AMT 33. Jahrgang Heft 9 September 2015

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

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

Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie

Frauenspezifische Therapie der Migräne

Medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis

Systemische Thrombolyse bei Schlaganfall mit Desmoteplase?

Alirocumab senkt LDL-Cholesterol in allen Zielgruppen

Notizen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

9

PVST · Deutsche Post AG · Entgelt bezahlt · E3763 · Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart · Postfach 10 10 61 · 70009 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 9
September 2015

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

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

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

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

Gelistet in:
EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen
Neuzulassung von Arzneimitteln in Deutschland 275

Übersichten

Rainer Surges und Christian E. Elger, Bonn
Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP) 277

Dagny Holle, Steffen Nägel, Hans-Christoph Diener und Mark Obermann, Essen
Frauenspezifische Therapie der Migräne 288

Zertifizierte Fortbildung 295

Uta Kiltz, Xenofon Baraliakos, Frank Heldmann und Jürgen Braun, Herne
Medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis 297

Klinische Studie

Akuter ischämischer Schlaganfall: Systemische Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 4,5 und 9 Stunden mit Desmoteplase nicht wirksam 308

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 309

Diabetes mellitus Typ 2: Kein erhöhtes kardiales Risiko infolge einer Alogliptin-Therapie – Hypercholesterolämie: Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab

Therapiehinweise 311

Herzinsuffizienz plus Vorhofflimmern: Keine Prognoseverbesserung durch Betablocker – Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung: Roflumilast senkt Exazerbationsfrequenz bei Risikopatienten – Metastasiertes kolorektales Karzinom: Erhaltungstherapie versus Observanz nach Induktionstherapie – Mantelzelllymphom: Bortezomib-haltiges Regime bei nicht-transplantationsfähigen Patienten

Kongresse, Symposien, Konferenzen 316

Polycythaemia vera: JAK-2-Inhibition mit Ruxolitinib ist ein wirksames Therapiekonzept – Hypercholesterolämie: Alirocumab senkt LDL-Cholesterol in allen Zielgruppen deutlich – Nicht zugelassene Arzneimittel: Zwischen Patientenwohl und Evidenz – Psoriasis und Psoriasis-Arthritis: Neuer Phosphodiesterase-4-Inhibitor erhöht cAMP und senkt entzündliche Zytokine – Mittelschwere und schwere Psoriasis: Secukinumab, neuer Mechanismus und First-Line-Zulassung – Tuberöse Sklerose: Therapieoptionen mit mTOR-Inhibitoren

Notizen 324

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 328

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neuzulassung von Arzneimitteln in Deutschland

Wissenschaft versus Ökonomie

[Foto: privat]

Klinische Studien zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Arzneimittel sind in der Zwischenzeit hochgradig reguliert. In einem typischen Entwicklungsprogramm eines neuen Arzneimittels werden zunächst Phase-II-Studien – in aller Regel im Vergleich zu Placebo – durchgeführt, wobei in diesen Studien die Dosierungen identifiziert werden, die in der Phase-III-Studie Verwendung finden. Für viele Erkrankungen, die nicht lebensbedrohlich sind oder zu schwerwiegenden Dauerschäden führen, verlangt die amerikanische Zulassungsbehörde im Moment zwei unabhängige Studien, in denen das neue Arzneimittel mit Placebo verglichen wird. Bei schweren Erkrankungen, für die eine wirksame Therapie zur Verfügung steht, wird dann in aller Regel das neue Arzneimittel gegen eine bestehende Standardtherapie verglichen oder das neue Arzneimittel beziehungsweise Placebo werden zusätzlich zu einer etablierten Therapie gegeben. Die europäische Zulassungsbehörde verlangt im Gegensatz dazu nicht nur eine Placebo-kontrollierte Studie, sondern auch immer eine Studie, in der das neue Arzneimittel mit der bestehenden Standardtherapie verglichen wird. Dies führt immer wieder zu unerfreulichen Konflikten zwischen den beiden Zulassungsbehörden und macht es Firmen, welche neue Arzneimittel entwickeln und zur Marktreife führen wollen, unnötig schwer.

In einigen europäischen Ländern und insbesondere in Deutschland kommt nun ein weiteres Problem hinzu: neu zugelassene Arzneimittel müssen sich einer ökonomischen Evaluation unterziehen. Diese unterscheidet sich häufig in ihrem Ansatz von den Kriterien, die für Zulassungsstudien Verwendung finden: Es muss ein *Zusatz*nutzen gegenüber einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ belegt werden. Für eine Reihe von Indikationen bedeutet dies, dass Pharmafirmen nicht nur randomisierte Studien zur Zulassung bei der europäischen Behörde durchführen müssen, sondern zusätzliche Studien. Können diese Daten nicht vorgelegt werden, wird das neue Arzneimittel einer – in der Regel niedrigen – Festbetragsgruppe für die Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen zugeordnet. Der Einsatz für zusätzliche Studiendaten verteuert natürlich die Entwicklung eines neuen Arzneimittels und macht dann Kosten-/Nutzen-Analysen sehr schwierig. Die Problematik soll am Beispiel der Entwicklung neuer Migräneprophylaktika verdeutlicht werden.

Patienten mit häufiger Migräne benötigen nicht nur eine wirksame Akuttherapie zur Behandlung der akuten Attacken, sondern häufig auch eine medikamentöse Migräneprophylaxe. Verfügbar und zugelassen hierfür sind Betablocker (Propranolol, Metoprolol), Flunarizin sowie die beiden Antiepileptika Valproinsäure und Topiramat. Bezüglich der Wirksamkeit unterscheiden sich diese Arzneistoffe nicht, sehr wohl aber bezüglich ihrer Nebenwirkungen. Hauptproblem der medikamentösen Prophylaxe ist die schlechte Compliance, die meist durch die nicht unerheblichen Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe bedingt ist. Daher bestand die dringende Notwendigkeit, neue Arzneistoffe zu entwickeln, die ein deutlich geringeres Ausmaß an unerwünschten Arzneimittelwirkungen haben. Diese befinden sich jetzt in der klinischen Entwicklung. Es handelt sich um monoklonale humanisierte Antikörper gegen das Calcitonin Gene-related Peptide. Für die Phase III der Entwicklung stehen die Firmen jetzt vor einem schwierigen Problem. Sie müssen neue Migräneprophylaktika entwickeln, die wahrscheinlich nicht wirksamer sind als bestehende Migräneprophylaktika, aber deutlich weni-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ger Nebenwirkungen haben. Das bedeutet, ein Zusatznutzen kann nur über die Nebenwirkungen belegt werden.

Da es sich im konkreten Fall bei der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ um sehr günstige Generika handelt, wird es sehr schwer werden, einen Preis zu erzielen, der den Aufwand der Studien deckt. Selbst wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen gewissen Zusatznutzen feststellt und in den folgenden Verhandlungen mit den Krankenkassen ein höherer Preis erzielt wird, ist es immer noch fraglich, ob sich der Aufwand für die Firmen lohnt. In anderen Indikationsgebieten wurde, insbesondere bei Zuordnung des Arzneimittels zu einer Festbetragsgruppe, das Präparat wieder durch den Hersteller vom Markt genommen.

Für die Durchführung einer zusätzlichen Studie nach der Zulassung kommt noch hinzu, dass die neuen und zwangsläufig sehr viel teureren Migräneprophylaktika zu Beginn sicher nur bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz kommen, bei denen die bisherigen Prophylaktika entweder kontraindiziert sind, nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Es stellt sich die Frage, wie man diese Patienten in eine randomisierte Studie einschließen will, ohne sie einer kontraindizierten, unwirksamen oder nicht verträglichen Vergleichstherapie auszusetzen.

Diese Problematik macht verständlich, warum immer mehr große Pharmakonzerne ernsthaft überlegen, ob sie angesichts der Erstattungssituation überhaupt noch klinische Studie in Deutschland durchführen und neue Arzneimittel in Deutschland zulassen. Wenn dies um sich greift, wäre es eine Katastrophe für die klinische Forschung in Deutschland.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP)

Was sind die Ursachen, wie kann er verhindert werden?

Rainer Surges und Christian E. Elger, Bonn

Der SUDEP ist eine seltene, aber fatale Komplikation von Epilepsien. Bei Menschen mit schwer behandelbarer Epilepsie beträgt die SUDEP-Inzidenzrate bis zu neun Fälle pro 1000 Personenjahre. Als relevante Risikofaktoren wurden das Vorliegen einer symptomatischen Ursache der Epilepsie, männliches Geschlecht, junges Lebensalter bei Beginn der Epilepsie, eine längere Epilepsiedauer sowie nächtliche epileptische Anfälle identifiziert. Der wichtigste und stärkste Risikofaktor ist das Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle. In den meisten Fällen wird der SUDEP wahrscheinlich durch eine mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen assoziierte Suppression kardiorespiratorischer Funktionen in der frühen postiktalen Phase verursacht. Nächtliche Supervision und eine früh einsetzende kardiopulmonale Reanimation scheint den SUDEP in vielen Fällen verhindern zu können. Die wirksame medikamentöse Anfallskontrolle ist die derzeit einzige evidenzbasierte Maßnahme zur Prävention des SUDEP. Wird keine Anfallsfreiheit durch medikamentöse Therapie erreicht, kann auch ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff oder der Einsatz der Vagusnerv-Stimulation das SUDEP-Risiko reduzieren. Die Mehrzahl der Patienten und Angehörigen wünscht Informationen über das SUDEP-Risiko bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Arzneimitteltherapie 2015;33:277–87.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Epilepsien und vorzeitige Sterblichkeit

In Deutschland sind etwa 650 000 Menschen von einer Epilepsie betroffen [23]. Epilepsien zeichnen sich durch spontan wiederkehrende Anfälle mit kurz dauernden Sensationen (Auren), unwillkürlichen Verhaltensänderungen (einfachen oder komplexen Automatismen, tonischen oder klonischen Entäußerungen) und Bewusstseinsstörungen aus, die durch eine abnorme „hypersynchrone" Hirnaktivität verursacht werden [16]. Die Ursachen der gesteigerten Bereitschaft des Gehirns zur Generierung epileptischer Anfälle sind vielfältig und umfassen verschiedene strukturelle (z. B. Hirnsubstanzveränderungen durch ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle, nach Schädel-Hirn-Traumata und Entzündungen, bei Hirntumoren), genetische (z. B. durch Mutationen in spannungs- oder ligandenabhängigen Ionenkanälen) oder metabolische Veränderungen. Nach korrekter Diagnosestellung wird bei etwa zwei Drittel der Patienten durch eine adäquate Gabe von Antikonvulsiva eine vollständige und dauerhafte Anfallskontrolle erreicht [11]. Bei den verbleibenden Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie können epilepsiechirurgische Eingriffe mit Resektion des Anfallsgenerators oder Neurostimulationsverfahren (Vagusnerv-Stimulation, tiefe Hirnstimulation im anterioren Thalamus) erwogen werden [9, 64]. Zusätzlich zu den die Erkrankung definierenden Anfällen gehen Epilepsien mit einer Reihe anderer Symptome und Krankheiten einher. So leiden Menschen mit Epilepsie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger an Depressionen, Gedächtnisstörungen sowie Kopfschmerzen und Migräne [35, 36, 101]. Darüber hinaus haben Epilepsiepatienten ein 2- bis 2,6-fach höheres Risiko, vorzeitig zu versterben [46, 53]. Ursachen hierfür sind vor allem Lungenentzündungen, Tumorerkrankungen sowie zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen mit Schlaganfällen und Herzinfarkten. Zudem kommen bei Epilepsiepatienten Selbstmorde und tödliche Unfälle (beispielsweise durch Ertrinken) häufiger vor [7, 46, 53]. Zu den wichtigsten unmittelbar mit der Epilepsie assoziierten Todesursachen zählen der Status epilepticus und der sogenannte SUDEP [46, 80].

Wofür steht SUDEP und was sind die Kriterien?

SUDEP steht für „Sudden unexpected death in epilepsy". In vereinfachter Form wird SUDEP definiert als der plötz-

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Surges, Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, E-Mail: rainer.surges@ukb.uni-bonn.de

liche und unerwartete Tod eines Menschen mit Epilepsie in An- oder Abwesenheit eines beobachteten epileptischen Anfalls, der nicht durch Unfälle, Verletzungen, Ertrinken, Vergiftung, Status epilepticus oder andere Ursachen (durch Autopsie ausgeschlossen) außer der Epilepsie bedingt ist [51]. Ein Expertengremium schlug kürzlich eine detailliertere Definition des SUDEP vor, die unter anderem den Grad der Sicherheit der korrekten Diagnose eines SUDEP in Kategorien einteilt (definitiver SUDEP, wahrscheinlicher SUDEP, möglicher SUDEP, Beinahe-SUDEP, kein SUDEP, nicht klassifizierbar) und Beispiele zu speziellen Konstellationen (beispielsweise der plötzliche Tod eines Epilepsiepatienten mit koronarer Herzerkrankung, aber ohne Nachweis eines stattgehabten Myokardinfarkts) gibt [52].

SUDEP in Zahlen – Wie häufig ist SUDEP, was sind die Folgen?

Etwa jeder fünfte vorzeitige Todesfall bei Erwachsenen mit Epilepsie wird durch SUDEP verursacht [46]. Die SUDEP-Inzidenz bei erwachsenen Patienten mit Epilepsien aller Schweregrade wird in den verschiedenen epidemiologischen Studien mit 0,1 bis 2 Fällen pro 1000 Personenjahre angegeben (**Abb. 1a**) [80, 93]. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenzrate beispielweise bei Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie, die potenzielle Kandidaten für eine epilepsiechirurgische Behandlung sind, auf sechs bis neun Fälle pro 1000 Personenjahre an [80, 93]. Kinder mit Epilepsie sind seltener von SUDEP betroffen als erwachsene Patienten, die Inzidenz über alle Schweregrade der Epilepsie wird mit 0,11 bis 0,43 Fällen pro 1000 Personenjahre beziffert [34, 93]. Das Lebenszeitrisiko für SUDEP beträgt bei Menschen, die seit der Kindheit oder Jugend an Epilepsie leiden, etwa 7 bis 8 % (**Abb. 1b**) [91]. Epilepsiepatienten im mittleren Lebensalter (zwischen 20 und 40 Jahren) scheinen dabei das höchste SUDEP-Risiko zu haben. So ist ihr Risiko, plötzlich und unerwartet zu versterben, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das 24-Fache erhöht [22]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich etwa 70 % aller SUDEP-Fälle bis zum 40. Lebensjahr ereignen (**Abb. 2a**) [91]. Im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen ist der SUDEP als Todesursache aber insgesamt recht selten. So versterben in den USA pro Jahr zwischen 70 000 und 80 000 Patienten an Folgen der Alzheimer-Erkrankung oder Schlaganfällen und nur etwa 3000 Patienten an SUDEP [91]. Allerdings beläuft sich die Anzahl der verlorenen Lebensjahre durch einen vorzeitigen Tod durch SUDEP aufgrund des meist jungen Lebensalters der Betroffenen auf etwa 100 000 Jahre pro Kalenderjahr, sodass der SUDEP an zweiter Stelle nach Schlaganfällen als neurologische Hauptursache für den Verlust an Lebensjahren in den USA steht (**Abb. 2b**) [91].

Risikofaktoren des SUDEP – Wer ist besonders gefährdet?

Die im vorangehenden Abschnitt aufgeführten Zahlen verdeutlichen, dass SUDEP zwar insgesamt selten ist, aber der vorzeitige Tod durch SUDEP bei frühem Beginn der Epilepsie ein relevantes Risiko mit hohem Verlust an potenziellen Lebensjahren darstellt. Aus epidemiologischen Studien weiß man, dass zwar prinzipiell alle Menschen mit Epilepsie an SUDEP sterben können, aber dass eine Reihe klinischer Charakteristika mit einem erhöhten SUDEP-Risiko einhergeht [80, 93]. In einer gepoolten Analyse von vier SUDEP-Fallkontrollstudien wurde unter anderem das Vorliegen einer „symptomatischen" Ursache der Epilepsie (also beispielweise bei ursächlicher Hippokampussklerose) als Risikofaktor identifiziert, wohingegen das Bestehen einer idiopathischen oder kryptogenen Epilepsie (gemäß der Klassifikation der *International League against Epilepsy* von 1989) protektiv zu sein scheint [32]. Darüber hinaus sind

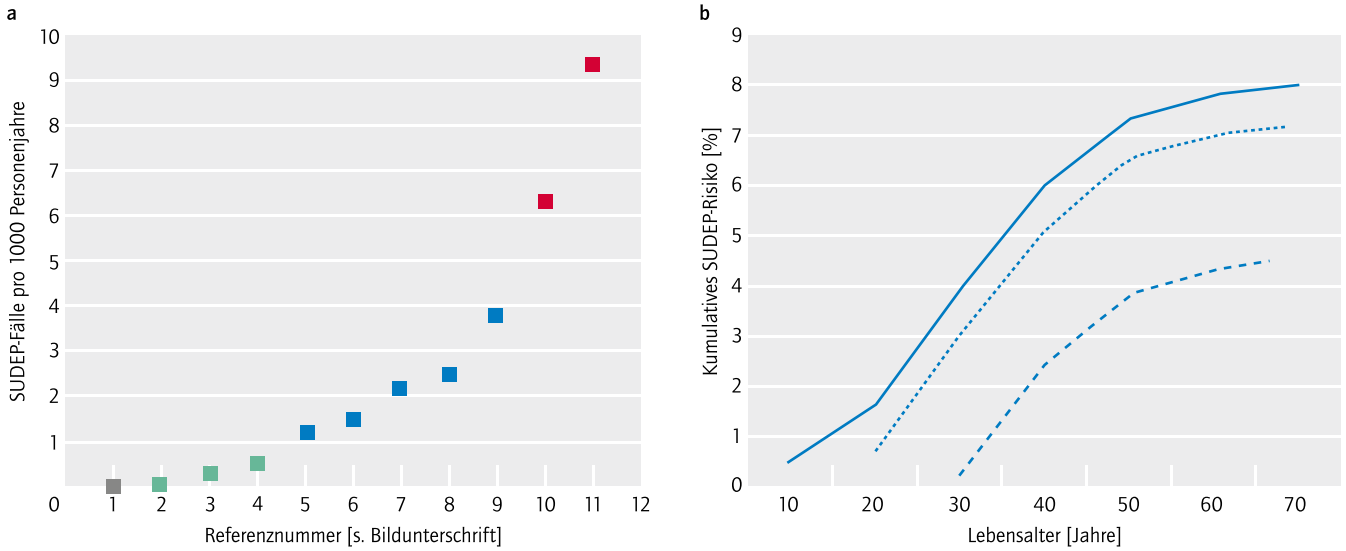

Abb. 1a. Die SUDEP-Inzidenzrate variiert in Abhängigkeit von der betrachteten Patientenpopulation und Schweregrad der Epilepsie.
Schwarzes Symbol: Inzidenz des plötzlichen Todes in der Allgemeinbevölkerung (1: [22]). Grüne Symbole: SUDEP-Inzidenz basierend auf Bevölkerungserhebungen (2: [43]; 3: [22]; 4: [89]). Blaue Symbole: SUDEP-Inzidenz basierend auf Untersuchungen in verschiedenen Epilepsiepatienten-Populationen (5: [100]; 6: [55]; 7: [14]; 8: [46]; 9: [58]). Rote Symbole: SUDEP-Inzidenz in (potenziellen) epilepsiechirurgischen Kandidaten (10: [77]; 11: [13]).

