienten in fünf verschiedenen Tumorentitäten (Darm-, Brust-, Ovarial-, Lungen- und Nierenkrebs) angewendet. Auch die TML-Studie zeigte, dass eine kontinuierliche Bevacizumab-Therapie über die erste Progression hinaus die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht erhöht. Auch bei fortgesetzter Verabreichung wurde Bevacizumab gut vertragen und veränderte das bekannte Nebenwirkungsprofil der Chemotherapie nicht.

Veränderter Therapiealgorithmus

Die kontinuierliche Bevacizumab-Therapie über die erste Progression hinaus eröffnet neue Therapieoptionen für mCRC-Patienten. Eine Übersicht über den veränderten Therapiealgorithmus ist in **Abbildung 1** dargestellt. In der ML18 147-Studie konnten mehr als zwei Drittel der Patienten im Anschluss an die Studie einer weiteren Therapie zugeführt werden. Die meisten Patienten mit K-ras-Wildtyp-Tumoren aus der TML-Studie erhielten im weiteren Therapieverlauf einen EGFR-Antikörper [2]. Für die Zweitlinientherapie in Kombination mit Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure (FOLFIRI-Schema) wird voraussichtlich dieses Jahr der VEGF-Hemmer Afibercept (vor-

aussichtlicher Handelsname Zaltrap®) in der EU zugelassen. Für die Viertlinientherapie könnte demnächst der Multikinasehemmer *Regorafenib* zur Verfügung stehen, der im letzten Jahr ebenfalls bereits in den USA zugelassen wurde.

Fazit

Bevacizumab, nicht nur in der Erstlinientherapie bis zur Progression, sondern bei Tumorprogression fortgesetzt auch in der Zweitlinientherapie verabreicht, verlängert das Gesamtüberleben von Patienten mit mCRC signifikant und erweitert den Therapiealgorithmus um eine Therapieoption mit Bevacizumab.

Quelle

Prof. Dr. Med. Stefan Kubicka, Reutlingen, Prof. Dr. med. Dirk Arnold, Freiburg. Pressegespräch „Avastin® beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) – Therapie über die erste Tumourprogression hinaus“, veranstaltet von der Roche Pharma AG, Berlin, 17. Januar 2013.

Literatur

1. Bennuona J, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18 147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37.
2. Arnold D, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl): Abstract CRA3503.

Sonja Schmitzer, Berlin

Renale Angiomyolipome bei TSC

Neue Indikation für Everolimus

Patienten mit renalen Angiomyolipomen bei tuberöser Sklerose (TSC) profitieren von Everolimus. Eine randomisierte Doppelblindstudie mit deutlichem Behandlungserfolg des m-TOR-Inhibitors führte zu seiner Zulassung in dieser Indikation. Die Studienergebnisse wurden bei einer Pressekonferenz der Novartis Oncology vorgestellt und Anfang Januar in Lancet publiziert.

Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine seltene Systemerkrankung, die häufig mit autosomal-dominant vererbaren Mutationen verbunden ist. Bei den Betroffenen wird die Serin-/Threoninkinase mTOR nicht ausreichend reguliert; die Folge ist unkontrolliertes Zellwachstum. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühesten Kindesalter mit benignen Tumoren (z. B. Hamartomen, Angiofibromen, Riesenzell-Astrozytomen) an Haut, Lunge, Nieren, Hirn und anderen Organen. Durch das Tumorwachstum und das damit assoziierte Blutungsrisiko können in jedem Lebensalter verschiedenste, teils vital bedrohliche Komplikationen entstehen.

m-TOR-Inhibitor speziell für TSC-AML-Patienten zugelassen

Erstmals wurde nun ein Medikament zur Behandlung erwachsener TSC-Patienten zugelassen, die im Rahmen der Erkrankung *renale Angiomyolipome* (AML) entwickelt haben. Größere AML ab etwa 3 cm sind mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden. Bisher standen hier nur die Thromboembolisation und andere invasive Maßnahmen bis hin zur Nephrektomie zur Verfügung. Der oral applizierbare mTOR-Inhibitor Votubia® (Everolimus) schließt nun eine Lücke: Er soll speziell bei Patienten angewendet werden, die aufgrund TSC-assoziierter AML von Komplikationen bedroht sind, aber noch nicht operiert werden müssen. Everolimus wird darüber hinaus bereits bei einer anderen TSC-Organmanifestation, dem subependymalem Astrozytom, eingesetzt.