Abb. 1b. Das kumulative Lebenszeitrisiko für SUDEP beträgt bei Menschen, die seit der Kindheit oder Jugend an Epilepsie leiden, etwa 7 bis 8 % [91].
Durchgezogene Linie: Epilepsie seit dem 1. Lebensjahr. Gepunktete Linie: Epilepsie seit dem 15. Lebensjahr. Gestrichelte Linie: Epilepsie seit dem 30. Lebensjahr.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

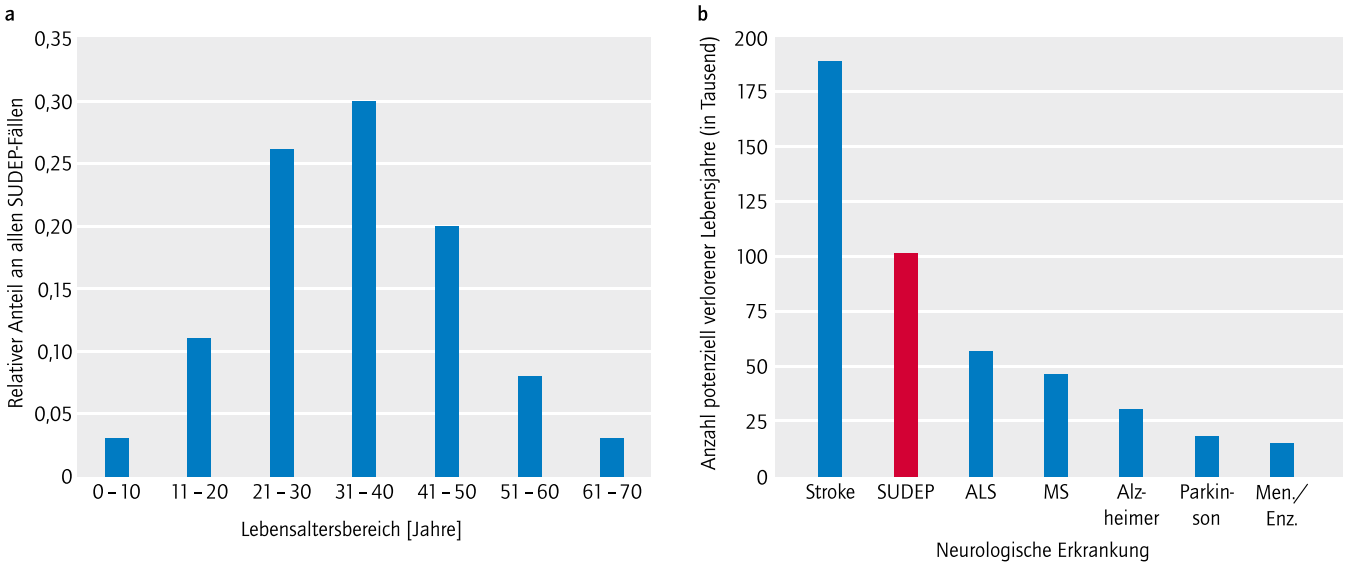

Abb. 2a. Die relative Altersverteilung zeigt, dass sich knapp 70 % aller SUDEP-Fälle bis zum 40. Lebensjahr ereignen [91].
Abb. 2b. Im Jahr 2010 lag der SUDEP an zweiter Stelle nach Schlaganfällen als neurologische Hauptursache für den Verlust an Lebensjahren in den USA [91].
ALS: amyotrophe Lateralsklerose; MS: multiple Sklerose; Men./Enz.: Meningitis bzw. Enzephalitis

ein früher Beginn der Epilepsie (vor dem 16. Lebensjahr) und eine Epilepsiedauer länger als 15 Jahre mit einem höheren SUDEP-Risiko assoziiert. Das männliche Geschlecht ist ebenfalls ein Risikofaktor für SUDEP [32]. Zudem erhöhen nächtliche bzw. aus dem Schlaf auftretende epileptische Anfälle signifikant das SUDEP-Risiko [39]. Auch die Körperposition scheint eine Rolle zu spielen, da fast 75 % der an SUDEP Verstorbenen in Bauchlage vorgefunden werden [45]. Im Gegensatz dazu kann nächtliche Supervision von Epilepsiepatienten das SUDEP-Risiko vermindern [42]. Der stärkste Risikofaktor ist das Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle. Treten beispielsweise drei oder mehr generalisierte tonisch-klonische Anfälle pro Jahr auf, ist das SUDEP-Risiko mit einem Odds-Ratio von etwa 15 deutlich erhöht [33] (**Tab. 1**). Die Polypharmakotherapie wurde für viele Jahre ebenfalls als Risikofaktor des SUDEP gehandelt, ist neuen Erkenntnissen zufolge wahrscheinlich jedoch kein unabhängiger Faktor, sondern lediglich ein Indikator für den Schweregrad einer Epilepsie mit häufigen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [33]. Die Rolle genetischer Einflüsse wie Mutationen in Genen von Ionenkanälen, die Epilepsien und Herzrhythmusstörungen (z. B. Long- oder Short-QT-Syndrome) verursachen können, ist Gegenstand aktueller Forschung [27]. Zumindest scheinen etablierte EKG-Prädiktoren eines plötzlichen Herztods oder einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie keine verlässlichen Indikatoren für ein erhöhtes SUDEP-Risiko zu sein [81].

Tab. 1. Aus epidemiologischen Studien identifizierte Risikofaktoren des SUDEP

Risikofaktor	Odds-Ratio	Referenz
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle		[33]
• ≥ 3/ Jahr	15,6	
• 1–2/Jahr	5,0	
Auftreten nächtlicher Anfälle	2,6	[39]
Dauer der Epilepsie (> 15 Jahre)	1,95	[32]
Beginn Epilepsie (vor 16. Lebensjahr)	1,72	[32]
„Symptomatische" Epilepsie	1,47	[32]
Männliches Geschlecht	1,42	[32]
75 % der Verstorbenen werden in Bauchlage vorgefunden	–	[45]

Zwischenfazit

Menschen mit Epilepsie haben ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben. Etwa jeder fünfte vorzeitige Todesfall wird durch SUDEP verursacht. Die SUDEP-Inzidenzrate bei erwachsenenen Epilepsiepatienten beträgt bis zu 9 Fälle pro 1000 Personenjahre, Kinder sind deutlich seltener betroffen. Das Vorliegen einer symptomatischen Ursache der Epilepsie, das männliche Geschlecht, ein junges Lebensalter bei Beginn der Epilepsie, eine längere Epilepsiedauer, nächtliche epileptische Anfälle und vor allem das Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erhöhen das SUDEP-Risiko.

Der SUDEP als schicksalshafte Komplikation epileptischer Anfälle – Pathomechanismen des SUDEP

Da sich die meisten SUDEP-Fälle nachts oder unbeobachtet ereignen, bleiben die exakten Todesumstände oft ungeklärt [39, 80]. Eine Reihe von Beobachtungen legt jedoch nahe, dass SUDEP eine schicksalshafte Komplikation epileptischer Anfälle ist. Dafür sprechen unter anderem die Befunde, dass generalisierte tonisch-klonische Anfälle der stärkste Risikofaktor sind und sich bei beobachteten SUDEP-Fällen in 12 von 15 bzw. elf von elf Patienten kurz vor dem Tod ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall ereignet hatte [41, 63]. Epileptische Anfälle können nicht nur zu typischen Auren und unwillkürlichen Verhaltensänderungen oder motorischen Symptomen führen, sondern gehen häufig auch mit Veränderungen vegetativer Körperfunk-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tionen wie Atmung und Herzkreislauftätigkeit einher [6]. Diese werden durch eine anfallsbedingte Hemmung oder Aktivierung von Hirnregionen verursacht, die an Funktionen des autonomen Nervensystems beteiligt sind. Dazu zählen beispielweise die Inselrinde, temporo-mesiale Strukturen wie Amygdala und Hippokampus, der Gyrus cinguli sowie der Hypothalamus [80].

Herzfunktionsstörungen im epileptischen Anfall

Eine Vielzahl verschiedener Herzfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrads wurde im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen beschrieben [85].

In der Mehrzahl der Fälle (etwa 80–90 % aller Anfälle) kommt es zu einem oft früh im Anfall einsetzenden *Anstieg* der Herzfrequenz [80]. Dabei hängen die Dauer und das Ausmaß der Herzfrequenzänderungen von der Ausbreitung der Anfallsaktivität im Gehirn bzw. vom Anfallstyp ab [82, 86]: So steigt die Herzfrequenz bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen auf durchschnittlich 150 Schläge pro Minute, nach Anfallsende lässt sich zudem eine anhaltende Sinustachykardie mit über 100 Schlägen pro Minute für mehr als 30 Minuten beobachten. Im Gegensatz dazu steigt die Herzfrequenz bei komplex-partiellen Anfällen durchschnittlich auf lediglich 120 Schläge pro Minute und normalisiert sich meist innerhalb von drei Minuten nach Anfallsende wieder [82].

Sehr viel seltener, nämlich bei bis zu 6,4 % aller fokalen Anfälle, können epileptische Anfälle mit einer relevanten *Abnahme* der Herzfrequenz (weniger als 60 Schläge pro Minute) einhergehen [17]. Anfalls-assoziierte Asystolien (Herzpause länger als 3 Sekunden) mit einer Dauer von bis zu 60 Sekunden wurden bei bis zu 1 % aller Patienten beobachtet [17, 80]. Die pathophysiologische Rolle der Anfalls-assoziierten Bradyarrhythmien beim SUDEP wird diskutiert. So vermuten einige Autoren, dass iktale Asystolien bei nicht-generalisierten epileptischen Anfällen benigner Natur sind und sogar durch die Asystolie-bedingte zerebrale Minderperfusion zur Beendigung des epileptischen Anfalls beitragen [68, 69]. Diese Sichtweise wird unterstützt durch Befunde einer aktuellen systematischen Analyse berichteter Herzrhythmusstörungen bei epileptischen Anfällen [96]. Es zeigte sich, dass bei Asystolien, die *während* epileptischer Anfälle beobachtet wurden, kein SUDEP auftrat, wohingegen *mit oder kurz nach Anfallsende* einsetzende Asystolien mit SUDEP- bzw. Beinahe-SUDEP-Fällen assoziiert waren. Risikofaktoren, die das Auftreten Anfalls-assoziierter Bradyarrhythmien vorhersagen, wurden übrigens nicht gefunden.

Im Gegensatz zu Sinustachykardien oder Bradyarrhythmien scheinen periiktale *ventrikuläre Tachyarrhythmien* sehr selten zu sein. Bisher wurden lediglich zwei Fälle in der Literatur berichtet [19, 21]. Beide Patienten erlitten kurz vor Auftreten der ventrikulären Tachyarrhythmie einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall und weiterführende kardiologische Untersuchungen hatten jeweils keine Hinweise auf funktionelle oder strukturelle Ursachen der Herzrhythmusstörung erbracht. Daher kann vermutet werden, dass periiktale Veränderungen elektrischer Herzeigenschaften das Auftreten der beinahe letal verlaufenden ventrikulären Tachyarrhythmie gefördert haben. Seit vielen Jahren sind genetische oder erworbene abnorme Verlängerungen oder Verkürzungen frequenzkorrigierter QT-Intervalle als Risikofaktoren für das Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien bekannt [47]. Bei Menschen mit Epilepsie werden relativ häufig passagere pathologische Verkürzungen sowie Verlängerungen der frequenzkorrigierten QT-Intervalle im epileptischen Anfall beobachtet [83], die das Auftreten potenziell letaler ventrikulärer Tachyarrhythmien begünstigen und verursachen könnten.

Neben Herzrhythmusstörungen sind auch Anfalls-assoziierte Störungen der mechanischen Herzfunktion infolge einer sogenannten *Tako-Tsubo-Kardiomyopathie* beschrieben worden, vor allem im Zusammenhang mit Status epileptici sowie generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [18, 79]. Die Symptome einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (wird auch als Stress-Kardiomyopathie bezeichnet) sind denen eines akuten Koronarsyndroms sehr ähnlich. Es kommt zu plötzlichen Brustschmerzen, Atemnot und Herzinfarkt-ähnlichen EKG-Auffälligkeiten. Im Herz-Ultraschall zeigen sich typische Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels. Ursache der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist eine massive Freisetzung von Catecholaminen und nachfolgend eine übermäßige Catecholamin-Wirkung auf Herzmuskelzellen, was durch Störungen der Herzmuskeleigenschaften schließlich unter anderem zu einem Lungenödem, Herzrhythmusstörungen, einer Herzwandruptur und einem kardiogenen Schock mit letalem Ausgang führen kann. Unter einer supportiven Therapie ist der Verlauf meist gutartig und es kommt zu einer vollständigen Erholung der Herzfunktion innerhalb weniger Wochen [76]. Bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen kommt es zu einer exzessiven Catecholamin-Freisetzung, was die oben erwähnte pathopyhsiologische Kaskade der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie anstoßen kann [75]. In der Literatur sind mittlerweile knapp 70 Fälle einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen sowie ein SUDEP-Fall berichtet worden [18, 29, 79].

Über das Verhalten des Blutdrucks während epileptischer Anfälle liegen nahezu keine Daten vor, da kontinuierliche Blutdruck-Messungen während der EEG-Langzeitableitungen methodisch schwierig sind. Zumindest gibt es in einem Fallbericht Hinweise darauf, dass der arterielle Blutdruck im epileptischen Anfall steigt und, im Gegensatz zur Herzfrequenz, nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen unterhalb des präiktalen Niveaus sinken kann [10]. Systematische Analysen zur Modulation des periiktalen Blutdrucks stehen jedoch aus.

Störungen der Atmung im epileptischen Anfall

Aufgrund der aufwendigen Messungen zur Erfassung der Atmungsfunktion wird diese nur in sehr wenigen Epilepsie-Zentren routinemäßig durchgeführt. Daher liegen nur relativ wenige Daten zur periiktalen Regulation der Atmung vor.

Bei epileptischen Anfällen kommt es zu meist *zentralen* Hypo- und Apnoen, die zu einer konsekutiven Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blut (Hypoxämie) führen. Das

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ausmaß und die Dauer der Hypoxämien hängen wiederum vom Anfallstyp und von der Anfallsdauer ab [4, 50]. Hypoxämien kommen vor allem bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen vor und das Ausmaß sowie die Dauer der Hypoxämie korreliert positiv mit der Anfallsdauer. Aber auch bei etwa 20 bis 30 % der komplex-partiellen Anfälle werden Hypoxämien mit Sauerstoffsättigungen unter 90 % für eine mittlere Dauer von 70 Sekunden gemessen, es treten jedoch auch schwere Hypoxämien mit Sauerstoffsättigungen unter 70 % in bis zu 4 % der komplex-partiellen Anfälle auf [4, 50]. Etwa bei einem Drittel fokal beginnender Anfälle kommt es ferner zu einer passageren Hyperkapnie (CO_2-Partialdruck über 45 mm Hg), teilweise sogar bis über 70 mm Hg [71], die gemeinsam mit einer Hypoxämie Störungen der kardialen Repolarisation verursachen und so das Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien erhöhen kann [83].

Neben diesen zentral bedingten Störungen der Ventilation kann es vor allem mit generalisierten epileptischen Anfällen oder Status epileptici zu neurogenen *Lungenödemen* kommen [12]. Das neurogene Lungenödem wird in Autopsien von SUDEP-Patienten quasi regelhaft in unterschiedlichen Ausprägungen vorgefunden [90]. Es wird, ebenso wie die oben bereits beschriebene Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, durch eine massive Catecholamin-Freisetzung verursacht. Einer kürzlich veröffentlichten Fallserie zufolge ist das Auftreten eines klinisch symptomarmen neurogenen Lungenödems häufiger als vermutet. So wurden bei 7 von 24 Patienten radiographische Zeichen eines neurogenen Lungenödems nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall gefunden, klinische Beschwerden wurden jedoch nicht berichtet [37]. Das Auftreten der radiographischen Auffälligkeiten war positiv mit der Dauer des vorausgehenden Anfalls korreliert. Insgesamt scheint ein klinisch relevantes neurogenes Lungenödem nach epileptischen Anfällen jedoch selten zu sein. Bisher wurden zwei Fälle publiziert, bei denen ein neurogenes Lungenödem gemeinsam mit einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zu einem SUDEP bzw. Beinahe-SUDEP geführt hatte [29, 57].

Koma nach epileptischen Anfällen? Das Phänomen der postiktalen generalisierten EEG-Suppression

Bei etwa 50 bis 90 % aller generalisierten tonisch-klonischen Anfälle zeigt sich meist unmittelbar oder wenige Sekunden nach Anfallsende im Oberflächen-EEG eine postiktale generalisierte EEG-Suppression, die zwischen 15 und 90 Sekunden andauern kann [24, 44, 84]. Die Dauer der vorangehenden tonischen Phase und die Schwere der Anfalls-assoziierten Hypoxämie beeinflussen das Auftreten und gegebenenfalls die Dauer einer solchen EEG-Suppression [72, 88]. Die klinische Bedeutung der postiktalen generalisierten EEG-Suppression für den SUDEP ist nicht abschließend geklärt. Da bisher alle unter EEG-Ableitung stattgehabten SUDEP-Fälle (s. unten, [63]) eine solche EEG-Suppression aufwiesen, haben einige Autoren gefolgert, dass generalisierte tonisch-klonische Anfälle eine vollständige Hemmung der Hirnaktivität (in der englischsprachigen Fachliteratur auch „electrocerebral shutdown" genannt, also elektrozerebraler Stillstand oder Zusammenbruch) fördern, die wiederum eine letale kardiorespiratorische Funktionsstörung zur Folge hat [44, 93]. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, dass die Mehrzahl aller generalisierter tonisch-klonischer Anfälle mit einer zumindest passageren postiktalen generalisierten EEG-Suppression einhergehen und sich in nichtletalen Anfällen kein Zusammenhang zwischen Auftreten bzw. Dauer der EEG-Suppression und kardiorespiratorischen Funktionen zeigte [40, 72, 84]. Vielleicht von größerer klinischer Bedeutung scheint der Koma-ähnliche Zustand der Patienten während einer generalisierten EEG-Suppression zu sein. So waren Patienten mit einer EEG-Suppression häufiger bewegungslos und nicht responsiv, sodass einige Autoren auch eine verminderte Wachheit, eine reduzierte Arousal-Reaktion sowie verminderte Schutzreflexe vermuten, was einen plötzlichen Tod beispielweise durch Ersticken fördern könnte [70, 73]. Zudem scheinen früh im Anfall einsetzende einfache pflegerische Maßnahmen wie Umlagern oder Absaugen die Dauer der postiktalen EEG-Suppression zu vermindern [73]. Die zugrunde liegenden neuronalen und zellulären Mechanismen der postiktalen generalisierten EEG-Suppression sind nicht abschließend geklärt, doch es wird unter anderem ein aktiver inhibitorischer Prozess der Hirnrindenaktivität durch Kerngebiete im Hirnstamm oder Thalamus vermutet [84]. Neuen experimentellen Ergebnissen in einem transgenen Mausmodell zufolge könnte auch eine sich nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen im Hirnstamm ausbreitende Depolarisation Ursache sowohl der generalisierten EEG-Suppression als auch einer Depression kardiorespiratorischer Funktionen sein [1].

Was passiert bei tödlich verlaufenden generalisierten tonisch-klonischen Anfällen? Erkenntnisse der MORTEMUS-Studie

Die Vielzahl der Anfalls-assoziierten und potenziell tödlichen kardiorespiratorischen Funktionsstörungen lässt vermuten, dass die Ursachen des SUDEP heterogen und von Fall zu Fall individuell verschieden sind. Dennoch scheint es zumindest in den bisher beobachteten SUDEP-Fällen ein dominierendes pathophysiologisches Muster zu geben. Die MORTEMUS-Studie (Mortality in epilepsy monitoring unit study) ist eine retrospektive multizentrische Untersuchung, in der weltweit insgesamt 25 SUDEP- und Beinahe-SUDEP-Fälle (das sind Patienten, die kardiorespiratorische Funktionsstörungen hatten, aber nicht verstorben sind) eingeschlossen wurden, die sich während eines stationären Aufenthalts in einem Epilepsie-Zentrum ereignet haben [63]. Von den 16 SUDEP-Fällen ereigneten sich elf während einer Video-EEG-Langzeitableitung mit simultanem EKG. In allen elf beobachteten SUDEP-Fällen trat der Tod innerhalb von etwa 15 Minuten nach einem vorangegangenen generalisierten tonisch-klonischen Anfall auf. In diesen elf Patienten zeigte sich in der postiktalen Phase bereits innerhalb der ersten drei Minuten eine passagere oder terminale Depression kardiorespiratorischer Aktivität mit Apnoen sowie Bradykardien oder Asystolien (**Abb. 3b**). Im Gegensatz dazu gehen die meisten nichtletal verlaufenden generalisierten tonisch-klonischen Anfälle in der postiktalen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

a Habitueller, nicht letal verlaufender GTKA

	Iktal	Postiktal
Klinische Symptome	Generalisierte tonisch-klonische Muskelaktivität (ca. 2 min)	Postiktale Phase: Bewegungsarm; wach, schläfrig oder bewusstlos
EEG (Hirnfunktion)	Anfallsaktivität	Diffuse Deltaaktivität oder generalisierte EEG-Suppression
Herz-aktivität	Sinustachykardie	Sinustachykardie
Atmung	Zentrale Apnoe	Vertieftes Atmen/erhöhte Atemfrequenz

b Fataler GTKA

	Iktal	Postiktal
Klinische Symptome	Generalisierte tonisch-klonische Muskelaktivität (ca. 2 min)	Postiktale Phase: Bewegungslos, bewusstlos
EEG (Hirnfunktion)	Anfallsaktivität	Generalisierte EEG-Suppression
Herz-aktivität	Sinustachykardie	Frühe Bradykardien und Asystolien
Atmung	Zentrale Apnoe	Frühe Bradypnoen und Apnoen

Abb. 3a. Zeitlicher Ablauf eines habituellen, nicht-fatalen generalisierten tonisch-klonischen Anfalls (GTKA)
In der postiktalen Phase besteht eine Sinustachykardie und eine erhöhte Atemfrequenz bzw. eine vertiefte Atmung, um das während des generalisierten tonisch-klonischen Anfalls entstandene Sauerstoffdefizit auszugleichen.
Abb. 3b. Zeitlicher Ablauf eines fatalen GTKA
Im Gegensatz dazu zeigt sich bereits innerhalb der ersten drei Minuten nach Anfallsende bei den fatalen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eine instabile kardiorespiratorische Funktion mit wiederkehrenden oder terminalen Asystolien und Apnoen [63]. Die generalisierte EEG-Suppression trägt möglicherweise zu einer eingeschränkten Hirnfunktion mit verminderten Schutzreflexen (beispielsweise Atemantrieb) bei.

Phase mit einer anhaltenden Sinustachykardie sowie einer verstärkten Atmung einher (**Abb. 3a**) [72, 82]. Zwischen 22 und 6 Uhr traten 14 von 16 SUDEP-Fällen auf, wohingegen nur drei von neun Beinahe-SUDEP-Fällen nachts auftraten. Kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen wurden bei 8 von 16 SUDEP-Fällen mit einem Beginn zwischen 13 und 180 Minuten nach Anfallsende durchgeführt, wohingegen in sieben von neun Beinahe-SUDEP-Fällen die kardiopulmonale Reanimation innerhalb von einer bis drei Minuten nach Anfallsende begonnen wurde. Die Ergebnisse der MORTEMUS-Studie weisen darauf hin, dass die meisten SUDEP-Fälle durch eine Depression kardiorespiratorischer Funktionen in der frühen postiktalen Phase nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen verursacht werden. Eine früh einsetzende kardiopulmonale Reanimation scheint dabei einen SUDEP verhindern zu können. Auffallend ist die tageszeitliche Bindung mit überwiegend nachts auftretenden SUDEP-Ereignissen. Dies könnte auf eine fehlende oder eingeschränkte Überwachung zu diesen Zeiten zurückzuführen sein, was wiederum eine nur spät einsetzende kardiopulmonale Reanimation oder eine verspätete Durchführung sonstiger Maßnahmen (Seitenlagerung, Absaugen, körperliche Stimuli) zur Folge hat.

Zwischenfazit

Epileptische Anfälle gehen häufig mit Veränderungen vegetativer Körperfunktionen wie Atmung und Herzkreislauftätigkeit einher. Diese werden durch eine anfallsbedingte Hemmung oder Aktivierung von Hirnregionen verursacht, die an Funktionen des autonomen Nervensystems beteiligt sind. In den meisten Fällen wird der SUDEP wahrscheinlich durch eine mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen assoziierte Suppression kardiorespiratorischer Funktionen in der frühen postiktualen Phase verursacht.

Eine wirksame Anfallskontrolle vermindert das SUDEP-Risiko

Basierend auf den Berichten über beobachtete SUDEP-Fälle wird angenommen, dass sich die Mehrzahl der SUDEP-Fälle wahrscheinlich in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit epileptischen Anfällen ereignet und lediglich bis zu 20% der SUDEP-Fälle ohne Assoziation mit epileptischen Anfällen ist [41, 63, 92]. Daher scheint eine vollständige Anfallskontrolle der erfolgreichste Ansatz in der SUDEP-Prävention zu sein. Mit dieser Hypothese hat sich eine Metaanalyse beschäftigt, in der die SUDEP-Fälle während doppeltverblindeter Placebo-kontrollierter randomisierter Add-on-Therapiestudien bei schwer behandelbaren Epilepsien erwachsener Patienten untersucht wurden [62]. Insgesamt wurden 112 Studien mit 21 224 Patienten und 5589 Patientenjahren in die Auswertung einbezogen. Die SUDEP-Inzidenz betrug in den Placebo-Armen 6,9 Fälle pro 1000 Personenjahre, wohingegen es in den Verum-Armen mit wirksamen Antikonvulsiva-Dosen nur zu 0,9 SUDEP-Fällen pro 1000 Personenjahre kam.
Angesichts der Erkenntnisse aus der MORTEMUS-Studie ist wahrscheinlich eine vollständige Kontrolle von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen oder zumindest eine signifikante Reduktion der Häufigkeit generalisierter tonisch-klonischer Anfälle besonders wichtig für die SUDEP-Prävention. In diesem Zusammenhang wäre es von herausragendem klinischem Interesse zu wissen, welche Antikonvulsiva die Entstehung von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen besonders wirksam kontrollieren. Überraschenderweise wird die Wirkung der Antikonvulsiva auf einzelne Anfallstypen in doppeltverblindeten Placebo-kontrollierten randomisierten Add-on-Therapiestudien selten detailliert erfasst beziehungsweise berichtet. So zeigte eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse, dass lediglich in 13 von 72 Studien die Responder-Rate (Responder sind die Patienten, bei denen die zu prüfende Substanz eine Reduktion der Anfallsfrequenz von mindestens 50% bewirkt) für alle Anfallstypen und gesondert für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle angegeben wird [30]. In diesen 13 Studien wurde die Wirksamkeit von sieben Antikonvulsiva untersucht. Nur drei dieser sieben Antikonvulsiva (Lacosamid, Perampanel, Pregabalin, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin, Zonisamid) zeigten eine signifikant höhere

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wirksamkeit auf generalisierte tonisch-klonische Anfälle als Placebo, nämlich Lacosamid, Perampanel und Topiramat. Im Vergleich dazu wies Pregabalin die geringste Wirksamkeit in der Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle auf. Aus diesen Ergebnissen kann natürlich nicht mit abschließender Sicherheit geschlossen werden, dass der Einsatz von Präparaten mit nachgewiesenermaßen höherer Wirksamkeit in der Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle als Placebo auch tatsächlich das SUDEP-Risiko senkt.

Zusammengefasst scheint die Gabe von Antikonvulsiva in wirksamen Dosen signifikant die SUDEP-Rate zu senken. Eine erfolgreiche Anfallskontrolle ist somit die bisher einzige evidenzbasierte Maßnahme zur Prävention des SUDEP und sollte daher möglichst bei jedem Patienten angestrebt werden. Wird Anfallsfreiheit durch medikamentöse Therapie nicht erreicht, kann auch ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen werden. Ob epilepsiechirurgische Eingriffe zu einer Reduktion der Mortalität beziehungsweise des SUDEP-Risikos führen, ist aufgrund methodischer Schwächen der zu diesem Thema vorliegenden Arbeiten allerdings nicht abschließend geklärt [61]. Zumindest fand sich in retrospektiven Studien eine geringere Mortalitäts- bzw. SUDEP-Rate bei den epilepsiechirurgisch behandelten Patienten beziehungsweise bei den Patienten, welche nach epilepsiechirurgischen Eingriffen anfallsfrei waren [8, 31, 56, 65, 74, 77, 99]. Bei Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht infrage kommen oder einen solchen Eingriff nicht wünschen, stehen auch Neurostimulationsverfahren zur Verfügung [9, 64]. Bei der invasiven Vagusnerv-Stimulation wird durch die zyklische elektrische Reizung (beispielsweise alle 5 Minuten für 30 Sekunden) des linken Vagusnervs bei etwa 40 bis 50 % der Patienten eine mehr als 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht [48]. Durch eine verbesserte Anfallskontrolle kann gegebenenfalls eine Reduktion des SUDEP-Risikos erreicht werden. Bisherige Studien ergaben eine SUDEP-Inzidenzrate zwischen 3,7 bis 5,5 Fälle pro 1000 Personenjahre unter aktiver Vagusnerv-Stimulation, also vergleichbar mit der SUDEP-Inzidenzrate in Menschen mit schwer behandelbarer Epilepsie, signifikante Effekte auf das SUDEP-Risiko ließen sich jedoch nicht konsistent nachweisen [3, 28, 48, 66]. Zumindest in einer Patientenkohorte war zwei Jahre nach Implantation eines aktiven Vagusnerv-Stimulators die SUDEP-Inzidenzrate von 5,5 auf 1,7 Fälle pro 1000 Personenjahre gesenkt [48]. In diesem Zusammenhang sind auch mögliche Effekte der Vagusnerv-Stimulation auf das autonome Nervensystem erwähnenswert. So wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie gezeigt, dass die aktive Vagusnerv-Stimulation zu einer Reduktion der T-Wellen-Alternanz (ein etablierter Prädiktor für den plötzlichen Herztod) führen kann und dadurch möglicherweise das Risiko für potenziell letale ventrikuläre Tachyarrhythmien vermindert [67].

Weitere potenzielle Maßnahmen zur Reduktion des SUDEP-Risikos: Eine Auswahl

In Expertenkreisen werden weitere Maßnahmen diskutiert, die prinzipiell einen SUDEP verhindern beziehungsweise das SUDEP-Risiko reduzieren könnten. Die hier beschriebenen potenziellen Präventivmaßnahmen sind vorwiegend von pathophysiologischen Vorstellungen abgeleitet und haben lediglich einen geringen Evidenzgrad. Kontrollierte klinische Studien gibt es bisher zu keiner der in diesem Abschnitt aufgeführten möglichen Präventivmaßnahmen. Es sei auch darauf hingewiesen, dass für keine in diesem Abschnitt diskutierten medikamentösen Interventionen eine offizielle Zulassung für diesen Indikationsbereich besteht.

Passend zu den Erkenntnissen aus der MORTEMUS-Studie erhöht das Auftreten nächtlicher Anfälle das SUDEP-Risiko, wohingegen eine *nächtliche Supervision* das Risiko für SUDEP zu reduzieren scheint [39, 42, 63]. Ein plausibler ursächlicher Zusammenhang könnte sein, dass aufgrund der oft fehlenden oder zumindest eingeschränkten Überwachung potenziell lebensrettende Maßnahmen zur Nachtzeit nicht oder nur verspätet begonnen werden. Eine Verbesserung der nächtlichen Supervision könnte gegebenenfalls mittels eines automatischen Alarmsystems erreicht werden. Derzeit sind bereits verschiedene Nicht-EEG-basierte Anfallsdetektions-Systeme auf dem Markt erhältlich oder befinden sich in Entwicklung. Dabei werden jeweils unterschiedliche Körpersignale aufgezeichnet (u. a. Geräusche, Bewegung, Atmung und Herzfrequenz) und in Abhängigkeit von definierten Grenzwerten meist akustische Warnsignale abgeben [97]. Die Alltagstauglichkeit und Güte (u. a. Sensitivität und Spezifität) der einzelnen Geräte sind oft unzureichend untersucht oder berichtet, sodass derzeit keine Empfehlung zum Einsatz spezieller Geräte gegeben werden kann.

Werden Anfälle früh bemerkt, können interessanterweise bereits einfache pflegerische Maßnahmen im oder kurz nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall (wie beispielweise das Ansprechen der Patienten oder Körperkontakt) eine Reduktion der EEG-Suppression und der Anfalls-assoziierten Hypoxämie bewirken [73]. Das Überprüfen von Atmung und Puls, Seiten- oder Rückenlagerung der Patienten bei einer die Atmung kompromittierenden Bauchlage sowie gegebenenfalls die Gabe von Sauerstoff (im stationären Bereich) tragen wahrscheinlich zu einer schnelleren Erholung und einer Reduktion des SUDEP-Risikos bei. Gemäß der MORTEMUS-Studie könnte bei festgestelltem Herz-und Atemstillstand eine früh einsetzende kardiopulmonale Reanimation das Eintreten eines SUDEP möglicherweise in vielen Fällen verhindern [63]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass es in einigen Fällen zu schwerwiegenden bzw. irreversiblen periiktalen Komplikationen kommt, sodass selbst eine früh beginnende professionelle kardiopulmonale Reanimation nicht mehr wirksam ist [87].

Neben den physischen bzw. „mechanischen" Maßnahmen werden auch verschiedene *medikamentöse Interventionen* zur Reduktion des SUDEP-Risikos diskutiert. Diese zielen zum einen auf zentralnervöse Mechanismen (wie die Suppression von Hirnstammfunktionen durch Anfalls-induzierten relativen Serotoninmangel) und zum anderen auf die periphere Wirkung der Anfalls-induzierten Catecholamin-Freisetzung. Beispielweise ergaben sich tierexperimentell Hinweise darauf, dass ein relativer Serotoninmangel auf Hirnstammebene an der Entstehung periiktaler Apnoen und der eingeschränkten Arousal-Reaktion nach generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ursächlich beteiligt ist [60, 95]. Zudem wurde die SUDEP-Rate durch eine „chroni-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sche“ Gabe von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern im Tiermodell signifikant vermindert [20]. In diesem Zusammenhang wurde in einer retrospektiven klinischen Studie beobachtet, dass die mit komplex-partiellen Anfällen assoziierten Hypoxämien bei Epilepsiepatienten, die zusätzlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zur Behandlung einer Depression einnahmen, kürzer oder weniger stark ausgeprägt waren [5]. Allerdings scheint die Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern mit einer längeren Dauer sowohl von komplex-partiellen als auch generalisierten tonisch-klonischen Anfällen einherzugehen [15]. Eine abschließende Beurteilung von Risiken und Nutzen einer regelmäßigen Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zur Verminderung des SUDEP-Risikos ist derzeit nicht möglich. Die potenziell schädigende periphere Wirkung einer exzessiven Anfalls-induzierten Catecholamin-Freisetzung (im Sinne eines neurogenes Lungenödem, einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder kardialer Repolarisationsstörungen mit konsekutiven ventrikulären Tachyarrhythmien) könnte möglicherweise durch die zusätzliche Gabe von Betablockern abgeschwächt werden [80]. Schließlich erscheint es plausibel, dass ein umsichtiger Einsatz von Präparaten mit bekannten kardialen Nebenwirkungen das SUDEP-Risiko ebenfalls verringern könnte. Bekannterweise leiden Epilepsiepatienten häufig an Depressionen oder anderen psychiatrischen Störungen [35]. Die dabei zur Behandlung eingesetzten Psychopharmaka können zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Intervalle führen und so gegebenenfalls Anfalls-assoziierte kardiale Repolarisationsstörungen verstärken und das Auftreten einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung begünstigen [2]. Dies sollte bei der Auswahl der Arzneimittel und den klinischen Verlaufskontrollen (ggf. EKG-Kontrollen) berücksichtigt werden. Übrigens wurde bei den meisten Antikonvulsiva zumindest in Monotherapie keine relevanten QT-Intervall-Veränderungen beobachtet (nur Primidon und Rufinamid führen zu signifikanten Verkürzungen frequenzkorrigierter QT-Intervalle [83]).

Zwischenfazit

Die wirksame medikamentöse Anfallskontrolle ist die derzeit einzige evidenzbasierte Maßnahme zur Prävention des SUDEP. Wird keine Anfallsfreiheit durch medikamentöse Therapie erreicht, kann ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff oder der Einsatz der Vagusnerv-Stimulation wahrscheinlich das SUDEP-Risiko reduzieren. Nächtliche Supervision und eine früh einsetzende kardiopulmonale Reanimation nach stattgehabtem Anfall mit Herz-und Atemstillstand scheinen den SUDEP in vielen Fällen verhindern zu können.

Was wissen Patienten über SUDEP?

Um eine erfolgreiche Umsetzung von Präventivmaßnahmen zu fördern, ist ein Wissen über das SUDEP-Risiko erforderlich. Zwei kürzlich veröffentlichte Umfragen in Australien und den USA haben sich mit dem Kenntnisstand von Epilepsiepatienten über SUDEP beschäftigt. Dabei zeigte sich, dass nur 14 bis 29 % der Patienten, die in Epilepsiezentren befragt wurden, zuvor jemals von SUDEP gehört hatten [38, 102]. Überraschenderweise wurden keine signifikanten Einflussfaktoren (beispielweise Bildungsstand, Geschlecht, Alter oder Schwere der Epilepsie) auf den Informationsstand gefunden. Allerdings zeigte sich im Vergleich zu den vor Ort befragten Patienten ein deutlich höherer Wissensstand bei Epilepsiepatienten, die an einer Internet-Umfrage mit den gleichen Fragen teilgenommen hatten: In dieser Gruppe waren mehr als zwei Drittel der teilnehmenden Patienten über das SUDEP-Risiko informiert [38]. Generell wünschte die Mehrzahl (62–90 %) der Patienten über SUDEP informiert zu werden oder detailliertere Informationen (rund 60 % der Patienten) zu erhalten [38, 102]. Wichtig ist, dass die überwiegende Mehrheit der befragten Patienten beziehungsweise Eltern angaben, dass die SUDEP-Aufklärung durch die behandelnden Ärzte möglichst in einem persönlichen Gespräch erfolgen sollte [59, 102]. Auch zum gewünschten Zeitpunkt eines solchen Aufklärungsgesprächs wurden teilnehmende Epilepsiepatienten befragt. Mehr als ein Drittel der US-amerikanischen Befragten gaben an, sie wünschten eine Information über SUDEP bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Epilepsie, wohingegen jeweils etwa ein Viertel der Patienten eine Aufklärung über SUDEP erst bei weiteren Kontrollterminen (unabhängig von der Anfallskontrolle bzw. erst bei Vorliegen einer schwer behandelbaren Epilepsie) bevorzugten [38].

Spricht die Ärzteschaft mit Betroffenen über SUDEP?

Angesichts der Schwere dieser Komplikation und der aktuellen Umfrageergebnisse erscheint eine Aufklärung von Patienten und Angehörigen durch die behandelnden Ärzte angemessen. Es herrscht in der Ärzteschaft aktuell jedoch kein Konsens darüber, ob ein solches Informationsgespräch überhaupt stattfinden soll und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Form. Umfragen in Großbritannien, Italien und den USA zufolge sprechen zwischen 5 und 9 % der antwortenden Ärztinnen und Ärzte (Fachrichtung meist Neurologie) mit all ihren Patienten über SUDEP, wohingegen etwa 8 bis 12 % der Befragten niemals mit ihren Patienten das Thema SUDEP ansprechen [25, 49, 98]. Die Mehrzahl, nämlich etwa 60 % der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte, spricht manchmal bzw. mit wenigen Patienten über SUDEP [25, 49, 98]. Es wurden verschiedene Faktoren genannt, warum ein solches Gespräch über SUDEP stattfindet, nämlich unter anderem die persönliche Einstellung zur Aufklärungspflicht über Krankheits-assoziierte Risiken oder die Absicht, die Therapieadhärenz der Patienten (beispielsweise regelmäßige Einnahme der Antikonvulsiva) zu verbessern. Bei einem Teil der teilnehmenden Ärzteschaft hatten die Patienten selbst direkte Fragen zu möglicherweise lebensbedrohlichen Risiken der Epilepsie oder SUDEP gestellt. Die häufigste Reaktion der Patienten auf die Aufklärung über das SUDEP-Risiko sei Angst oder Beunruhigung gewesen, andere Patienten hätten wiederum die Information ruhig und gelassen aufgenommen [25, 49, 98].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Welche Folgen hat eine SUDEP-Aufklärung?

Zu den konkreten Auswirkungen einer SUDEP-Aufklärung auf die Psyche oder Verhaltensweisen der Patienten bzw. Angehörigen liegen nur wenige Daten vor. So wurden in einer prospektiven Studie Eltern Epilepsie-kranker Kinder unmittelbar nach einer schriftlichen SUDEP-Aufklärung sowie drei Monate später zu verschiedenen Aspekten befragt [26]. Es stellte sich heraus, dass die ganz überwiegende Mehrheit (> 90 % der Eltern) Informationen über SUDEP wünschten und die Aufklärung keine unmittelbaren oder längerfristigen negativen Auswirkungen bei den Eltern oder Kindern zur Folge gehabt hat. Zu ähnlich guten Ergebnissen ist eine Untersuchung an 27 erwachsenen Epilepsiepatienten gekommen [94]. Allerdings änderte in dieser Studie nur eine relativ kleine Zahl der Patienten ihr Verhalten nach der SUDEP-Aufklärung: 7 von 27 Patienten gaben eine verbesserte Antikonvulsiva-Adhärenz an und drei Patienten änderten allgemeinere Verhaltensweisen.

Gibt es Empfehlungen zur SUDEP-Aufklärung?

Zusammengefasst scheint die Mehrzahl der Patienten und Angehörigen Informationen über das SUDEP-Risiko bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu wünschen [38, 59]. Ob eine breite Aufklärung Betroffener und ihrer Angehörigen messbare Vorteile bringt, nämlich eine signifikante Reduktion des SUDEP-Risikos, kann derzeit nicht beurteilt werden. Zumindest scheint die SUDEP-Aufklärung keine anhaltenden negativen Auswirkungen oder relevanten Nachteile zu haben. Angehörige von an SUDEP verstorbenen Patienten berichten sogar, dass sie oft an der Frage verzweifeln, was gewesen wäre, wenn sie bereits zu einem früheren Zeitpunkt von SUDEP erfahren hätten und dass sie traurig und wütend darüber sind, nicht vorher über das SUDEP-Risiko aufgeklärt worden zu sein [78].