Internationale Phase-III-Studie

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, international-multizentrischen Phase-III-Studie EXIST-2 (Examining everolimus in a study of TSC-2) wurden weltweit 118 erwachsene TSC-AML-Patienten un-

tersucht. Sie mussten mindestens ein AML mit einer Größe ab 3 cm aufweisen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit 10 mg/Tag Everolimus oder Placebo randomisiert; eine Dosisadjustierung war erlaubt. Die Kontrollpatienten durften bei AML-Progression in den Verum-Arm wechseln.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf eine Response hinsichtlich ihres AML erreichten. Diese war definiert als Volumenreduktion der Summe aller Zielläsionen um mindestens 50%, welche durch zwei Bildgebungsbefunde der Nieren (CT, MRT) in mehrwöchigem Abstand bestätigt werden musste. Außerdem durften keine neuen Läsionen (ab 1 cm) und keine AML-bedingten Blutungen (ab Grad 2) auftreten; das Nierenvolumen durfte sich nicht mehr als 20% über den Nadir vergrößern. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zur AML-Progression, die Responderate hinsichtlich der Hautläsionen sowie Sicherheitsaspekte. Alle Patienten wurden mindestens sechs

Idiopathische Lungenfibrose

Nintedanib verlangsamt die Progression

Nach der Zulassung des Immunsuppressivums Pirfenidon zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose 2011 wird derzeit der Tyrosinkinase-Hemmer Nintedanib in Phase-III-Studien untersucht, der bereits von der FDA als Orphan-Drug eingestuft wurde. Ergebnisse der Phase-II-Studie und die laufenden Phase-III-Studien wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Boehringer Ingelheim im Oktober 2012 in Biberach vorgestellt.

Bei der idiopathischen Lungenfibrose wird funktionelles Lungengewebe zunehmend durch funktionsloses Bindegewebe ersetzt. Dadurch kommt es zu einer progredienten Vernarbung des Lungengewebes, wodurch sich die

Monate lang behandelt; die mediane Behandlungsdauer war 9,5 Monate.

Überzeugende Ergebnisse

Der Unterschied im primären Endpunkt war eindrucklich: In zwölf Wochen respondierten 41,8% der Everolimus-Patienten, aber kein Kontrollpatient. Außerdem besserte sich die Haut bei 26,0% vs. 0,0% der Teilnehmer. Diese Erfolge wurden erzielt, obwohl bei 48,1% der Everolimus-Patienten die Dosis reduziert wurde – etwa wegen Stomatitis als unerwünschter Wirkung [1]. Dies erlaube eine individuelle, situationsbezogene Dosititration von Votubia®, folgerten die Experten bei einem von Novartis unterstützten Pressegespräch.

Quelle

Prof. Dr. Michael Fischereider, München; Prof. Dr. Klemens Budde, Berlin; Dr. Matthias Sauter, München; Pressekonferenz „EU-Zulassung für RAD001 – erste medikamentöse Therapie für Patienten mit TSC-AML“, Nürnberg, 14. November 2012, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Bissler J, et al. EXIST-2: Effect of everolimus on angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis. *J Urol* 2012;187:e528; Abstr. #1302.
2. Bissler J, Kingswood J, Radzikowska E, Zonnenberg B, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Jan 11. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X

Simone Reisdorf,
Erfurt

die Prävalenz in den Industrienationen zwischen 6 und 43 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner.