In Großbritannien ist die Aufklärung über das SUDEP-Risiko in die offiziellen Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) eingegangen [54]. Sinngemäß heißt es dort, dass SUDEP in Informationsmaterial über Epilepsie erwähnt werden sollte, um zu zeigen, warum eine vollständige Anfallskontrolle wichtig ist. Weiter heißt es (nach eigener freier Übersetzung der Autoren dieses Übersichtsartikels), dass eine bedarfsgerechte Aufklärung über das individuelle relative SUDEP-Risiko Teil der Beratung von Kindern, jungen Menschen und Erwachsenen mit Epilepsie und ihren Angehörigen bzw. Betreuern sein sollte. Die NICE-Leitlinien enthalten jedoch keine weiterführenden Angaben oder Hilfestellungen zur inhaltlichen Gestaltung des Aufklärungsgesprächs oder zur Ermittlung des individuellen SUDEP-Risikos. Im deutschsprachigen Raum werden derzeit durch die Kommission „Patientensicherheit“ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie Empfehlungen zur Sicherheit von Menschen mit Epilepsie und zum SUDEP erarbeitet.

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Surges ist Facharzt für Neurologie. Nach seiner klinischen Ausbildung an der Neurologischen Universitätsklinik in Freiburg im Breisgau und einem Forschungsaufenthalt am Institute of Neurology am Queen Square in London ist er an der Klinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn tätig. Wissenschaftlich arbeitet er unter anderem an autonomen Störungen bei Epilepsie und potenziellen Pathomechanismen des SUDEP.

Fazit

Der SUDEP ist eine seltene, aber fatale Komplikation von Epilepsien. In den meisten Fällen wird der SUDEP wahrscheinlich durch eine mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen assoziierte Suppression kardiorespiratorischer Funktionen in der frühen postiktualen Phase verursacht. Die wirksame medikamentöse Anfallskontrolle ist die derzeit einzige evidenzbasierte Maßnahme zur Prävention des SUDEP. Wird keine Anfallsfreiheit durch medikamentöse Therapie erreicht, kann auch ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Eingriff oder der Einsatz der Vagusnerv-Stimulation das SUDEP-Risiko reduzieren. Eine bedarfsgerechte und individualisierte Aufklärung von Patienten, Angehörigen und Betreuer über das SUDEP-Risiko sollte Eingang in die tägliche Praxis finden.

Interessenkonflikterklärung

RS hat in den letzten fünf Jahren Honorare für Vorträge und als Berater von Cyberonics, Eisai, Novartis und UCB Pharma erhalten.
CEE hat für folgende Firmen bezahlte Vorträge gehalten: Cyberonics, Desitin, Eisai, Medronics, Novartis, UCB Pharma.
Die Klinik für Epileptologie in Bonn war und ist an zahlreichen Zulassungsstudien beteiligt. Sie wird in erheblichen Umfang von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What are the causes and what can be done to prevent it?

SUDEP is a rare, but fatal complication of epilepsy. In people with medically refractory epilepsy, incidence rates amount up to nine cases per 1,000 patient years. Numerous risk factors have been identified including the presence of symptomatic epilepsy, male sex and young age at epilepsy-onset, long disease duration and nocturnal seizures. Generalized convulsive seizures are the most important risk factor. In the majority of cases, SUDEP is probably caused by an early breakdown of cardiorespiratory function following generalized convulsive seizures. Nocturnal supervision and early cardiopulmonary resuscitation appear to prevent SUDEP in many cases. Efficacious anticonvulsant drug therapy, however, is the only evidence-based measure to reduce the risk of SUDEP. If seizures are not sufficiently controlled by anticonvulsant drugs, successful epilepsy surgery or the use of vagal nerve simulation may decrease the SUDEP-risk. The majority of patients or relatives want to be informed about the risk of SUDEP at the time of diagnosis of epilepsy or at follow-up visits. Individualized counselling about SUDEP should become part of the daily clinical practice when treating people with epilepsy.

Key words: Generalized tonic-clonic seizures, sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP, mortality; epilepsy

Literatur

1. Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. Sci Transl Med 2015;7:282ra46.
2. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. Curr Drug Saf 2010;5:97–104.
3. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J, et al. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. Epilepsia 1998;39:206–12.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

4. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. Brain 2008;131:3239–45.
5. Bateman LM, Li CS, Lin TC, Seyal M. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. Epilepsia 2010;51:2211–4.
6. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. Epileptic Disord 2001;3:103–16.
7. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, et al. Drowning in people with epilepsy: how great is the risk? Neurology 2008;71:578–82.
8. Bell GS, Sinha S, Tisi JD, Stephani C, et al. Premature mortality in refractory partial epilepsy: does surgical treatment make a difference? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:716–8.
9. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. Exp Neurol 2013;244:87–95.
10. Bozorgi A, Chung S, Kaffashi F, Loparo KA, et al. Significant postictal hypotension: expanding the spectrum of seizure-induced autonomic dysregulation. Epilepsia 2013;54:e127–30.
11. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012;78:1548–54.
12. Darnell JC, Jay SJ. Recurrent postictal pulmonary edema: a case report and review of the literature. Epilepsia 1982;23:71–83.
13. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. J Clin Neurophysiol 1991;8:216–22.
14. Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexplained death among subjects with refractory epilepsy. Epilepsia 1996;37:931–5.
15. Dobesberger J, Ristic AJ, Walser G, Höfler J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors prolong seizures – preliminary results from an observational study. Clin Neurol Neurosurg 2014;120:89–92.
16. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet 2006;367:1087–100.
17. Duplyakov D, Golovina G, Lyukshina N, Surkova E, et al. Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: two cases and review of clinical and pathophysiological features. Seizure 2014;23:506–11.
18. Dupuis M, van Rijckevorsel K, Evrard F, Dubuisson N, et al. Takotsubo syndrome (TKS): a possible mechanism of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). Seizure 2012;21:51–4.
19. Espinosa PS, Lee JW, Tedrow UB, Bromfield EB, et al. Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. Neurology 2009;72:1702–3.
20. Faingold CL, Tupal S, Randall M. Prevention of seizure-induced sudden death in a chronic SUDEP model by semichronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. Epilepsy Behav 2011;22:186–90.
21. Ferlisi M, Tomei R, Carletti M, Moretto G, et al. Seizure induced ventricular fibrillation: a case of near-SUDEP. Seizure 2013;22:249–51.
22. Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. Neurology 1998;51:1270–4.
23. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. Eur J Neurol 2005;12:245–53.
24. Freitas J, Kaur G, Fernandez GB, Tatsuoka C, et al. Age-specific periictal electroclinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Epilepsy Behav 2013;29:289–94.
25. Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. Epilepsy Behav 2014;35:13–8.
26. Gayatri NA, Morrall MC, Jain V, Kashyape P, et al. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. Epilepsia 2010;51:777–82.
27. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. Epilepsy Behav 2014;38:172–9.
28. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. Epilepsia 2015;56:291–6.
29. Hashimoto M, Nakajima M, Kuroda R, Yamaguchi R, et al. Sudden unexpected death in a patient with epilepsy presenting with high N-terminal probrain natriuretic peptide level, cardiac lesions, and pulmonary edema. Int J Cardiol 2014;172:e265–7.
30. Hemery C, Ryvlin P, Rheims S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. Epilepsia 2014;55:1789–99.
31. Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RD, Binnie CD, et al. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 1999;53:1276–83.
32. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, et al.; ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia 2011;52:1150–9.
33. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, et al.; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia 2012;53:249–52.
34. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. Epilepsia 2013;54:1613–20.
35. Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. Nat Rev Neurol 2011;7:462–72.
36. Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, Sander JW. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol 2015;22:1038–47.
37. Kennedy JD, Hardin KA, Parikh P, Li CS, et al. Pulmonary edema following generalized tonic clonic seizures is directly associated with seizure duration. Seizure 2015;27:19–24.
38. Kroner BL, Wright C, Friedman D, Macher K, et al. Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. Epilepsia 2014;55:1486–94.
39. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. Epilepsia 2012;53:253–7.
40. Lamberts RJ, Laranjo S, Kalitzin SN, Velis DN, et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with periictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures. Epilepsia 2013;54:523–9.
41. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:211–3.
42. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. Neurology 2005;64:1131–3.
43. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. Ann Neurol 2001;49:336–44.
44. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, et al. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. Ann Neurol 2010;68:787–96.
45. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, et al. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. Neurology 2015;84:703–9.
46. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, Kelly K, et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. Lancet Neurol 2006;5:481–7.
47. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet 2008;372:750–63.
48. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;81:1453–9.
49. Morton B, Richardson A, Duncan S. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:199–202.
50. Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? Epilepsia 2010;51:1219–24.
51. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. Epilepsia 1997;38(Suppl):S6–8.
52. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsia 2012;53:227–33.
53. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. Brain 2011;134:388–95.
54. NICE (National Institute for Clinical Excellence). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE, London 2012 (http://guidance.nice.org.uk/CG137).
55. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. Lancet 1999;353:888–93.
56. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. Epilepsia 2003;44:575–81.
57. Pezzella M, Striano P, Ciampa C, Errichiello L, et al. Severe pulmonary congestion in a near miss at the first seizure: further evidence for respiratory dysfunction in sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsy Behav 2009;14:701–2.
58. Racoosin JA, Feeney J, Burkhart G, Boehm G. Mortality in antiepileptic drug development programs. Neurology 2001;56:514–9.
59. Ramachandrannair R, Jack SM, Meaney BF, Ronen GM. SUDEP: what do parents want to know? Epilepsy Behav 2013;29:560–4.
60. Richerson GB. Serotonin: The Anti-SuddenDeathAmine? Epilepsy Curr 2013;13:241–4.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

61. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. The impact of epilepsy surgery on mortality. Epileptic Disord 2005;(Suppl 1):S39–46.
62. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol 2011;10:961–8.
63. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. Lancet Neurol 2013;12:966–77.
64. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. Lancet Neurol 2014;13:1114–26.
65. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. Epilepsia 2002;43:170–4.
66. Schachter SC. Therapeutic effects of vagus nerve stimulation in epilepsy and implications for sudden unexpected death in epilepsy. Clin Auton Res 2006;16:29–32.
67. Schomer AC, Nearing BD, Schachter SC, Verrier RL. Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy. Epilepsia 2014;55:1996–2002.
68. Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, Burgess RC, et al. Ictal asystole: a benign condition? Epilepsia 2008;49:168–71.
69. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Burgess RC. Anoxia-ischemia: a mechanism of seizure termination in ictal asystole. Epilepsia 2010;51:170–3.
70. Semmelroch M, Elwes RD, Lozsadi DA, Nashef L. Retrospective audit of postictal generalized EEG suppression in telemetry. Epilepsia 2012;53:e21–4.
71. Seyal M, Bateman LM, Albertson TE, Lin TC, et al. Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy: analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns. Epilepsia 2010;51:1359–64.
72. Seyal M, Hardin KA, Bateman LM. Postictal generalized EEG suppression is linked to seizure-associated respiratory dysfunction but not postictal apnea. Epilepsia 2012;53:825–31.
73. Seyal M, Bateman LM, Li CS. Impact of periictal interventions on respiratory dysfunction, postictal EEG suppression, and postictal immobility. Epilepsia 2013;54:377–82.
74. Seymour N, Granbichler CA, Polkey CE, Nashef L. Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. Epilepsia 2012;53:267–71.
75. Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. Neurology 1984;34:255–7.
76. Singh K, Carson K, Shah R, Sawhney G, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in Takotsubo cardiomyopathy. Am J Cardiol 2014;113:1420–8.
77. Sperling MR, Harris A, Nei M, Liporace JD, et al. Mortality after epilepsy surgery. Epilepsia 2005;(Suppl 11):49–53.
78. Stevenson MJ, Stanton TF. Knowing the risk of SUDEP: two family's perspectives and The Danny Did Foundation. Epilepsia 2014;55:1495–500.
79. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J. Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. Epilepsia 2011;52:e160–7.
80. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. Nat Rev Neurol 2009;5:492–504.
81. Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. Epilepsia 2010;51:233–42.
82. Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. Neurology 2010;74:421–6.
83. Surges R, Taggart P, Sander JW, Walker MC. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. Epilepsia 2010;51:738–44.
84. Surges R, Strzelczyk A, Scott CA, Walker MC, et al. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. Epilepsy Behav 2011;21:271–4.
85. Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. Curr Opin Neurol 2012;25:201–7.
86. Surges R, Jordan A, Elger CE. Ictal modulation of cardiac repolarization, but not of heart rate, is lateralized in mesial temporal lobe epilepsy. PLoS One 2013;8:e64765.
87. Swinghamer J, Devinsky O, Friedman D. Can post-ictal intervention prevent sudden unexpected death in epilepsy? A report of two cases. Epilepsy Behav 2012;24:377–9.
88. Tao JX, Yung I, Lee A, Rose S, et al. Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression. Epilepsia 2013;54:858–65.
89. Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, et al. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. Epilepsia 1995;36:29–36.
90. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. Ann Neurol 1981;9:458–64.
91. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. Epilepsia 2014;55:1479–85.
92. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. Epilepsia 2005;(Suppl 11):54–61.
93. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. Lancet Neurol 2008;7:1021–31.
94. Tonberg A, Harden J, McLellan A, Chin RF, et al. A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. Epilepsy Behav 2015;42:98–106.
95. Tupal S, Faingold CL. Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice. Epilepsia 2006;47:21–6.
96. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 Jun 2. pii: jnnp-2015–310559. doi: 10.1136/jnnp-2015–310559. [Epub ahead of print].
97. Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B, Milosevic M, et al. Non-EEG seizure-detection systems and potential SUDEP prevention: state of the art. Seizure 2013;22:345–55.
98. Vegni E, Leone D, Canevini MP, Tinuper P, et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a pilot study on truth telling among Italian epileptologists. Neurol Sci 2011;32:331–5.
99. Vickrey BG. Mortality in a consecutive cohort of 248 adolescents and adults who underwent diagnostic evaluation for epilepsy surgery. Epilepsia 1997;38(Suppl 11):S67–9.
100. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, Rarick J, et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. Neurology 2001;56:519–25.
101. Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. Seizure 2015;26:65–8.
102. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? Epilepsy Behav 2015;42:29–34.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Arterielle Hypertonie –
Folsäure in der Primärprävention des Schlaganfalls

Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie –
Dreifachtherapie zur Antiemese bei Carboplatin-haltigen Regimen einsetzen

Frauenspezifische Therapie der Migräne

Typische Behandlungskonstellationen

Dagny Holle, Steffen Nägel, Hans-Christoph Diener und Mark Obermann, Essen

Frauen sind etwa zwei- bis dreimal so häufig von einer Migräne betroffen wie Männer. Bei der Therapie der Migräne ergeben sich bei Frauen spezielle Fragestellungen, die eine Abweichung von der „normalen" Migränetherapie verlangen. Hierzu zählen die Behandlung der menstruellen Migräne, die Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit sowie in der Peri- und Menopause. Dieser Artikel fasst die Möglichkeiten der akuten und prophylaktischen medikamentösen Migränetherapie in diesen Therapiesituationen zusammen und weist auf spezifische Kontraindikationen und Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden Arzneimittel hin.

Arzneimitteltherapie 2015;33:288–94.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Unter einer Migräne versteht man rezidivierend auftretende moderate bis stärkste Kopfschmerzattacken, die häufig, aber nicht immer, hemikraniell lokalisiert sind und einen pochenden Schmerzcharakter aufweisen [16]. Die einzelne Migräneattacke dauert typischerweise zwischen 4 und 72 Stunden und ist von Migräne-typischen vegetativen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Phono- und Photophobie begleitet. Während der Attacken besteht ein Ruhebedürfnis, die Beschwerden nehmen häufig bei körperlicher Anstrengung zu. Etwa 10% der Bevölkerung leiden unter Migräne, wobei Frauen zwei- bis dreimal so häufig wie Männer betroffen sind [11]. Bei Frauen verläuft die Migräne häufig heftiger, es kommt zu länger andauernden und schmerzhafteren Migräneattacken mit ausgeprägteren vegetativen Begleitsymptomen [4, 18, 20]. Außerdem ist häufiger als bei Männern eine Chronifizierung der Beschwerden zu beobachten.

In der Behandlung von weiblichen Migränepatienten ergeben sich spezielle Fragestellungen, die einen spezifischen Therapieansatz notwendig machen. Hierzu zählen die Therapie während der Menstruation, in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie in der Peri- und Menopause.

Die menstruelle Migräne

Mehr als 50% der Frauen berichten über eine menstruelle Häufung ihrer Migräneattacken, wobei nur 14% eine rein menstruelle Migräne aufweisen (**Tab. 1** und **2**). Das heißt, dass Migräneattacken ausschließlich im Rahmen der Menstruation auftreten. Dabei beginnen die Migräneattacken zumeist ein bis zwei Tage vor der Menstruation und dauern dann über mehrere Tage an. Die Ursache dieser menstruellen Häufung von Migräneattacken wird einem Abfall der Estrogenkonzentration perimenstruell zugeschrieben, der in der späten Lutealphase des Menstruationszyklus sowie im hormonfreien Intervall bei Anwendung eines oralen Kontrazeptivums zu beobachten ist. Diese Migräneattacken sind häufig stärker und dauern länger an, was sich durch den anhaltenden hormonellen Trigger im Rahmen des Estrogenabfalls während der Menstruation erklären lässt [31]. Bei diesen Patientinnen wirkt die gängige Akutmedikation häufig schlechter als bei gewöhnlichen Migräneattacken. Bisher sind keine Arzneimittel speziell für die Behandlung der akuten Migräneattacken oder zur prophylaktischen Therapie bei menstrueller Migräne zugelassen.

Tab. 1. Diagnosekriterien der rein menstruellen Migräne [nach 16]

A	Kopfschmerzattacken bei einer menstruierenden Frau, die die Kriterien einer Migräne ohne Aura sowie das Kriterium B erfüllen.
B	Dokumentierter und prospektiv aufgezeichneter Nachweis von mindestens drei konsekutiven Menstruationszyklen, in denen Migräneattacken ausschließlich an Tag 1 ± 2 (d. h. an Tag –2 bis +3) der Menstruation in mindestens zwei der drei Menstruationszyklen auftreten und *zu keiner anderen Zeit des Zyklus.*

Tab. 2. Diagnosekriterien der menstruell assoziierten Migräne [nach 16]

A	Kopfschmerzattacken bei einer menstruierenden Frau, die die Kriterien einer Migräne ohne Aura sowie das Kriterium B erfüllen.
B	Dokumentierter und prospektiv aufgezeichneter Nachweis von mindestens drei konsekutiven Menstruationszyklen, in denen Migräneattacken an Tag 1 ± 2 (d. h. an Tag –2 bis +3) der Menstruation in mindestens zwei der drei Menstruationszyklen auftreten und *zusätzliche Migräneattacken zu anderen Zeiten des Zyklus.*

Akuttherapie

Triptane

Wie auch bei der „normalen" Migräne stellen Triptane das Mittel der ersten Wahl zur Attackentherapie dar. Bei der menstruellen Migräne ergibt sich jedoch häufiger die Problematik des Wiederkehrkopfschmerzes, das heißt, dass das Triptan initial zu einer guten Schmerzreduktion führt, es aber nach Abklingen der Arzneimittelwirkung zu einem

Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle, Dr. med. Steffen Nägel, Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Priv.-Doz. Dr. med. Mark Obermann, Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum Essen, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: dagny.holle@uk-essen.de

Wiederaufflammen des Kopfschmerzes kommt, da die Migräneattacke noch nicht beendet ist.
Frovatriptan (z. B. Allegro®) ist ein klassisches Triptan und damit eine Agonist am Serotonin(5-Hydroxytryptamin, 5-HT)-1B/1D-Rezeptor. Die Hauptwirkung bezüglich der Schmerzlinderung beruht wahrscheinlich auf einer Reduktion der Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide aus trigeminalen Endigungen an intrakraniellen Gefäßen sowie der Dura mater und einer Inhibierung der nozizeptiven Neurotransmission in den trigeminozervikalen Kerngebieten, die sich im Hirnstamm und der Medulla oblongata befinden. Zudem weisen Triptane auch vasokonstriktorische Eigenschaften an den intrakraniellen extrazerebralen Gefäßen auf [14]. Der wahrscheinliche Vorteil von Frovatriptan gegenüber anderen Triptanen in der Behandlung der menstruellen Migräne liegt in der vergleichsweise langen Halbwertszeit von 26 Stunden, die das Auftreten eines Wiederkehrkopfschmerzes reduziert. In einer Analyse von allen derzeit zugelassenen Triptanen ließ sich dies belegen. Frovatriptan zeigte hier die niedrigste mittlere Rate an Wiederkehrkopfschmerz [12]. Zudem liegen Daten von drei Placebo-kontrollierten Studien [3, 29, 33] und einer diese Studie zusammenfassende Metaanlyse [7] vor, in denen Frovatriptan 2,5 mg mit Almotriptan 12,5 mg, Rizatriptan 10 mg oder Zolmitriptan 2,5 mg verglichen wurde [3, 29, 33]. In der gepoolten Analyse [7] zeigte sich bezüglich der Schmerzfreiheit nach zwei Stunden kein signifikanter Unterschied nach der Behandlung mit Frovatriptan verglichen mit den anderen Triptanen (30 % vs. 34 %). Auch für den Endpunkt Schmerzreduktion nach zwei Stunden fanden sich keine signifikanten Unterschiede (55 % Frovatriptan, 59 % andere Triptane). Signifikante Unterschiede zeigten sich aber im Auftreten des Wiederkehrkopfschmerzes, der in der Gruppe der mit Frovatriptan behandelten Patienten 27 % betrug, bei den mit anderen Triptanen behandelten Patienten dagegen 40 % ($p < 0{,}001$).

Frovatriptan

Frovatriptan wird zumeist gut vertragen; als häufigste Nebenwirkungen treten Übelkeit, Schwindel, Parästhesien und Müdigkeit auf, wobei die Symptomatik zumeist mild oder moderat ist. Verglichen mit Sumatriptan scheint Frovatriptan besser verträglich zu sein [13]. Auch verglichen mit Almotriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan scheint Frovatriptan ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufzuweisen, insbesondere auch hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen [7]. Die Kontraindikationen für die Einnahme von Frovatriptan entsprechen denen der anderen Triptane (u. a. vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen z. B. Myokardinfarkt, schwerwiegende arterielle Hypertonie, pAVK, anamnestischer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke).
Aufgrund der vorliegenden Datenlage wird Frovatriptan daher auch in einer Reihe von nationalen Leitlinien sowie der deutschen Leitlinie zur Akuttherapie der menstruellen Migräne empfohlen (siehe Leitlinie „Therapie der Migräne“ awmf.org). Alternativ kann auch ein Therapieversuch mit anderen Triptanen unternommen werden. Außerdem kann eine Kombination aus einem Triptan und einem NSAR (z. B. Sumatriptan 100 mg und Naproxen 500 bis 1000 mg) erwogen werden, da sich hierdurch die Wirkdauer des Triptans verlängern lässt [2, 5]. Additiv kann zur Wirkverstärkung der analgetischen Medikation ein Antiemetikum (z. B. Metoclopramid 10 mg) eingenommen werden.

Prophylaktische Therapie

Frovatriptan

Oft treten während der gesamten Phase der Menstruation Migräneattacken auf, sodass eine Kurzzeit-Prophylaxe während dieses Zeitraums notwendig sein kann, die der Entstehung von Migräneattacken vorbeugt. Auch hier kann Frovatriptan eingesetzt werden, zumeist in einer Dosierung von zweimal 2,5 mg/Tag. Die Wirksamkeit ist in zwei kontrollierten Studien gezeigt worden [6, 30].
Silberstein et al. untersuchte in einer dreiarmigen Placebo-kontrollierten doppeltverblindeten Studie im Cross-over-Design die Wirksamkeit von Frovatriptan 2,5 mg einmal pro Tag vs. zweimal pro Tag vs. Placebo [30]. Die Therapie wurde dabei über sechs Tage durchgeführt und startete zwei Tage vor Beginn der Menstruation. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Migränekopfschmerzen in diesem Sechstagesintervall untersucht. Insgesamt wurden 546 Frauen in die Studie eingeschlossen. Beide Frovatriptan-Therapiearme waren der Placebo-Gruppe hinsichtlich des primären Endpunktes signifikant überlegen ($p < 0{,}0001$), wobei die zweimalige Gabe von Frovatriptan besser war als die einmalige Gabe ($p < 0{,}001$). Die Einnahme von Frovatriptan reduzierte zudem die Intensität und Länge der auftretenden Migräneattacken sowie die Notwendigkeit der Einnahme einer Notfallmedikation, wobei sich auch hier ein dosisabhängiger Therapieeffekt nachweisen ließ. Die aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen denen einer Einnahme zur Akuttherapie.
In einer weiteren Studie wurde mittels eines ähnlichen Studiendesigns die Wirksamkeit dieser Therapie bei 410 Frauen untersucht, die schwer zu behandelnde menstruell getriggerte Migräneattacken aufwiesen [6]. Diese wurden definiert als ein nicht ausreichendes Ansprechen auf die übliche Triptan-Akutmedikation. Die Therapie erfolgte über drei Menstruationszyklen. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit des Frovatriptan-Regimes, wobei die zweimal tägliche Einnahme von Frovatriptan erneut der einmal täglichen Einnahme überlegen war.
In einer unverblindeten nicht-randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von Frovatriptan (2,5 mg/Tag) mit der Anwendung eines transdermalen Estrogenpflasters (25 µg) oder Naproxen (500 mg/Tag) jeweils in der Kurzzeitprophylaxe über sechs Tage verglichen [15]. Die tägliche Inzidenz der Migräneattacke zeigte sich unter der Therapie mit Frovatriptan deutlich reduziert im Vergleich zu den anderen beiden Therapiearmen ($p = 0{,}045$). Gleiches zeigte sich bezüglich der Kopfschmerzintensität. Allerdings sind diese Daten nur bedingt aussagekräftig, da die Gruppengrößen jeweils nur sehr klein waren (Frovatriptan-Arm n = 14, Estrogen-Arm n = 10, Naproxen-Arm n = 14).

Andere Triptane

Die Datenlange zur Anwendung anderer Triptane ist stark eingeschränkt. In einer kleinen offenen Studie (n = 20)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

konnte die Wirksamkeit von Sumatriptan zur Behandlung der menstruellen Migräne gezeigt werden, wobei Sumatriptan oral in einer Dosierung von 25 mg dreimal täglich eingenommen wurde [26]. In einer weiteren offenen Studie mit 59 Migränepatientinnen wurde die zweimal tägliche Einnahme von Naratriptan 1 mg untersucht, wobei sich eine Reduktion von Migräneattacken nachweisen ließ [25]. In einer doppelblinden Studie ließ sich ebenfalls die Wirksamkeit von zweimal 1 mg Naratriptan nachweisen, dagegen war Naratriptan in einer höheren Dosierung von zweimal 2,5 mg nicht wirksam [27].

Estrogensubstitution und orale Kontrazeption

Auch wenn eine hormonelle Triggerung der menstruellen Migräenattacken wahrscheinlich ist, konnte diese Hypothese bisher nicht durch die überzeugende Wirksamkeit einer Hormontherapie mit Estrogenen bestätigt werden [32]. Möglichweise haben höhere Dosen von konjugierten Estrogenen einen positiven Effekt auf die menstruelle Migräne, allerdings wäre eine solche Substitutionstherapie mit einem höheren kardiovaskulären Risiko verbunden, welches einen möglichen Nutzen der Therapie überwiegen würde. MacGregor et al. untersuchten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Estrogen-Gel verglichen mit einem Placebo-Gel [22]. Die Therapie wurde dabei zehn Tage nach Ovulation begonnen und bis zum zweiten Tag der Menstruation fortgesetzt. In der Verum-Gruppe zeigte sich eine geringe Abnahme der Migränefrequenz sowie der Kopfschmerzintensität und der begleitenden Übelkeit. Allerdings schien sich die Migräne lediglich verschoben zu haben, da es fünf Tage nach Absetzen des Estrogen-Gels zu gehäuften Migräneattacken verglichen mit Placebo kam. Ähnliches war bereits in anderen Studien mit dem Einsatz einer Hormontherapie beobachtet worden [22]. Der Einsatz einer oralen Kontrazeption ohne Pillenpause, um den Estrogenabfall im Rahmen der Menstruation zu verhindern, zeigte keine konsistenten Resultate bezüglich der Wirksamkeit einer solchen Therapie. Insbesondere aufgrund der möglichen Nebenwirkungen und Risiken kann derzeit eine Einnahme einer oralen Kontrazeption mit der alleinigen Indikation einer menstruellen Migräne nicht empfohlen werden.

Naproxen

Nur wenige Studiendaten liegen zur Wirksamkeit von Naproxen zur Kurzzeitprophylaxe der menstruellen Migräne vor. In einer kleinen Studie, an der 25 Patientinnen teilnahmen, wurden 500 mg Naproxen täglich für sieben Tage vor Beginn der Menstruation bis sieben Tage nach Beginn der Menstruation eingenommen [1]. Nach drei bzw. sechs Monaten zeigte sich eine leichte Abnahme der Migräneattacken von durchschnittlich 1,7 Migräneattacken pro Monat auf 1,2 nach drei Monaten ($p < 0{,}001$) sowie auf 1,1 nach sechs Monaten ($p < 0{,}001$). Ein wesentlich deutlicherer Effekt zeigte sich auf die Dauer der Migräneattacken, die sich unter der Medikation mit Naproxen von 25,6 Stunden auf 15,5 Stunden nach drei Monaten ($p < 0{,}02$) sowie auf 13,35 Stunden nach sechs Monaten ($p < 0{,}001$) verkürzte. Auch bezüglich der Schmerzintensität der Migräneattacken zeigte sich ein signifikanter Therapieeffekt. Allerdings ist die Aussagekraft der Studie aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl als eher gering einzuordnen. Zudem ist basierend auf den vorliegenden Daten von einem vergleichsweise moderaten Therapieeffekt auszugehen.

Magnesium

Auch Magnesium kann gegebenenfalls in der Prophylaxe der menstruellen Migräne eingesetzt werden. In einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie mit 24 Teilnehmerinnen wurde die Wirksamkeit von Magnesium (360 mg) untersucht [10]. Die Magnesium-Therapie wurde dabei zu Beginn des Eisprungs (Zyklustag 15) begonnen und bis zum Beginn der Menstruation durchgeführt. In der Therapiegruppe zeigte sich ein moderater Therapieeffekt im Sinne einer Reduktion der Kopfschmerztage sowie der Schmerzintensität.

Bei Frauen, die neben den menstruell getriggerten Migräneattacken auch noch weitere Migräneattacken aufweisen, ist die Durchführung einer Kurzzeit-Prophylaxe *nicht* sinnvoll, zumal dann bei zu häufiger Einnahme eines Triptans oder NSAR die Gefahr der Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch besteht. In diesem Fall sollte auf die gängige medikamentöse prophylaktische Migränetherapie mit beispielsweise Betablockern, Amitriptylin oder Topiramat zurückgegriffen werden.

Migränebehandlung in der Schwangerschaft

60- bis 70 % der Frauen mit Migräne berichten über eine deutliche Besserung ihrer Migräne bis hin zu einem völligen Sistieren der Beschwerden während der Schwangerschaft [21]. Insbesondere bei Patientinnen mit einer menstruellen Migräne ist mit einer deutlichen Beschwerdebesserung zu rechnen. Allerdings persistiert bei einem Drittel der Patientinnen die Migräne, nimmt in Einzelfällen sogar zu, sodass eine medikamentöse Therapie trotz Schwangerschaft notwendig wird [21]. Es sollte – wie auch bei Behandlung der „normalen" Migräne – zunächst auf nichtmedikamentöse Verfahren wie Entspannungsübungen (z. B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen) und Ausdauersport zurückgegriffen werden. Die Studienlage zur medikamentösen Therapie während der Schwangerschaft ist naturgemäß beschränkt, da keine kontrollierten Studien durchgeführt werden (können), sodass die bestehenden Empfehlungen auf Registern bzw. einfachen Beobachtungen beruhen. In dieser speziellen Therapiekonstellation ist zu betonen, dass nie eine 100 %ige Sicherheit bezüglich der Nicht-Teratogenität bestehen kann, und dass daher Schmerzmittel keinesfalls „Lifestyle-Medikamente" darstellen sollen und können. Die hier ausgesprochenen Therapieempfehlungen zur Teratogenität orientieren sich an den Empfehlungen von *embryotox.de*.

Akutmedikation

Paracetamol, Ibuprofen und Triptane

Während aller Trimester stellt Paracetamol (Dosierung 500 bis 1000 mg) das Mittel erster Wahl dar. Bisher konnte keine Teratogenität des Arzneistoffs nachgewiesen werden. Einzelne Studien postulierten eine erhöhtes Auftreten von

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Asthma bronchiale [17], ADHS [19] bzw. Hodenhochstand [24] nach regelmäßiger Einnahme während der Schwangerschaft, wobei diese Zusammenhänge bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten. Eine sporadische Einnahme bei starken Migräneattacken, sofern dies zur Schmerzkupierung notwendig ist, scheint basierend auf der vorliegenden Datenlage ungefährlich.

Alternativ kann die Einnahme von Ibuprofen (Dosierung 400 bis 800 mg) erfolgen. Allerdings darf dieses nur im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen werden, da es im letzten Drittel zu einem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Fetus kommen kann. Auch die Nierenfunktion des Fetus kann durch die Ibuprofen-Einnahme gehemmt werden, sodass schlimmstenfalls eine Anurie auftritt. Bei einigen Patientinnen reicht insbesondere bei schweren Migräneattacken die Einnahme von Paracetamol bzw. Ibuprofen jedoch nicht aus.

Alternativ kann in diesem Fall die Einnahme von Triptanen erfolgen, wobei Sumatriptan (100 mg p. o.) bevorzugt werden sollte, da für dieses Triptan die beste Studienlage vorliegt [9, 28]. Die besten Daten liegen dabei für eine Einnahme im ersten Trimenon vor, aber auch für die Einnahme während des zweiten und dritten Trimenons findet sich kein Hinweis auf Teratogenität.

Additiver Einsatz von Antiemetika

Additiv zur Einnahme eines Analgetikums können zudem Antiemetika in der Attackentherapie der Migräne eingesetzt werden. Metoclopramid stellt dabei das Mittel der ersten Wahl dar (Dosierung: 10–20 mg). Es wirkt zum einen der Gastroparese entgegen, die häufig die Resorption der Analgetika behindert, besitzt aber auch selbst analgetische Eigenschaften. Metoclopramid ist ein Dopamin-Antagonist, zudem wirkt es antagonistisch am 5-HT_3-Rezeptor sowie agonistisch am 5-HT_4-Rezeptor. Bisher zeigen sich keine Hinweise auf einen möglichen teratogenen Effekt des Präparats. Allerdings empfiehlt die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) von einer geburtsnahen Anwendung abzusehen, da vereinzelt Fälle extrapyramidaler Nebenwirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden [34]. Aufgrund der extrapyramidalen sowie kardialen Nebenwirkungen hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP; Committee for medicinal products for human use) der EMA zudem die Genehmigung für das Inverkehrbringen von oralen Flüssigkeitsformulierungen von Metoclopramid mit einer Konzentration von über 1 mg/ml widerrufen. Zudem empfiehlt das CHMP die Einzeldosierung für Metoclopramid auf 10 mg zu begrenzen.

Domperidon, ein ähnliches Prokinetikum mit allerdings fehlender ZNS-Gängigkeit, sollte aufgrund fehlender Erfahrung und beobachteten teratogenen tierexperimentellen Effekten nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Als Alternative zu Metoclopramid kann das Antihistaminikum Dimenhydrinat als Antiemetikum eingesetzt werden (Dosierung 50 mg/Tag). Dimenhydrinat ist ein H_1-Rezeptor-Antagonist und blockiert kompetitiv die entsprechenden Rezeptoren im Brechzentrum in der Medulla oblongata. Auch hier besteht weiterreichende Erfahrung ohne Hinweis auf eine teratogene Wirkung des Präparats.

Prophylaktische Therapie

Wenn möglich, sollte eine prophylaktische medikamentöse Migränetherapie drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen sollten ausgebaut und intensiviert werden. Eine dauerhafte medikamentöse Prophylaxe ist bei denjenigen Patientinnen indiziert, die schwere und häufige Migräneattacken aufweisen, die sich durch eine entsprechende Akuttherapie nur unzureichend behandeln lassen, und die von einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität berichten. Eine medikamentöse Prophylaxe sollte dabei immer nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Gynäkologen begonnen werden. Vor Beginn einer medikamentösen Prophylaxe sollte die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass es mindestens sechs Wochen dauert, bis mit einer Wirksamkeit der Prophylaxe zu rechnen ist.

Magnesium

Das Präparat erster Wahl ist dabei Magnesium in einer Dosierung von zweimal 400 mg pro Tag. Der Vorteil dieser Substanz ist die gute Verträglichkeit. Nur bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz ist die Einnahme kontraindiziert. Als einzige wichtige Nebenwirkung ist das Auftreten von Durchfall zu nennen, wobei dieser zumeist dosisabhängig auftritt und nach entsprechender Dosierungsanpassung nicht zu einem Therapieabbruch führen sollte. Diese Medikation kann während aller Trimester der Schwangerschaft eingenommen werden.

Metoprolol

Sollte es unter einer Therapie mit Magnesium nicht zu einer Besserung der Beschwerden kommen, kann alternativ bzw. additiv mit einer medikamentösen Prophylaxe mit Metoprolol (Dosierung: zweimal 23,75 mg/Tag) begonnen werden [11a]. Die Wirkweise dieses $Beta_1$-Rezeptorblockers auf die Pathophysiologie der Migräne ist bislang ungeklärt. Metoprolol weist eine gute Plazentagängigkeit auf. Hinweise auf ein teratogenes Risiko fanden sich bei der Anwendung bisher aber nicht. Es wurde lediglich beobachtet, dass Säuglinge, die mit einem Betablocker in Kontakt gekommen sind, ein niedrigeres Geburtsgewicht aufwiesen. Dieser Zusammenhang konnte bisher allerdings nicht eindeutig belegt werden. Um Symptome wie Bradykardie, Hypotonie und Hypoglykämie beim Neugeborenen zu vermeiden, legen einige Experten nahe, die mütterliche Medikation 24 bis 48 Stunden vor der Entbindung abzusetzen. Diese Empfehlung kann jedoch derzeit nicht durch entsprechende Studiendaten untermauert werden. In der Praxis scheint dieses Vorgehen nicht notwendig zu sein, da die betroffenen Säuglinge zumeist nur eine milde und kurzzeitige Symptomatik aufweisen und das Risiko für die Mutter durch Absetzen der entsprechenden Medikation größer wäre als ihr Nutzen. Wichtig ist jedoch, dass das an der Geburt beteiligte medizinische Personal über die Einnahme der Medikation informiert ist.

Amitriptylin und Valproinsäure

Mittel der 3. Wahl ist Amitriptylin (Dosierung 10–50 mg/Tag). Hierbei handelt es sich um ein trizyklisches Antide-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

pressivum, welches unter anderem die Wiederaufnahme von Nordardrenalin und Serotonin verhindert. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit weist Amitriptylin eine gute Plazentagängigkeit auf. Bezüglich der Einnahme während der Schwangerschaft besteht ein hoher Erfahrungsumfang. Soweit beurteilbar scheint Amitriptylin keine teratogenen Eigenschaften aufzuweisen. Allerdings sind bei Neugeborenen häufiger Anpassungsstörungen bzw. Entzugssymptome zu beobachten. Die Einnahme insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft sollte daher nur mit viel Zurückhaltung und unter genauer Prüfung der Indikation erfolgen.
Vom Einsatz von Valproinsäure zur prophylaktischen Therapie der Migräne sollte in Zukunft bei Mädchen/Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter grundsätzlich verzichtet werden, da bei Einnahme während der Schwangerschaft eine stark erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Entwicklungsstörungen (30–40 %) sowie angeborenen Missbildungen (bis zu 10 %) besteht [35].

Migränebehandlung während der Stillzeit

Paracetamol, Ibuprofen und Sumatriptan

Einige Studien zeigen, dass Stillen möglicherweise protektiv auf das Auftreten von Migräneattacken wirkt, sodass zumindest direkt nach der Geburt nur eine geringe Rate an Migräneattacken zu beobachten ist. Allerdings kommt es bei etwa der Hälfte der Patientinnen mit vorbestehender Migräne rasch zu einer Wiederkehr der Symptomatik, zumeist mit Auftreten der ersten postpartalen Menstruation.
Das Therapieregime ähnelt den Möglichkeiten während der Schwangerschaft [8]. Auch hier können Paracetamol und Ibuprofen als Mittel der ersten Wahl zur Attackentherapie eingesetzt werden. Sollte diese Medikation nicht ausreichend sein, kann alternativ Sumatriptan eingenommen werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, einen möglichst langen zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme der Akutmedikation und dem nächsten Stillen sicherzustellen. Da Sumatriptan in die Muttermilch übergeht, können Säuglinge vor einer Einwirkung geschützt werden, indem während 12 Stunden nach der Einwirkung auf das Stillen verzichtet wird.

Metoclopramid und Dimenhydrinat

Metoclopramid als zusätzliches Antiemetikum sollte in der Stillzeit nur zurückhaltend eingesetzt werden, da ein Übertritt der Substanz in die Muttermilch belegt ist und relevante Plasmaspiegel gegebenenfalls auch beim Säugling auftreten können. Hierdurch ist es möglich, dass beim Säugling nach dem Stillen gastrointestinale Beschwerden auftreten. Zudem ist eine Erhöhung des kindlichen Prolactin-Spiegels denkbar, wobei diesbezüglich keine eindeutigen Daten vorliegen. Das CHMP der EMA lehnt den Einsatz von Metoclopramid in der Stillzeit vollständig ab [34]. Nach Einnahme von Domperidon wurden bei gestillten Kindern bisher allerdings keine schweren, den Säugling gefährdenden Nebenwirkungen gesehen, sodass dieses Medikament gegebenenfalls in der Akuttherapie der Migräne eingesetzt werden kann. Anzumerken ist hier, dass es durch die Einnahme bei der Mutter zu einer Steigerung der Milchproduktion kommen kann, weshalb das Präparat in dieser Indikation auch eingesetzt wird. In der Migräneindikation sollte eine möglichst niedrige Dosierung (10 mg) und ein möglichst kurzer Einnahmezeitraum gewählt werden.
Dimenhydrinat geht ebenfalls in die Muttermilch über und kann beim Säugling Symptome in Form von Sedierung und Übererregbarkeit verursachen. Auch hier sollte eine Einnahme nur mit großer Zurückhaltung und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen.