Das wichtigste *Symptom* ist eine zunehmende Atemnot. Zunächst tritt sie vor allem bei Anstrengungen auf, in späteren Krankheitsstadien bereits in Ruhe, sodass selbst normale Alltagsaktivitäten nicht mehr ausgeführt werden können. Der Patient leidet unter Fatigue und fühlt sich schwach, hat keinen Appetit mehr und nimmt stark ab. Hinzu kommt häufig ein trockener Reizhusten. Bei der idiopathischen Lungenfibrose nimmt das Lungenvolumen jedes Jahr um rund 10 ml ab, die forcierte Vitalkapazität (FVC) jährlich um etwa 200 ml. Dieser Verlust ist so schwerwiegend, dass Betroffene in der Regel innerhalb von drei bis vier Jahren nach der Diagnose sterben.

Ursachen

Die genauen Ursachen der idiopathischen Lungenfibrose sind unklar. Wahrscheinlich sind Regenerationsprozesse in der Lunge gestört, so dass Schäden, beispielsweise durch Sauerstoff, nicht ausreichend abheilen können und es zu einer Narbenbildung kommt.

Eine entscheidende Rolle spielen Luftschadstoffe und hier vor allem das Rauchen: Der typische Patient ist über 50 Jahre alt, männlich und raucht oder hat früher geraucht. Ein weiterer Risikofaktor sind Refluxkrankheiten und chronische Virusinfektionen. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle.

Diagnose

Die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose wird nach Ausschluss von anderen Ursachen meist aufgrund der Symptomatik, der klinischen Untersuchung sowie einer Computertomographie der Lungen gestellt.

Bei der Auskultation wird statt des normalen Atemgeräuschs ein trockenes, inspiratorisches bibasales Rasselgeräusch („Klettverschluss“-ähnliches Knistern) hörbar.

Im Computertomogramm wird in der Lunge ein honigwabenartiges Muster sichtbar, das für die fibrotischen Ver-

änderungen charakteristisch ist. Zur weiteren Abklärung kann eine Lungenbiopsie durchgeführt werden.

Pirfenidon hemmt die Entzündung

Bisher wurden zur Behandlung der tödlich verlaufenden Erkrankung Sauerstoff, Glucocorticoide zur Entzündungshemmung sowie Immunsuppressiva wie Azathioprin und auch N-Acetylcystein eingesetzt.

In Europa ist seit September 2011 das Immunsuppressivum Pirfenidon (Esbriet®) zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen. Pirfenidon kann die Krankheitsprogression bei der idiopathischen Lungenfibrose verlangsamen und sowohl die Lungenfunktion als auch die körperliche Belastbarkeit länger erhalten.

Pirfenidon hemmt sowohl proinflammatorische Zytokine wie den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 1 beta (IL-1 β) als auch die Fibroblastenproliferation und wirkt so antiinflammatorisch und antifibrotisch.

Nintedanib in Phase III-Studien

Das niedermolekulare Nintedanib wirkt unter anderem antifibrotisch und kann den Vernarbungsprozess verlangsamen. Der neue Wirkstoff befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Studien zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose. Er wurde im Juni 2011 von der amerikanischen Food and Drug Administration als Orphan-Drug eingestuft und wird von der Firma Boehringer Ingelheim entwickelt.

Nintedanib wirkt als Tyrosinkinase-Hemmer und blockiert Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die an den Pathomechanismen der Lungenfibrose beteiligt sind: den VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor), den FGFR (Fibroblast growth factor receptor) und den PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor). Dadurch kann Nintedanib den Rückgang der Lungenfunktion und damit die Krankheitsprogression aufhalten.

Nintedanib wird in einer Dosierung von zweimal täglich 150 mg im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit idiopa-

thischer Lungenfibrose untersucht. Die Studien werden in 23 Ländern in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt. Primärer Endpunkt beider Phase-III-Studien ist die jährliche Verschlechterungsrate der forcierten Vitalkapazität (FVC) über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen bei rund 1000 Patienten. Sekundäre Endpunkte sind Veränderungen der Lebensqualität im Vergleich zur Ausgangssituation, die Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation, die Sterblichkeit durch respiratorische Probleme sowie das Gesamtüberleben. Bisher konnte in der Phase-II-Studie TOMORROW gezeigt werden, dass Nintedanib den Verlust der Lungenfunktion aufhält und die Anzahl akuter Krankheitsexazerbationen im Vergleich mit Placebo reduziert.