Prophylaxe

Wie erwähnt, ist Magnesium Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe der Migräne. Es kann auch während der Stillzeit eingenommen werden. Die Einnahme von Metoprolol und Amitriptylin kann ebenfalls erfolgen, ohne dass hierdurch eine Schädigung des gestillten Kindes zu befürchten ist. Atenolol und Flunarizin sollten dagegen während der Stillzeit nicht eingesetzt werden [8].

Migränebehandlung in der Perimenopause und Menopause

Zwar kommt es in der Menopause häufig zu einer deutlichen Besserung der Migränesymptomatik, oft geht dieser Besserung aber eine Phase deutlicher Zunahme der Migränebeschwerden im Rahmen der sogenannte Perimenopause voraus [23]. Diese ist wahrscheinlich auf die in dieser Zeit stattfindenden hormonellen Umstellungsprozesse zurückzuführen. Die zunächst naheliegende Hormonersatztherapie kann aktuell aufgrund der damit einhergehenden Nebenwirkungen und Risiken (kardiovaskulär, kanzerogen) nicht empfohlen werden. Zudem gibt es keine Studiendaten, die die Wirksamkeit einer solchen Hormonersatztherapie belegen. Prinzipiell unterscheiden sich die Therapieempfehlungen in der Akut- und der prophylaktischen Therapie nicht von der Behandlung der „normalen" Migräne (siehe Leitlinie „Therapie der Migräne" awmf.org). Allerdings muss die Therapie viel häufiger an individuelle Risikofaktoren und Vorerkrankungen angepasst werden (**Tab. 3**). So haben viele ältere Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren und gegebenenfalls schon ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, sodass beispielsweise der Einsatz von Triptanen kontraindiziert ist.

Zusammenfassung

Bei von Migräne betroffenen Frauen müssen spezielle Therapiesituationen beachtet werden, in der die zur Verfügung stehende Akutmedikation und prophylaktische Medikation angepasst werden müssen, um eine optimale Therapie zu ermöglichen und unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Bei der rein menstruellen Migräne profitieren viele Patientinnen von einer Kurzzeitprophylaxe mit Frovatriptan. In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte, wenn möglich, auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Sollte dies nicht möglich sein, so kann Magnesium als Mittel erster Wahl zur medikamentösen Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Paracetamol kann gegebenenfalls als Akutmedikation verwendet werden. In der Menopause muss bei der Auswahl der Medikamente vor allem beachtet

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

werden, dass mit höherem Alter auch die Zahl der Komorbidtitäten zunimmt, die bei Auswahl des Präparates berücksichtigt werden müssen.

Tab. 3. Beispiele von zu beachtenden Kontraindikationen für einzelne in der Migränetherapie eingesetzte Arzneimittel, insbesondere (aber nicht nur) in der Perimenopause und Menopause

Erkrankung	Arzneistoff, der nicht oder nur unter engmaschigen Kontrollen eingesetzt werden sollte
Adipositas	Amitripytlin, Flunarizin
Untergewicht	Topiramat
Engwinkelglaukom	Amitriptylin, Topiramat
Ileus	Amitriptylin
Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion	Amitriptylin, Valproinsäure, Topiramat, NSAR, Sumatriptan
Erhöhte Krampfbereitschaft	Amitriptylin
Störungen der Blutbildung	Amitriptylin
Bradykardie	Amitriptylin, Metoprolol
Schwere koronare Herzerkrankung	Amitriptylin, Triptane
Zustand nach Myokardinfarkt	Triptane
Zustand nach Schlaganfall, transitorisch ischämischer Attacke (TIA)	Triptane
Kreislaufstörungen	Amitriptylin
Asthma bronchiale	Metoprolol
Schwere peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	Metoprolol, Triptane
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	Topiramat, Amitriptylin
Gleichgewichtsstörungen	Amitriptylin
Nierensteine	Topiramat
Ulkus	NSAR
Arterielle Hypertonie	NSAR, Triptane

Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle ist seit 2014 Oberärztin der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen sowie wissenschaftliche Leiterin des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums Essen. Nach dem Studium in Mainz, Boston und Jerusalem absolvierte sie ihre Facharzt-Weiterbildungszeit an der Universitätsklinik Essen sowie der LVR-Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf. 2013 habilitierte sie im Fach Neurologie. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte ihrer Arbeit sind Kopfschmerz- und Schwindelerkrankungen.

Interessenkonflikterklärung

DH gibt als potentielle Interessenkonflikte finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von Grünenthal und Allergan an. Zudem wird die Forschungsarbeit durch einen Grant vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EM 0513) unterstützt.

SN gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

HCD gibt als potentielle Interessenkonflikte Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge an. Diese wurden erhalten von: Addex Pharma, Alder, Allergan, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Autonomic Technology, Bayer Vital, Berlin Chemie, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chordate, CoLucid, Coherex, Electrocore, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Labrys Biologicals, Lilly, La Roche, 3M Medica , Menerini, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper und Brümmer, Sanofi, St. Jude Medical und Weber & Weber. Außerdem gibt er finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte an von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, Electrocore, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU). HCD gibt an, keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen zu besitzen.

MO hat finanzielle Unterstützung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EM 0513) erhalten.

Female-specific migraine therapy – typical treatment constellations

Women suffer twice to three times more often from migraine compared to men. Regarding the therapy of migraine, there are female-specific questions leading to a migraine therapy different to the „usual“ one. These clinical constellations comprise menstrual migraine, pregnancy and lactation as well as peri- and menopause. This article describes possibilities for acute and prophylactic drug treatment of migraine under these conditions and points out specific contraindications and important side effects of the available medication.

Key words: migraine, female-specific, menstruation, pregnancy, lactation, peri/menopause.

Literatur

1. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, Castagnoli Gabellari I, et al. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations. Neurol Sci 2007;28(Suppl 2):S225–8.
2. Allais G, Rolando S, Schiapparelli P, Airola G, et al. Frovatriptan plus dexketoprofen in the treatment of menstrually related migraine: an open study. Neurol Sci 2013;34(Suppl 1):S179–81.
3. Bartolini M, Giamberardino MA, Lisotto C, Martelletti P, et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus almotriptan for the acute treatment of migraine. J Headache Pain 2011;12:361–8.
4. Boardman HF, Thomas E, Croft PR, Millson DS. Epidemiology of headache in an English district. Cephalalgia 2003;23:129–37.
5. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. JAMA 2007;297:1443–54.
6. Brandes JL, Poole A, Kallela M, Schreiber CP, et al. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. Cephalalgia 2009;29:1133–48.
7. Cortelli P, Allais G, Tullo V, Benedetto C, et al. Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies. Neurol Sci 2011;32(Suppl 1):S95–8.
8. Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1313–24.
9. Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache 2014;54:1158–72.
10. Facchinetti F, Sances G, Borella P. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 1991;31:289–301.
11. Finocchi C, Strada L. Sex-related differences in migraine. Neurol Sci 2014;35(Suppl 1):207–13.

11a. Fox A, Diamond M, Spierings E. Migraine during pregnancy: options for therapy. CNS Drugs 2005;19:465–481.

12. Géraud G, Keywood C, Senard JM. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. Headache 2003;43:376–88.
13. Géraud G, Spierings ELH, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache 2002;42(Suppl 2):S93–9.
14. Goadsby PJ. Serotonin receptors and the acute attack of migraine. Clin Neurosci 1998;5:18–23.
15. Guidotti M, Mauri M, Barrilà C, Guidotti F, et al. Frovatriptan vs. transdermal oestrogens or naproxen sodium for the prophylaxis of menstrual migraine. J Headache Pain 2007;8:283–8.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629–808.
17. Henderson AJ, Shaheen SO. Acetaminophen and asthma. Paediatr Respir Rev 2013;14:9–15.
18. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med 1999;159:813–8.
19. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee P-C, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr 2014;168:313–20.
20. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41:646–57.
21. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation. Neurol Sci 2014;35(Suppl 1):61–4.
22. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. Neurology 2006;67:2159–63.
23. Martin VT. Migraine and the menopausal transition. Neurol Sci 2014;35(Suppl 1):65–9.
24. Mazaud-Guittot S, Nicolas Nicolaz C, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, et al. Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E1757–67.
25. Moschiano F, Allais G, Grazzi L, Usai S, et al. Naratriptan in the short-term prophylaxis of pure menstrual migraine. Neurol Sci 2005;26(Suppl 2):S162–6.
26. Newman LC, Lipton RB, Lay CL, Solomon S. A pilot study of oral sumatriptan as intermittent prophylaxis of menstruation-related migraine. Neurology 1998;51:307–9.
27. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001;41:248–56.
28. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study. Eur J Epidemiol 2013;28:759–69.
29. Savi L, Omboni S, Lisotto C, Zanchin G, et al. A double-blind, randomized, multicenter, Italian study of frovatriptan versus rizatriptan for the acute treatment of migraine. J Headache Pain 2011;12:219–26.
30. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. Neurology 2004;63:261–9.
31. Silberstein S, Patel S. Menstrual migraine: an updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. Expert Opin Pharmacother 2014;15:2063–70.
32. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP, Rijnierse JJ, et al. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. Headache 1994;34:103–6.
33. Tullo V, Allais G, Ferrari MD, Curone M, et al. Frovatriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, multicenter, Italian study. Neurol Sci 2010;31(Suppl 1):S51–4.
34. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Referrals_document/Metoclopramide_31/WC500160359 (Zugriff am 15.06.2015).
35. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-rhb.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (Zugriff am 15.06.2015).

Bücherforum

Innere Medizin *quick*

Der Fakten-Turbo für Station und Praxis

Von Philippe Furger. Thieme, Stuttgart 2015. 4., aktualisierte Auflage. 1624 Seiten, 280 Abbildungen. Kartoniert 99,99 Euro. ISBN 978-3-13-138384-6

Die Zeit, als alles Wissen in einem bestimmten Fachgebiet noch in ein „Kitteltaschenbuch“ passte, ist längst vorbei. Einem solchen unrealistischen Anspruch kann und will wohl das vorliegende Buch mit fast 1600 Seiten auch nicht genügen. Aber es ist schon erstaunlich, wie viel Wissen hier zusammengetragen wurde. Es ist dem renommierten Team gelungen, das gesamte Wissen in der Inneren Medizin und darüber hinaus auch in den der Inneren Medizin benachbarten Fachgebieten wie HNO und Dermatologie zu aktualisieren. Sogar der internistischen Radiologie, der Schmerztherapie, der internistischen Intensivmedizin, der Pharmakologie und der Geriatrie wurden eigene Kapitel gewidmet. Auch wenn alles sehr kompakt, ja manchmal nur stichwortartig dargestellt ist, so hält das Buch doch das, was sein Titel verspricht, nämlich dass man sich „quick“ umfassend über ein Krankheitsbild informieren, ja sogar eine Antwort auf jede Frage finden kann. Auch die graphischen Elemente und die Abbildungen sind gelungen und bieten eine sehr anschauliche Ergänzung des Texts. Wichtige Botschaften sind farblich einprägsam hervorgehoben. Um ein Beispiel zu nennen: ich war sehr positiv überrascht, wie das sehr komplexe rhythmologische Problem des WPW-Syndroms dargestellt ist. Mit einer Seite ist es dem Autor gelungen, was manchen Lehrbüchern mit vielen Seiten nicht möglich ist, nämlich die wesentlichen Gesichtspunkte, die man als Nicht-Spezialist kennen sollte, mit besonderem didaktischem Geschick zu vermitteln.

Kurzum, mich hat dieses Buch begeistert, zumal ich bisher nur mit klassischen Lehrbüchern gearbeitet habe. Es kann jedem Arzt empfohlen werden, um sich rasch bei einer bestimmten Fragestellung im praktischen Alltag umfassend zu informieren. Dem Anspruch, alles so kurz wie möglich, aber auch nicht kürzer darzustellen, wird das Buch voll gerecht. Auch wenn es nicht in die Kitteltasche passt, auf dem Schreibtisch hat es allemal Platz und dort sollte es auch nicht fehlen.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Frauenspezifische Therapie der Migräne

Fragen zum Thema

1. Was ist falsch? Im Vergleich zu Männern ist die Migräne bei Frauen
A häufiger mit vegetativen Symptomen verknüpft
B häufig heftiger im Verlauf
C etwa fünfmal so häufig wie bei Männern
D häufiger chronisch ausgeprägt

2. Menstruelle Migräne. Was stimmt?
A Eine menstruell assoziierte Migräne tritt nur an Tag 1 und 2 der Menstruation auf
B Bei 50% der Frauen tritt die Migräne nur während der Menstruation auf
C Die Häufung der Migräne mit der Menstruation wird wahrscheinlich durch einen Estrogenabfall verursacht
D Die Attacken sind heftiger, aber kürzer

3. Akuttherapie der menstruellen Migräne. Welche Aussage ist falsch?
A Triptane sind unter den Akutmedikamenten Mittel der ersten Wahl
B Es sollte ein Akutmedikament mit langer Halbwertszeit eingesetzt werden
C Frovatriptan ist zur Behandlung der menstruellen Migräne zugelassen
D Ein Antiemetikum kann die Wirkung der analgetischen Medikation verstärken

4. Prophylaxe der menstruellen Migräne. Was ist richtig?
A Sumatriptan sollte aufgrund der überlegenen Datenlage bevorzugt eingesetzt werden
B Für Frovatriptan existieren Belege zur Wirksamkeit in der Kurzzeitprophylaxe während der Menstruation
C Estrogensubstitution ist das Mittel der Wahl
D Naproxen reduziert zwar nicht die Dauer der Migräneattacken, aber die Häufigkeit

5. Welche Aussage zur Akutmedikation stimmt? Während aller Trimester stellt
A Paracetamol bei der Akutmedikation das Mittel der ersten Wahl dar
B Sumatriptan bei der Akutmedikation das Mittel der ersten Wahl dar
C Ibuprofen bei der Akutmedikation ein Mittel der ersten Wahl dar
D Frovatriptan unter den Triptanen das Mittel der ersten Wahl dar

6. Einsatz von Antiemetika in der Schwangerschaft. Welche Aussage ist richtig?
A Metoclopramid besitzt selbst keine analgetische Eigenschaften
B Domperidon sollte aufgrund seiner fehlenden ZNS-Gängigkeit bevorzugt eingesetzt werden
C Aufgrund von extrapyramidalen Nebenwirkungen sollte Metoclopramid nicht mehr in der Schwangerschaft eingesetzt werden
D Dimenhydrinat ist die Alternative zu Metoclopramid

7. Prophylaxe in der Schwangerschaft. Was stimmt?
A Eine prophylaktische medikamentöse Therapie sollte möglichst abgesetzt werden
B Amitriptylin ist das Arzneimittel der ersten Wahl
C Der Einsatz von Valproinsäure kann in Ausnahmefällen erwogen werden
D Magnesium sollte nicht im dritten Trimenon eingenommen werden

8. Attackentherapie in der Stillzeit. Was ist falsch?
A Paracetamol ist Arzneimittel der ersten Wahl
B Ibuprofen ist Arzneimittel der ersten Wahl
C Sumatriptan kann eingesetzt werden, sollten Ibuprofen und Paracetamol nicht ausreichend sein
D Frovatriptan sollte als Mittel erster Wahl eingesetzt werden

9. Perimenopause und Menopause. Welche Aussage ist richtig?
A Die Symptomatik nimmt in der Regel mit zunehmendem Alter bis zur Menopause stetig ab
B Die Akuttherapie orientiert sich an den Empfehlungen zur Therapie der „normalen" Migräne
C Die Prophylaxe orientiert sich an den Empfehlungen zur menstruellen Migräne
D Eine Hormonersatztherapie ist zu empfehlen

10. Eine relative oder absolute Kontraindikation für Triptane ist/sind
A Adipositas
B Ileus
C Schwere koronare Herzkrankheit
D Niedriger Blutdruck

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

Lösungen aus Heft 6/2015
1C, 2B, 3A, 4A, 5D, 6D, 7D, 8D, 9B, 10B

Lösungen aus Heft 7-8/2015
1D, 2C, 3A, 4C, 5B, 6A, 7B, 8D, 9C, 10C

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Lernen + Punkten mit der AMT

Frauenspezifische Therapie der Migräne

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (**BAK 2014/358**; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung 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

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. September 2015 bis 15. Oktober 2015)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Oktober 2015** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamentöse Therapie der axialen Spondyloarthritis

Aktuelle Aspekte

Uta Kiltz, Xenofon Baraliakos, Frank Heldmann und Jürgen Braun, Herne

Unter dem Begriff axiale Spondyloarthritis (SpA) versteht man eine entzündlich-rheumatische Erkrankung, die als Hauptsymptom chronische Rückenschmerzen, meist vom entzündlichen Typ, und neben peripherer Arthritis und Enthesitis auch extraartikuläre Manifestationen, beispielsweise am Auge als anteriore Uveitis, aufweist. Die rheumatische Entzündung beginnt meist in den Sakroiliakalgelenken (SI-Gelenken) und kann im weiteren Verlauf zu charakteristischen Strukturveränderungen an der Wirbelsäule führen (sogenannte Syndesmophyten). Der Krankheitsverlauf ist heterogen. In der Klassifikation der axialen SpA unterscheidet man die ankylosierende Spondylitis (AS), die durch strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild charakterisiert ist, von der sogenannten nicht-röntgenologischen axialen SpA (nr-axSpA), bei der definitionsgemäß keine derartigen Veränderungen vorliegen.
In der Behandlung der axialen SpA ist die Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieformen wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Die Therapie basiert demnach auf einer unter Umständen kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und bei Patienten, die auf diese Standardtherapie nicht angesprochen haben, auf einer medikamentösen Behandlung mit Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Blockern. Für die konventionellen medikamentösen Therapien liegen valide Daten vor allem für Patienten mit AS vor. Patienten mit nr-axSpA sind bislang vor allem in Studien mit TNF-Blockern untersucht worden. Als weitere Zytokine scheinen auch Interleukin (IL) 17A und IL-23 eine Rolle in der Pathogenese der SpA zu spielen. Bei vielen Patienten mit axialer SpA sind auch regelmäßig durchzuführende Bewegungsübungen und Physiotherapie indiziert.

Arzneimitteltherapie 2015;33:297–307.

Klinisches Bild der axialen Spondyloarthritis (SpA)

Der Begriff Spondyloarthritis (SpA) umfasst eine zum Teil heterogene Gruppe von rheumatischen Erkrankungen, die klinisch durch entzündliche Veränderungen im Bereich des Achsenskeletts, der Sehnenansätze und der Gelenke sowie anderer nichtmuskuloskelettaler Bereiche wie der Augen, der Haut und des Darms gekennzeichnet sind. Es besteht eine starke genetische Komponente in Form von *HLA-B27* und anderen Genen [21].

Achsenskelettmanifestation

Das Leitsymptom bei Patienten mit axialer SpA ist der chronische Rückenschmerz, der häufig in Form des klassischen entzündlichen Rückenschmerzes vorliegt [19]. Der entzündliche Rückenschmerz ist durch das relativ junge Alter bei Beginn (<40 Jahre) und die Chronizität (>3 Monate) bei eher schleichendem Beginn und vor allem aber durch Besserung bei Bewegung, nächtlichen Schmerz mit Erwachen in der zweiten Nachthälfte sowie wechselnden Gesäßschmerz und Morgensteifigkeit >30 Minuten charakterisiert (**Abb. 1**). Die rheumatische Entzündung beginnt meist in den Sakroiliakalgelenken (SI-Gelenken), die zu einer in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbaren Sakroiliitis und im weiteren Verlauf zu strukturellen Umbauvorgängen in den SI-Gelenken führen kann. Neben diesen Gelenken ist bei Patienten mit axialer SpA nicht selten die Wirbelsäule mit betroffen. Charakteristische Strukturveränderungen der Wirbelsäule sind Syndesmophyten und mehr oder minder stark ausgeprägte Ankylosierungsprozesse an der Wirbelsäule – das Vollbild ist die sogenannte Bambusstab-Wirbelsäule, die allerdings nur bei 15% aller Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis (AS) vorkommt [21].