Die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien, INPULSIS 1 und 2, mit 1066 Patienten werden im ersten Quartal 2014 erwartet.

Nintedanib wird auch bei Krebserkrankungen wie dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom, Kolorektalkarzinom, hepatozellulären Karzinom und Nierenkarzinom untersucht.

Quelle

Prof. Dr. Luca Richeldi, Modena. Pressekonferenz „Living. Breathing. Advancing. – Exklusive Einblicke in die Atemwegspipeline von Boehringer Ingelheim“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim, Biberach, 31. Oktober 2012.

Literatur

Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.

Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alipogen Tiparovec** (Glybera, uni-
Qure biopharma) bei schweren
Pankreatitiden infolge eines ange-
borenen Lipoproteinlipase-Mangels
- **Brentuximab vedotin** (Adcetris, Ta-
keda) als Konjugat aus Zytostatikum
und monoklonalem Antikörper bei
CD30-positivem Hodgkin-Lymphom
und bei systemischem anaplasti-
schem großzelligem Lymphom
(sALCL) (siehe Notizen Heft Nr.
9/2012).
- **Mirabegron** (Betmiga, Astellas) zur
symptomatischen Therapie von
imperativem Harndrang, erhöhter
Miktionsfrequenz und/oder Drang-
inkontinenz bei Erwachsenen mit
überaktiver Blase
- **Proteolytische Enzyme aus der Ana-
naspflanze** (NexoBrid, Teva Pharma)
zur Entfernung des Verbrennungs-
schorfs (Eschara) bei thermischen
Verletzungen (Grad IIb–III)

Zulassungsempfehlung für **Bosutinib** (Bo-
sulif, Pfizer): Der Tyrosinkinasehem-
mer soll bei Philadelphia-Chromosom-
positiver chronischer myeloischer
Leukämie (CML) in der chronischen
sowie der akzelerierten Phase und der
Blastenkrise eingesetzt werden bei
Patienten, die mit mindestens einem
Tyrosinkinasehemmer vorbehandelt
wurden und für die Imatinib, Nilotinib
und Dasatinib nicht geeignet sind. Bo-
sutinib bindet an die BCR-ABL-Kinase
und hemmt so die Zellproliferation.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Zulassungsempfehlung für **Ocriplasmin**
(Jetrea, ThromboGenics): Das Enzym ist
zur intraokulären Injektion bei vitreo-
makulärer Traktion (VMT) vorgesehen.
Es löst Adhäsionen des Glaskörpers an
der Netzhaut, die im Alter entstehen
können und ohne Behandlung zum
Verlust der Sehschärfe bis zur Erblindung
führen können. Bisher bestand
die einzige Therapie in der operativen
Entfernung des Glaskörpers.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für
Adalimumab (Humira, Abbott): Der
Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Hem-
mer soll nun auch zur Behandlung der

polyartikulären juvenilen idiopathi-
schen Arthritis bei Kindern ab einem
Alter von zwei Jahren eingesetzt wer-
den können. Bisher galt die Zulassung
nur für Kinder ab vier Jahren.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für
Canakinumab (Ilaris, Novartis): Der
monoklonale Antikörper blockiert se-
lektiv und langfristig Interleukin-1 β
und soll nun auch zur Behandlung bei
Erwachsenen mit häufigen Gichtatta-
cken eingesetzt werden, wenn NSAR
und Colchicin kontraindiziert sind,
nicht vertragen werden oder nicht
ausreichend wirken und wenn keine
wiederholten Glucocorticoid-Gaben
möglich sind. Bisher zugelassen ist
Canakinumab bei Cryopyrin-assozii-
erten periodischen Syndromen, zum
Beispiel Muckle-Wells-Syndrom.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung
für **Peginterferon alfa-2a** (Pegasys,
Roche): Bisher war die Zulassung auf
die Behandlung von Erwachsenen
Patienten mit chronischer Hepatitis B
oder C beschränkt. Nun dürfen Kinder
ab 5 Jahren mit chronischer Hepati-
tis C, bei denen HCV im Serum nach-
gewiesen wurde und die bisher nicht
behandelt wurden, mit Peginterferon
alfa-2a behandelt werden. Das Risiko
einer Wachstumshemmung muss bei
der Therapieentscheidung im Kindes-
und Jugendalter bedacht werden. Es
ist nicht bekannt, ob die Wachstumshem-
mung reversibel ist. Die EMA empfiehlt
daher eine fallweise Entscheidung.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung
für **Saxagliptin** (Onglyza, AstraZeneca
und in der Kombination mit Metfor-
min in Komboglyze, Bristol-Myers
Squibb): Der DPP-IV-Inhibitor kann
nun auch als orale Dreifachtherapie
mit Metformin plus Sulfonylharnstoff
eingesetzt werden, wenn mit Met-
formin und Sulfonylharnstoff keine
ausreichende glykämische Kontrol-
le erreicht werden kann. Bisher war
Saxagliptin nur jeweils in der Zwei-
fachkombination und in der Drei-
fachkombination mit Insulin und
Metformin zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

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 wissen-
schaftliche Evaluation erfolgt für Human-
arzneimittel 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 deut-
schen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter
anderem unabhängige aktuelle neue
Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B.
Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Keine Zulassungsempfehlung für **Idebenon**
(Raxone, Santhera Pharmaceuticals):
Das Antioxidans hat keine Zulassungs-
empfehlung für die Behandlung von
Patienten mit Leber'scher hereditärer
Optikusneuropathie erhalten. Der bis-
lang nachgewiesene Nutzen sei nicht
höher als die Risiken.
Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Einstellung des Vertriebs von **Laropi-
prant/Nicotinsäure** (z. B. Tredaptive,
MSD): Ergebnisse einer großen Lang-
zeitstudie zu klinischen Wirkungen
eines CSE-Hemmers ohne oder mit
Laropiprant/Nicotinsäure haben er-
geben, dass die zusätzliche Gabe von
Laropiprant/Nicotinsäure das Risiko
schwerwiegender kardiovaskulärer
Ereignisse nicht senkt. Außerdem sind
schwere, nichttödliche unerwünschte
Wirkungen häufiger. Der Vertrieb von

Tredaptive wurde zum 21. Januar 2013 eingestellt. Laropiprant/Nicotinsäure sollte nicht weiter verordnet werden. Ärzte sollten die Therapie ihrer Patienten auf eine Behandlung mit Laropiprant/Nicotinsäure hin durchsehen, um diese Behandlung zu beenden. Apotheker sollten Patienten mit einem Rezept für Laropiprant/Nicotinsäure an den behandelnden Arzt verweisen. Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-06 vom 21.1.2013, Mitteilung der EMA vom 18.01.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Apixaban (Eliquis, BMS, Pfizer): Das Antikoagulans wurde zur Schlaganfall- und Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzklappenfunktionsstörung zugelassen. Mitteilung der FDA vom 28.12.2012

Zulassung für Bedaquilin (Sirturo, Jansen): Das Antibiotikum wurde als Orphan-Drug für die Kombinationsbehandlung von Patienten mit multi-resistenter Tuberkulose beschleunigt zugelassen. Die Substanz ist ein Diarylchinolin, das die mykobakterielle ATP-Synthase selektiv hemmt und so auch ruhende Erreger abtöten soll. Mitteilung der FDA vom 28.12.2012

Zulassung für Crofelemer (Fulyzaq, Salix): Das Antidiarrhoikum wurde zur Behandlung der Diarrhö bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie zugelassen. Es handelt sich um ein pflanzliches Arzneimittel, das aus so genanntem Drachenblut, dem Harz der südamerikanischen Pflanze Croton lechleri gewonnen wird. Die antisekretorische Wirkung beruht auf Proanthocyanidin-Oligomeren, die Chloridkanäle im Gastrointestinaltrakt hemmen. Mitteilung der FDA vom 31.12.2012

Zulassung für Influenzavakzine (Flublok, Protein Sciences): Die trivalente Influenzavakzine wurde für die Impfung von Personen im Alter zwischen 18 und 49 Jahren zugelassen. Der Impfstoff wird mit einer neuen Technik hergestellt, die es erlaubt große Mengen von Hämagglutinin rasch zu produzieren. Die Herstellung erfolgt mithilfe des Expressionssystems eines Insektenvirus (Baculovirus) und rekombinanter