Dr. Uta Kiltz, Dr. Xenofon Baraliakos, Dr. Frank Heldmann, Prof. Dr. Jürgen Braun, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Claudiusstraße 45, 44649 Herne, E-Mail: uta.kiltz@elisabethgruppe.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

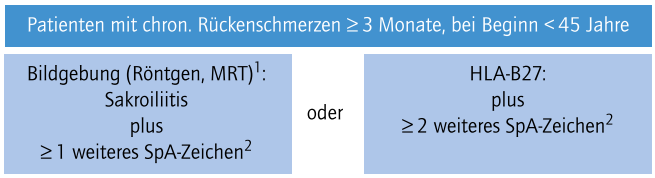

Abb. 1. ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA 2009.

[1] Sakroiliitis in der Bildgebung:
Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis oder definitive röntgenologische Sakroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den modifizierten NY-Kriterien.

[2] zusätzliche SpA-Zeichen: entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis (Ferse), anteriore Uveitis, Daktylitis, Psoriasis, Kolitis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, gutes Ansprechen auf NSAR, Familiengeschichte für SpA, HLA-B27$^+$, erhöhtes C-reaktives Protein.

MRT: Magnetresonanztomografie, SpA: Spondyloarthritis

Glossar

Axiale Spondyloarthritis (SpA)	Wird unterteilt in ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axialen Spondyloarthritis
Ankylosierende Spondylitis (AS)	Spondyloarthritis, die durch *strukturelle Veränderungen* in den Sakroiliakalgelenken im konventionellen Röntgenbild charakterisiert ist
Enthese	Senenansatz
Kyphose	Dorsal konvex verlaufende Krümmung der Wirbelsäule in der Sagittalebene
Nicht-röntgenologische axialen SpA (nr-axSpA)	SpA, die nicht die strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken im konventionellen Röntgenbild aufweist sondern durch entzündliche, im MRT sichtbare Entzündungen des Sakroiliaklagelenkes charakterisiert ist.
Syndesmophyten	Syndesmophyten enstehen durch Verknöcherungen des vorderen Längsbandes und sind durch zarte, axial verlaufende Ausziehungen der Wirbelkörperecken charkterisiert. Syndesmophyten sind nicht mit den Spondylophyten zu verwechseln, die als Osteophyten bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen auftreten und ein eher plumperes Aussehen aufweisen und eher horizontal verlaufen.

Extraspinale und extraskelettale Manifestationen

Neben der Symptomatik im Bereich des Achsenskeletts kann bei Patienten mit axialer SpA zum Teil auch zusätzlich eine periphere Arthritis oder Enthesitis auftreten. Die Arthritis kommt zumeist als asymmetrische Oligoarthritis vor allem der unteren Extremitäten vor, während die Enthesitis an vielen Lokalisationen, klassisch am Achillessehnenansatz, auftreten kann. Darüber hinaus kommt es bei etwa 40 % der Patienten zu extraskelettalen Manifestationen wie einer anterioren Uveitis, einer Psoriasis und/oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa [86].

Klassifikationskriterien

Die SpA wird heute je nach im Vordergrund stehender klinischer Symptomatik in eine prädominant axiale und in eine prädominant periphere Form eingeteilt. Diese neue Einteilung beruht auf den durch die Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 2009 publizierten Klassifikationskriterien für die axiale SpA und periphere SpA [70, 71].

Abkürzungsverzeichnis

AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	ASAS-endorsed Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündlichen Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DGRh	Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
EMA	European Medicines Agency
IL	Interleukin
MRT	Magnetresonanztomographie
nr-axSpA	Nicht-röntgenologische axialen SpA
NNT	Number needed to treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RA	Rheumatoide Arthrtis
SI-Gelenke	Sakroiliakalgelenke
SpA	Spondyloarthritis
TEP	Totale Endoprothese
TB	Tuberkulose
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha

In der Klassifikation der axialen SpA unterscheidet man die *ankylosierenden Spondylitis (AS)*, die durch strukturelle Veränderungen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild charakterisiert ist, von der sogenannten *nicht-röntgenologischen axialen SpA (nr-axSpA)*, bei der definitionsgemäß keine derartigen Veränderungen vorliegen. Die AS kann weiterhin gemäß der 1984 publizierten New-York-Kriterien klassifiziert werden, die neben einer eingeschränkten Beweglichkeit der Wirbelsäule eine Sakroiliitis Grad II beidseitig oder eine unilaterale Sakroiliitis Grad III erfordern [84]. Für die Diagnosestellung ist diese Unterteilung nicht erforderlich, da die Sicherung von definitiven Strukturveränderungen in den SI-Gelenken mit der konventionellen Röntgentechnik zu unzuverlässig ist, und da es wenig sinnvoll erscheint, Patienten mit eindeutigen Syndesmophyten, aber ohne eindeutige Strukturveränderungen in den SI-Gelenken als nicht-röntgenologisch zu bezeichnen. Wegen der historisch bedingten Trennung ist aber der etwas unterschiedliche Zulassungsstatus zu beachten.

Kohortenstudien haben gezeigt, dass sich hinsichtlich Häufigkeit und Ausdehnung der muskuloskelettalen und extraskelettalen Manifestationen bei Patienten mit AS und nr-axSpA zwar durchaus ein ähnliches klinisches Bild zeigt, dass aber das Ausmaß der vorliegenden Entzündungen ebenso wie das Ausmaß der bestehenden Röntgenveränderungen bei AS-Patienten größer ist [35, 48, 49, 68]. Nichtsdestoweniger scheint die gesamte Krankheitslast beider Gruppen durchaus vergleichbar, da sich das Ausmaß der angegebenen Schmerzen und der Funktionseinschränkung nicht wesentlich unterscheidet.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Einführung in pathophysiologische Grundlagen

Die Pathophysiologie der SpA ist nicht vollständig geklärt. Insgesamt liegt eine starke genetische Prädisposition vor, Umweltfaktoren spielen eine deutlich geringere Rolle. Während bei der Auslösung einer reaktiven Arthritis Bakterien ganz entscheidend beteiligt zu sein scheinen, gibt es hierfür bei der axialen SpA kaum Hinweise.

Genetische Grundlagen

Neben der starken Assoziation mit dem HLA-Klasse-I-Molekül B27 spielen vor allem noch zwei andere Gene in der Pathogenese der axialen SpA eine wichtige Rolle: *ERAP-1* und das IL-23-Rezeptor-Gen [65]. Die Tatsache, dass *ERAP-1* nur in Kombination mit *HLA-B27* mit dem Auftreten von AS assoziiert ist, spricht für eine wichtige Rolle einer T-Zell-vermittelten Immunantwort in der Pathogenese, da *ERAP* für das intrazelluläre Trimmen von Peptiden, die dann in dem HLA-B27-Molekül zytotoxischen T-Zellen präsentiert werden, verantwortlich ist. Die Assoziation mit dem IL-23R verdient besonderes Interesse, da dies auch für die Veranlagung zu Psoriasis und CED von Bedeutung ist.

Immunpathologie

Im Verlauf der Erkrankung spielen Zytokine eine wichtige Rolle. TNF-α wurde bei Patienten mit AS auf mRNA- und Proteinebene in Biopsien aus entzündeten SI-Gelenken stark exprimiert gefunden, und es konnte dann auch gezeigt werden, dass AS-Patienten sehr gut auf eine TNF-α-Blockade ansprechen [17]. Als weitere Zytokine scheinen Interleukin 17A (IL-17) und IL-23 eine Rolle in der Pathogenese der SpA zu spielen; Studien mit Secukinumab (einem IL-17A-Blocker) und Ustekinumab wurden bei Patienten mit aktiver AS durchgeführt [6].

Osteologische Grundlagen

Neben den entzündlichen Veränderungen, die sich in der Bildgebung als Osteitis darstellen, ist das histomorphologische Bild einer axialen SpA durch eine progrediente Knochenneubildung charakterisiert [11, 24, 56, 60, 61]. Eine pathophysiologische Hypothese ist, dass die Entzündung das Wachstum von Syndesmophyten begünstigt, und dass das Wachstum von Syndesmophyten indirekt durch Unterdrückung der Entzündung oder direkt durch Unterdrückung der Knochenneubildung (z. B. durch Arzneimittel) verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann. Mögliche Gründe für die Verlangsamung der Knochenneubildung durch multiple pathophysiologsiche Prozesse sind (i), dass entzündliche Aktivität und Knochenneubildung, zumindest zum Teil, voneinander unabhängig verlaufen (‚*uncoupling*') und/oder (ii) eine Therapie mit TNF-Blockern durch Osteoklasteninhibition und Osteoblastenaktivierung über eine Modifikation des sogenannten Wnt- und/oder RANKL-Systems den ankylosierenden Prozess bei AS-Patienten sogar fördern können [3, 27, 32].

Therapie der axialen SpA

Neben internationalen Empfehlungen für das Management der AS wurde im Jahr 2013 eine S3-Leitlinie zur Behandlung der axialen SpA, insbesondere Morbus Bechterew und Frühformen (AWMF Register Nummer 060/003), von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) publiziert [22, 31]. Die Therapie der axialen SpA basiert danach auf regelmäßig durchzuführenden Bewegungsübungen, einer unter Umständen kontinuierlichen nichtsteroidalen Antirheumatika-Therapie, und bei Patienten, die auf diese Standardtherapie nicht angesprochen haben, auf einer ebenfalls medikamentösen Behandlung mit Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Blockern. Für die konventionellen medikamentösen Therapien liegen valide Daten vor allem für Patienten mit AS vor. Patienten mit nr-axSpA sind bislang vor allem in Studien mit TNF-Blockern untersucht worden [13, 36, 43, 52, 75, 76]. Die Ansprechraten auf NSAR waren in einer vierwöchigen klinischen Studie aber vergleichbar [8].
Dieser Artikel soll einen Überblick über die aktuelle Therapiestrategie bei axialer SpA sowie die momentan eingesetzten und empfohlenen medikamentösen Therapeutika unter Berücksichtigung aktueller Studiendaten geben.
In der Behandlung der SpA ist die Kombination medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieformen ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Wir fokussieren im Folgenden auf die medikamentösen Therapiemaßnahmen, die symptom- bzw. beschwerdeorientiert ausgerichtet sind.

Nichtmedikamentöse Therapien

Physiotherapie und regelmäßige Bewegungsübungen stellen neben der medikamentösen Therapie traditionell die wesentliche Säule in den Behandlungskonzepten der axialen SpA dar.
Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit. Es ist wichtig, den Patienten zu vermitteln, dass die Bewegungsübungen regelmäßig durchgeführt werden sollen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist es, den Patienten darauf hinzuweisen, dass Bewegung im Alltag ein essenzieller Aspekt der Behandlung ist. Für das allgemeine Gesundheitsgefühl der Patienten sind Gruppenübungen mit physikalischer Therapie oft besser als Individualtherapie [26].
Im fortgeschrittenen Krankheitsprozess sind operative Interventionen bei Patienten mit AS häufig. Bei etwa 30 % der Patienten mit AS tritt eine Beteiligung der Hüftgelenke auf, sodass rund 10 % der Patienten im Laufe der Erkrankung einen Hüftgelenksersatz erhalten [85]. Die Hüft-TEP-Implantation wird unabhängig vom Patientenalter der Patienten empfohlen. Bei schwerer Kyphose der Wirbelsäule in einer funktionell ungünstiger Stellung (nicht mehr geradeaus sehen können) kann die Indikation zur operativen Wirbelsäulenaufrichtung gegeben sein, das Komplikationsrisiko solcher Operationen wird inzwischen mit unter 1 % angegeben [47].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamentöse Therapie

Als medikamentöse Therapieoptionen stehen zur Behandlung der axialen SpA NSAR, Analgetika (z. B. Paracetamol, Metamizol) und TNF-α-Blocker zur Verfügung. Besteht bei den Patienten mit SpA eine periphere Arthritis, kann diese – wie auch bei anderen Arthritiden – mit DMARD (bevorzugt Sulfasalazin) behandelt werden.

NSAR

Wirksamkeit

In der S3-Leitlinie zur Therapie der axialen SpA wird die Gabe von NSAR als Mittel der ersten Wahl empfohlen [31]. Für die AS liegt klare Evidenz vor, dass NSAR sowohl bei kurzfristiger als auch bei längerer Behandlungsdauer hinsichtlich der Linderung von Schmerzen und Steifigkeit an der Wirbelsäule und an peripheren Gelenken wirksam sind. Die Besserung setzt in der Regel in den ersten 48 Stunden nach Einnahme der Medikation ein. Die Mehrzahl der Patienten (70–80 %) berichtet von einer guten bis sehr guten Besserung ihrer Symptome (**Abb. 2**), weshalb dieses Ansprechen sogar zur Diagnosestellung der SpA verwendet werden kann [78].

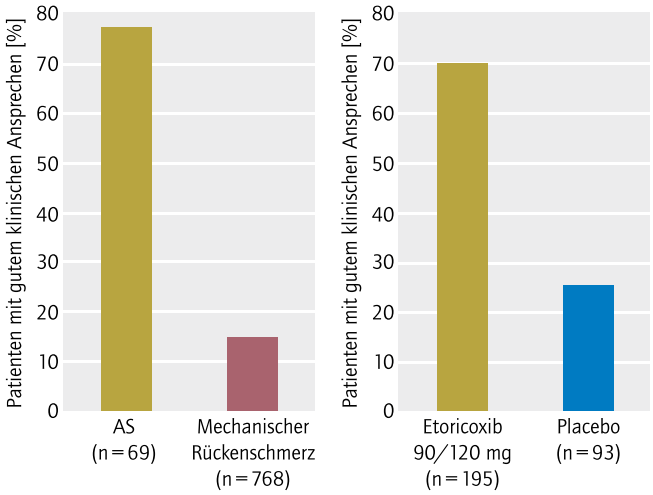

Abb. 2. Wirksamkeit von NSAR bei ankylosierender Spondylitis (AS) (mit freundlicher Genehmigung von ASAS, www.asas-group.com) [1, 78]

Die Wirksamkeit der NSAR ist individuell unterschiedlich. In Studien zeigte sich auf Gruppenebene eine bessere Wirksamkeit bei Gebrauch von höheren Dosen [72, 78]. Die Effektstärke für NSAR bezüglich „Schmerz" wurden in einer Metaanalyse mit –1,07 SMD (standardisierte mittlere Differenz; 95%-Konfidenzintervall [KI] –1,55 bis –0,58) angegeben [37]. In derselben Metaanalyse zeigte sich eine moderate Effektstärke bezüglich „körperlicher Funktionsfähigkeit" mit –0,54 SMD (95%-KI –0,67 bis –0,42). Eine wesentliche Wirkung von NSAR auf entzündliche Manifestationen (Rückgang der Osteitis im MRT oder Senkung des CRP) wurde nicht nachgewiesen [14, 15, 46, 72].

Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (Number needed to treat, NNT), liegt für eine Therapie mit Coxiben oder konventionellen NSAR zwischen 2 und 3 [62]. Der Therapieerfolg von einem einzelnen NSAR-Präparat kann nach ein bis zwei Wochen bei Maximaldosis beurteilt werden [72, 78]. Die ASAS-Empfehlungen zur TNF-Blocker-Therapie bei Patienten mit axialer SpA raten vor dem Beginn einer TNF-Blocker-Therapie zu einer Behandlung mit mindestens zwei NSAR über insgesamt vier Wochen [83].

Welcher Wirkstoff bei welcher Subgruppe?

Es gibt keine prospektiven Strategiestudien, die die Therapieerfolge unter verschiedenen NSAR vergleichen. Die bisher zitierten Studien betreffen fast ausschließlich AS-Patienten. Es existiert nur eine vierwöchige Studie zur Wirksamkeit von NSAR bei Patienten mit nr-axSpA, die zeigt, dass das Ansprechen bei dieser Gruppe sich von etablierten AS-Patienten nicht unterscheidet [8]. Die bisherigen Empfehlungen für diese Patientengruppe beruhen aber im Wesentlichen auf Analogieschlüssen.

Kontinuierliche Behandlung oder Bedarfsmedikation?

Die in internationalen Empfehlungen gemachten Vorschläge beinhalten, dass Patienten mit aktiver axialer SpA kontinuierlich mit NSAR behandelt werden sollen. Die Datenlage bezüglich der optimalen Dauer einer solchen Medikation mit NSAR ist sehr begrenzt. Die Studien umfassen meist nur eine relativ kurze Studiendauer (zwischen 6 und 12 Wochen), nur eine Studie ist in den letzten Jahren über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt worden [78]. Patienten mit axialer SpA, die durch eine konsequente medikamentöse Therapie mit NSAR oder TNF-α-Blockern in Remission gebracht wurden, profitieren aber rein klinisch nicht von einer kontinuierlichen Fortführung der NSAR-Therapie [73]. Die insgesamt gute Effektivität der NSAR unterstützt, dass die vollständige oder weitgehende Beschwerdefreiheit Ziel der Behandlung von Patienten mit axSpA sein sollte.

In einer gut durchgeführten prospektiven Studie zeigte sich sogar, dass eine kontinuierliche NSAR-Therapie nach zwei Jahren einen günstigeren Einfluss auf die Röntgenprogression an der Wirbelsäule hatte als eine Bedarfsmedikation [88]. In einer Post-hoc-Analyse dieser Daten zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit erhöhtem CRP von einer kontinuierlichen Behandlung mit NSAR profitierten, das heißt, dass sie weniger Röntgenprogression aufwiesen [51]. Diese Ergebnisse konnten in einer Analyse der deutschen Inzeptionskohorte GESPIC insofern bestätigt werden als hier die Patienten weniger Syndesmophyten entwickelten, welche mit höheren Dosen NSAR behandelt worden waren [63].

Risiko-Nutzen-Verhältnis

Die Studienlage hinsichtlich der Sicherheit von NSAR bei Patienten mit axSpA ist spärlich. Im Rahmen einer Studie bei Patienten mit AS wurde in drei Behandlungsgruppen (Diclofenac 75 mg 2-mal täglich, Celecoxib 200 mg 1-mal täglich, Celecoxib 200 mg 2-mal täglich) über eine Rate von unerwünschten Wirkungen im Bereich von etwas über 50 % berichtet, die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 10 % [72]. Die Häufigkeit von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen lag bei den mit Diclofenac behandelten Patienten (28 %) signifikant höher als in den Celecoxib-Gruppen (16 %; p = 0,006), die sich beide nicht wesentlich unterschieden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. TNF-α-Blocker im Überblick

	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab
Markenname	Humira®	Cimzia®	Enbrel®	Simponi®	Remicade®
Firma	Abbvie	UCB Parma	Pfizer	MSD	MSD
Molekül	Humaner monoklonaler Antikörper	Humanisiertes pegyliertes Fab-Fragment	Humanes Fusionsprotein	Humaner monoklonaler Antikörper	Chimärer monoklonaler Antikörper
Dosierung	40 mg alle 2 Wochen	200 mg alle 2 Wochen, Initialdosis mit 400 mg in Woche 0/2/4; alternativ nach Bestätigung des klinischen Ansprechens 400 mg alle 4 Wochen	1 × 50 mg/Woche oder 2 × 25 mg/Woche	50 mg einmal monatlich	3–5 mg/kg in Woche 0/2/6; und dann weiter ca. alle 6–8 Wochen
Mittlere Halbwertszeit	ca. 14 Tage	ca. 14 Tage	ca. 2,9 Tage	ca. 12 Tage	ca. 8,75 Tage
Darreichung	Subkutan (Fertigspritze, Pen)	Subkutan (Fertigspritze)	Subkutan (Fertigspritze, Pen)	Subkutan (Fertigspritze, Pen)	Intravenös (120 Min. Infusion)
Zugelassene Indikationen	Axiale SpA (AS und nr-axSpA), JIA, PsA, PSO, RA, MC, CU	Axiale SpA (AS und nr-axSpA), PsA, RA	Axiale SpA (AS und nr-axSpA), JIA, PsA, PSO (Erwachsene und Kinder), RA	AS, CU, PsA, RA	AS, CU, juv. CU, MC, juv. MC, PSO, PsA, RA

AS: ankylosierende Spondylitis; ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; CU: Colitis ulcerosa; JIA: juvenile idiopathische Arthritis; juv: juvenil; MC: Morbus Crohn, nr-axSpA: nicht-röntgenologsiche axiale Spondyloarthritis; PsA: Psoriasisarthritis; PSO: Plaque Psoriasis, RA: rheumatoide Arthritis; SpA: Spondyloarthritis

Sehr viel umfangreichere Sicherheitsdaten zur NSAR-Langzeittherapie gibt es bei anderen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA) und Osteoarthrose [23, 39]. Diese Patientengruppen sind allerdings im Mittel durchweg deutlich älter als Patienten mit axialer SpA. Aufgrund der guten Effektivität der NSAR-Therapie bei axSpA wird das Nutzen/Risiko-Verhältnis der NSAR bei dieser Indikation für insgesamt günstig gehalten [77]. Aufgrund des Sicherheitsprofils der NSAR-Präparate sollte die Dosierung und Dauer der Therapie kritisch fortwährend überprüft werden. Hierzu liegen DGRh-Empfehlungen zur Verordnung von NSAR vor [16]. Bei Patienten über 60 Jahre und/oder weiteren gastrointestinalen Risiken sollte die Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor erwogen werden [5].