DNS-Technik. Bislang wurde für die Produktion von Grippeimpfstoffen Influenzavirus oder die Anzüchtung auf Hühnereiern eingesetzt. Mitteilung der FDA vom 16.1.2012

Zulassung für Lomitapid (Juxtapid, Aegerion): Der Lipidsenker wurde als Orphan Drug für die Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterolemie in Kombination mit fettreduzierter Ernährung und anderen lipidsenkenden Maßnahmen zugelassen. Die Substanz hemmt selektiv das mikrosomale Triglycerid-Transferprotein (MTP), wodurch das VLD-Lipoprotein nicht mehr von der Leber ins Blut sezerniert wird, was den Serum-Cholesterolspiegel senkt. Mitteilung der FDA vom 26.12.2012

Zulassung für Teduglutid (Gattex, NPS Pharmaceuticals): Teduglutid wurde für die Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom zugelassen, die parenteral ernährt werden müssen. In der EU ist Teduglutid seit Mitte 2012 zugelassen. Mitteilung der FDA vom 21.12.2012

Zulassungserweiterung für Oseltamivir (Tamiflu, Roche): Der Neuraminidasehemmer kann nun auch bei Kindern ab einem Alter von zwei Wochen eingesetzt werden, die seit weniger als zwei Tagen Symptome einer Grippe zeigen. In Deutschland ist Oseltamivir bisher ab einem Alter von einem Jahr zugelassen. Mitteilung der FDA vom 21.12.2012

Sicherheitshinweis zu Telaprevir (Incivo, Vertex Pharmaceuticals): Bei gleichzeitiger Anwendung des HCV-Proteasehemmers mit Ribavirin und PEG-Interferon alfa sind schwerwiegende, teilweise tödlich verlaufende Hautreaktionen beobachtet worden. In die Fachinformation muss ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen werden. Mitteilung der FDA vom 19.12.2012

Vorschlag zur Dosierungsänderung zu Zolpidem: Die FDA fordert, die Dosierung des Schlafmittels, wenn es zur Nacht eingenommen wird, bei Frauen von 10 mg auf 5 mg und in retardierter Form von 12,5 auf 6,25 mg zu verringern. Damit soll das Risiko eines Hang-

over-Syndroms verringert werden. Bei Männern sollte eine Dosissenkung in Erwägung gezogen werden. Mitteilung der FDA vom 10.1.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Bivalirudin (Angiox, The Medicines Company) zur Dosierung bei perkutaner Koronarintervention (PCI): Nach Markteinführung erhaltene Daten weisen darauf hin, dass einige Patienten bei der PCI nur mit einer i.v.-Bolusinjektion ohne die erforderliche nachfolgende i.v.-Infusion behandelt wurden. Eine derartige unzulängliche Dosierung könnte während des Eingriffs zu einem suboptimalen Schutz gegen Ischämie führen. Bei Patienten, die einer PCI unterzogen werden, sollte einer i.v.-Bolusinjektion von 0,75 mg/kg Körpergewicht unmittelbar anschließend eine i.v.-Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde für mindestens die Dauer der PCI folgen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind besondere Warnhinweise zu beachten. Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-04 vom 9.1.2013

Rote-Hand-Brief zu Fingolimod (Gilenya, Novartis): Zu Beginn der Behandlung mit Fingolimod kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und zu atrioventrikulären Überleitungsverzögerungen kommen. Bereits im Januar und im April 2012 wurde über die notwendige kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Fingolimod informiert. Nun wurden ergänzende Empfehlungen gegeben, nach denen eine wiederholte kardiovaskuläre Überwachung analog zur Erstgabe durchgeführt werden soll bei Patienten mit Therapieunterbrechungen und bei Patienten, bei denen es nach der ersten Dosis zu behandlungsbedürftigen Bradyarrhythmie-bedingten Symptomen gekommen ist. Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-03 vom 8.1.2013

Bettina Christine Martini,
Legau