Zwischenfazit

NSAR sind Mittel der ersten Wahl in der Therapie der axialen SpA. Die Empfehlungen zur NSAR-Therapie basieren hauptsächlich auf Studien bei Patienten mit ankykosierender Spondylitis. Die Anwendung bei Patienten mit nr-axSpA basiert in erster Linie auf Analogieschlüssen. Die Dauer der Behandlung ist unklar, obwohl es Hinweise für den Nutzen einer NSAR-Therapie über einen Zeitraum von zwei Jahren gibt. Eine Langzeitanwendung von NSAR muss immer wieder gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-α)-Blocker

Wirksamkeit

Für Patienten mit axialer SpA, die unter einer Standardtherapie mit NSAR keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Aktivität erfahren, sind in den letzten Jahren neue Arzneimittel entwickelt worden, die verschiedene Schlüsselzytokine in der inflammatorischen Kaskade hemmen – die sogenannten Biologika. Als wichtigste Gruppe innerhalb dieser Zytokine gelten die Präparate, die den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) hemmen. TNF-α-Blocker sind bei Patienten mit axialer SpA klinisch effizient, sie werden vorwiegend bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt.

Für alle fünf derzeit verfügbaren TNF-α-Blocker (**Tab. 1**) ist eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit axialer SpA und anderen SpA wie der Psoriasisarthritis in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen. Adalimumab, Etanercept, Golimumab sowie Infliximab sind zur Behandlung von AS-Patienten zugelassen [29, 45, 80, 81]. Adalimumab und Etanercept sind in Europa zur Therapie der nr-axSpA bei objektivierbarem Entzündungsnachweis (erhöhtes CRP oder kernspintomografisch nachgewiesene Entzündung) zugelassen [36, 75]. Certolizumab hat für die Gesamtgruppe der axialen SpA (welche die beiden Gruppen AS und nr-axSpA umfasst) die Zulassung erhalten [52].

Die klinische Wirksamkeit von TNF-α-Blockern beginnt relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an – berichtet wurden Erfolge bis zu zehn Jahren [12]. Die klinische Wirksamkeit beruht vor allem auf einer Reduktion der Schmerzen, einer Verbesserung der Mobilität, sowie einer Verminderung von Funktionseinschränkung und Müdigkeit und auch auf der Beeinflussung weiterer Aspekte wie der Lebensqualität. In klinischen Studien werden zur Ermittlung der Ansprechrate die ASAS-Response-Kriterien verwendet, die eine Verbesserung der Aspekte Schmerz, Funktion, Entzündung und Patientenurteil in Prozent (meist 20 oder 40%) erfassen [2]. Etwa 50 bis 80% der Patienten mit axialer SpA erreichen eine ASAS-20-Antwort und 30 bis 60% eine ASAS-40-Antwort. Die Wirksamkeit einer TNF-α-Blocker-Therapie setzt bei den meisten Patienten bis Woche 12 ein. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass es möglich ist, ein gutes

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

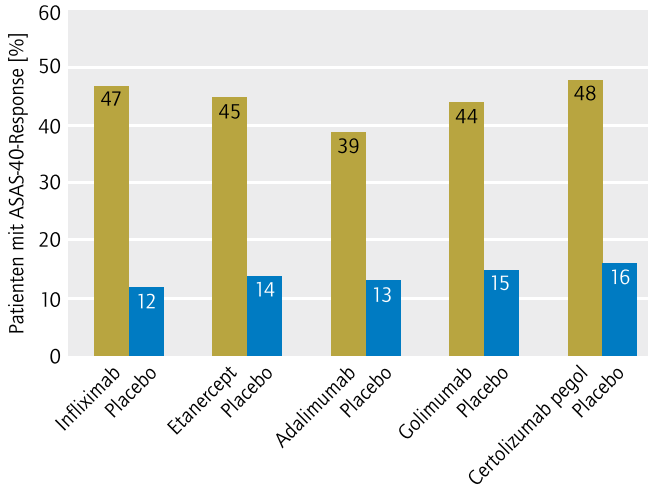

Abb. 3. ASAS-40-Response von verschiedenen TNF-α-Blockern nach 24 Wochen (kein Head-to-Head-Vergleich) (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org) [29, 45, 52, 80, 81]

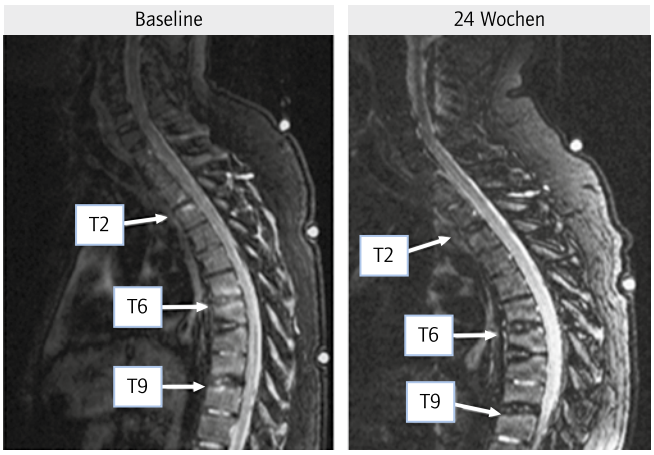

Abb. 5. Rückgang des Knochenmarködems in der Wirbelsäule im MRT unter Therapie mit einem TNF-α-Blocker (Infliximab) (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org) [20].

Ansprechen auf eine Anti-TNF-α-Therapie vorherzusagen, hierbei spielt vor allem der „objektive" Entzündungsnachweis durch CRP und/oder MRT-Veränderungen eine Rolle [52, 67, 75]. (**Abb. 3**)

Parallel zum Rückgang der klinisch gemessenen Krankheitsaktivität reduzieren bzw. normalisieren sich die CRP-Spiegel und das Ausmaß entzündlicher Veränderungen im MRT (SI-Gelenke [**Abb. 4**] und Wirbelsäule [**Abb. 5**]) unter Therapie [7, 13, 18, 20, 28, 57, 81].

Eine eindeutige Hemmung der Röntgenprogression durch TNF-α-Blocker konnte in den ersten Jahren bisher nicht nachgewiesen werden; zwei Studien ließen jedoch die Möglichkeit einer Verlangsamung der Knochenneubildung über mehrere Jahre offen [9, 82]. Die Interpretation der vorliegenden Studien ist allerdings durch das Fehlen von Kontrollgruppen erschwert. Dies liegt vor allem daran, dass es wegen der guten Wirksamkeit ethisch nicht möglich ist, zweijährige prospektive Placebo-kontrollierte Studien in dieser Indikation durchzuführen.

Die Wirkstärke (effect size) der verschiedenen TNF-α-Blocker ist mit hohen Werten zwischen 0,89 und 1,3 kalkuliert worden [90]. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine Verbesserung zu erzielen (NNT), ist klein und bewegt sich zwischen zwei und drei [90]. Es liegen keine Vergleichsstudien (Head-to-Head-Studie) von TNF-α-Blockern bei Patienten mit axialer SpA vor. Die 1-Jahres-Retentionsrate in einem norwegischen Register für TNF-α-Blocker lag bei Patienten mit AS bei 78%. Damit ist die Retentionsrate – d. h. Patienten erhielten die Medikation und mussten nicht auf eine andere Therapie umgestellt werden – höher als bei anderen rheumatischen Erkrankungen (RA 65%, Psoriasisarthritis 77%) [44]. Die 2-Jahres-Retentionsrate lag in einem schwedischen Register bei 74% [50].

Ein Absetzen der TNF-α-Blocker-Therapie führt bei fast allen Patienten innerhalb von Wochen bis Monaten zum Rezidiv [10]. Ein Wiederbeginn scheint aber ohne wesentliche Probleme mit recht gutem Effekt möglich zu sein. Dies ist möglicherweise von der vorherigen Therapiedauer abhängig.

Wirksamkeit der TNF-α-Blocker in Subpopulationen

Die Zulassungsstudien für TNF-α-Blocker sind in den Jahren 2003 bis 2014 publiziert worden. Die eingeschlossenen Patientengruppen unterscheiden sich hinsichtlich Diagnose, Alter, Erkrankungsdauer und Geschlechtsverhältnis. Die zuletzt publizierten Studien umfassten im Vergleich zu früheren vor allem jüngere Patienten, solche mit kürzerer Krankheitsdauer und zunehmend auch Frauen. AS-Patienten mit weit fortgeschrittenen Krankheitsbildern wie der sogenannten Bambusstabwirbelsäule waren in den Zulassungsstudien meist ausgeschlossen. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit Etanercept demonstrierte aber auch bei dieser Patientengruppe eine gute Wirksamkeit mit einer ASAS-20-Response von 67% in der 12. Woche [34].

Neben einer Zulassung für AS-Patienten besteht bei drei TNF-α-Blockern auch eine Zulassung für Patienten mit nr-axSpA im Bereich der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) – aber nur, wenn objektive Entzündungszeichen vorliegen (s. Abschnitt „Wirksamkeit"). Die Zulassung für Golimumab wird

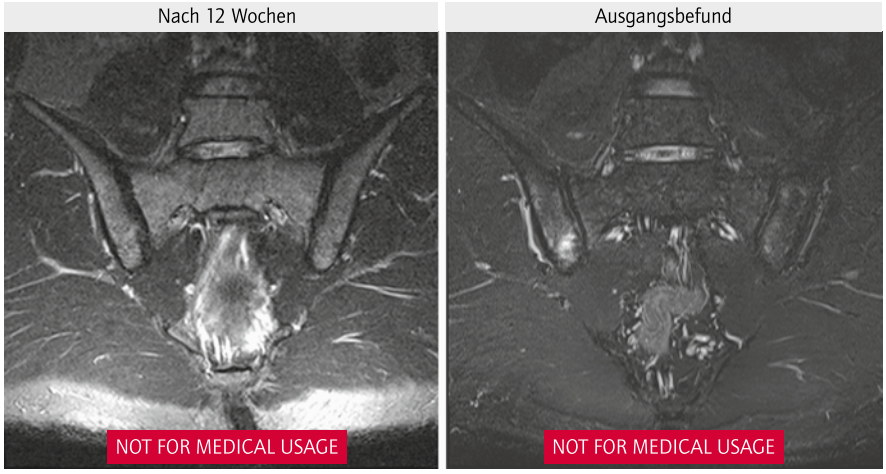

Abb. 4. Rückgang des Knochenmarködems in den Sakroiliakalgelenken im MRT unter Therapie mit einem TNF-Blocker.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. ASAS-Empfehlungen zur Anwendung von TNF-α-Blockern bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, Update 2010 [83]

Auswahl der Patienten	Empfehlung
Diagnose	Patienten, die die modifizierten New-York-Kriterien oder die ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA erfüllen
Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung über einen Zeitraum von > 4 Wochen BASDAI ≥ 4 (0–10)[++] und eine positive Expertenmeinung[§]
Therapieversagen	• Alle Patienten sollten einen angemessenen Therapieversuch mit mindestens zwei NSAR durchlaufen haben. Ein angemessener Therapieversuch ist definiert als eine Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von vier Wochen insgesamt in der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis – es sei denn, es liegt eine Kontraindikation vor. • Bei Patienten mit vorwiegend axialer Manifestation ist eine Vorbehandlung mit Basistherapeutika nicht erforderlich. • Patienten mit symptomatischer peripherer Arthritis sollten auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen haben, sofern angebracht, und in der Regel einen angemessenen Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, durchlaufen haben. • Patienten mit symptomatischer Enthesitis müssen auf eine angemessene lokale Behandlung nicht angesprochen haben.
Beurteilung der Erkrankung	ASAS-Core-Set[#] für die tägliche Praxis und BASDAI
Beurteilung des Ansprechens	
• Kriterien bezüglich des Ansprechens	50%ige Veränderung des BASDAI oder absolute Veränderung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0–10) und positive Expertenmeinung für eine Fortführung
• Zeitpunkt der Beurteilung	Nach mindestens 12 Wochen

[++] BASDAI bewertet auf einer Skala (visuelle Analogskala [VAS] oder numerische Rating-Skala [NRS]) von 0–10.

[§] Bei einem Experten handelt es sich um einen Arzt, in der Regel einen Rheumatologen, mit Spezialisierung im Bereich entzündlicher Rückenschmerzen und der Anwendung von Biologika. Experten sollten lokal festgelegt werden. Eine Expertenmeinung sollte klinische Merkmale (Anamnese und Untersuchung) sowie entweder die Konzentration von Akut-Phase-Proteinen im Serum oder Befunde bildgebender Verfahren, wie Röntgenaufnahmen, die ein schnelles Fortschreiten nachweisen, oder MRT-Aufnahmen, die auf eine Entzündung hinweisen, berücksichtigen.

[#] *ASAS-Core-Set für die tägliche Praxis* [79]: körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI); Schmerzen (VAS/NRS, letzte Woche, Wirbelsäule während der Nacht, infolge der AS und VAS/NRS, letzte Woche, Wirbelsäule infolge der AS); Wirbelsäulenbeweglichkeit (Thoraxexkursion, modifizierter Schober, Occiput-Wand-Abstand, zervikale Rotation und laterale lumbale Flexion oder BASMI); Allgemeines Patientenurteil (VAS/NRS, letzte Woche); Steifigkeit (VAS/NRS Dauer der Morgensteifigkeit der Wirbelsäule, letzte Woche); Periphere Gelenke und Sehnen (Anzahl der geschwollenen Gelenke [44 Gelenke], validierter Enthesitis-Score, zum Beispiel Maastricht-, Berlin- oder San Francisco); Entzündungsparameter (bevorzugt CRP); Ermüdbarkeit (VAS/NRS)

2015 erwartet. Die Ansprechraten zwischen Patienten mit AS und nr-axSpA unterscheiden sich nicht.

Einleitung einer Therapie mit TNF-α-Blockern

Eine TNF-α-Blocker-Therapie kann bei Patienten mit axialer SpA gemäß den ASAS-Empfehlungen eingeleitet werden (**Tab. 2**) [83]. Die Indikation für die Gabe von TNF-α-Blockern besteht bei Patienten mit einer persistierend hohen Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf NSAR oder bei Patienten mit einer persistierend hohen Krankheitsaktivität und Kontraindikationen gegen NSAR. Ein „unzureichendes Ansprechen" bezieht sich auf eine Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen in der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis. Die Krankheitsaktivität wird hierbei mit dem Patientenfragebogen BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) erhoben [41]. Der BASDAI erfasst die Krankheitsaktivität der Patienten, in dem diese sechs Fragen nach Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerzen in peripheren Gelenken und nach Morgensteifigkeit auf einer numerischen Ratingskala zwischen 0 und 10 beantworten. Ein Wert ≥ 4 auf der Summenskala von 0 bis 10 wird als Schwellenwert für eine hohe Krankheitsaktivität festgelegt. Das andere Instrument zur Messung von Krankheitsaktivität ist der ASDAS (ASAS-endorsed disease activity score), ein weiteres krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsaktivität, dem auch prognostische Bedeutung hinsichtlich der Knochenneubildung zukommt [55, 64].

Die Wirksamkeit einer TNF-α-Blocker-Therapie soll nach zwölf Wochen überprüft werden. Die Fortführung der Behandlung kann erfolgen, wenn eine relative, 50%ige Verbesserung des BASDAI oder eine absolute Verbesserung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0–10) und eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegen.

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf eine TNF-α-Blocker-Therapie sind junges Alter bzw. kurze Krankheitsdauer, hohe Krankheitsaktivität (CRP, ASDAS, HLA-B27), eine gute körperliche Funktionsfähigkeit, das Vorhandensein einer peripheren Arthritis und männliches Geschlecht [4, 30, 42, 50, 54, 87]. Der stärkste Prädiktor für eine dauerhafte Remission im Jahr 1 und 5 nach Einleitung der TNF-α-Blocker-Therapie war das Erreichen einer Remission in Woche 12 nach Beginn einer TNF-α-Blocker-Therapie [74]. Die Jahrestherapiekosten liegen zwischen 20 000 und 30 000 Euro und schwanken je nach Indikation und Therapieintervall sowie Körpergewicht des Patienten.

Studienergebnisse und die klinische Erfahrung zeigen, dass nicht alle Patienten mit axialer Symptomatik von einer Therapie mit den TNF-α-Blockern so ausreichend profitieren, dass die Schmerzmedikation vollständig abgesetzt werden kann. Die Wertigkeit einer kombinierten Therapie mit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

NSAR und TNF-α-Blockern ist in Studien bisher nicht systematisch untersucht worden. Ob eine additive NSAR-Therapie hinsichtlich einer Verhinderung von Knochenneubildung noch über die Schmerzreduktion hinaus zusätzliche Vorteile bietet, erscheint möglich, ist aber nicht gesichert.
TNF-α-Blocker können neben einem primären Wirkverlust (eine Wirksamkeit kann von Anfang an nicht beobachtet werden) auch einen sekundären Wirkverlust zeigen, das heißt, nach einer Phase der Wirksamkeit tritt ein Wirkverlust ein. Antikörper gegen die Biologika spielen offenbar vor allem bei Infliximab und Adalimumab eine Rolle. Diese erklären aber nur einen kleinen Teil des Phänomens des sekundären Wirkungsverlusts.

Switching und Dosisreduktion

Der Wechsel von einem TNF-α-Blocker zu einem anderen ist insgesamt möglich und partiell auch erfolgreich. Diese Aussage basiert auf skandinavischen Registerdaten; kontrollierte Studien fehlen [53]. In einer prospektiven longitudinalen Kohorte von 514 AS-Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNF-α-Blocker, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen. Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, sie war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten. In einer großen offenen Studie mit Adalimumab wurde eine Subgruppenanalyse bei den AS-Patienten durchgeführt, die vor der Adalimumab-Gabe bereits einen TNF-α-Blocker erhalten hatten (n=326) [69]. 40% der Patienten wiesen in Woche 12 eine Reduktion der Krankheitsaktivität (sogenannte „BASDAI-50 response“) auf. Damit war die Ansprechrate etwas niedriger als bei Patienten, die erstmalig einen TNF-α-Blocker erhalten hatten.
Bei Patienten mit einer stabil niedrigen Krankheitsaktivität wird, nicht zuletzt auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten, eine Dosisreduktion diskutiert. Die wichtige Frage, ob die TNF-α-Blocker immer in der gleichen Dosis und immer als Dauertherapie verabreicht werden müssen, lässt sich noch nicht sicher beantworten. In der täglichen Praxis gibt es aber nicht wenige Patienten, die mit geringeren als den Standarddosen auskommen. Vor allem bei seit mehreren Monaten in Remission befindlichen Patienten erscheint ein Dosisreduktionsversuch, beispielsweise durch Intervallverlängerung, möglich.

Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die möglichen unerwünschten Wirkungen einer TNF-α-Blocker-Therapie sind zahlreich und vielfältig, das Nutzen-Risiko-Profil wird jedoch allgemein als günstig bewertet. In der täglichen Praxis konzentriert sich die Aufmerksamkeit hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen vor allem auf die gesteigerte Rate an Infektionen inklusive der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose (TB) und einer infektiösen Hepatitis, insbesondere der Hepatitis B. Das effizienteste Vorgehen zur Minderung des Risikos für TB ist ein sorgfältiges Screening auf eine latente TB-Infektion und gegebenenfalls umgehender Einleitung einer TB-Prophylaxe [33]. In einer Metaanalyse [39a] zur Rate schwerwiegender Infektionen unter TNF-α-Blockern in kontrollierten Studien wurden bei AS-Patienten unter Placebo in 100 Patientenjahren nur 0,4 schwere Infektionen beschrieben, während dies in den Verum-Gruppen 1,9 waren; dieser Unterschied war nicht signifikant. Zu beachten ist hierbei allerdings die relative Kürze der jeweiligen Placebo-Phasen. Daten aus Registern, in denen vorwiegend Patienten mit RA geführt werden, sind wegen der unterschiedlichen Altersstruktur und der unterschiedlichen Komedikation (z. B. Glucocorticoide) nur bedingt verwertbar.
Werden Patienten mit einer durchgemachten Hepatitis-B-Infektion mit TNF-α-Blockern behandelt, besteht die Möglichkeit einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Infektion. Die durch die Reaktivierung ausgelöste Hepatitis kann zu fulminanten Verläufen und einem letalen Ausgang führen [89]. Patienten mit einer chronischen Hepatitis B sollten einen TNF-α-Blocker nur nach sorgfältiger Risikoabwägung unter Schutz mit einem Virustatikum erhalten [38]. Nicht infizierte Patienten ohne Impfschutz sollten über die Möglichkeit einer Impfung gegen Hepatitis B informiert werden [25].
Eine Häufung von malignen Erkrankungen unter TNF-α-Blockern ist bislang kaum beobachtet worden. In einer Metaanalyse aller TNF-α-Blocker und Einbeziehung von Patienten mit diversen entzündlich rheumatischen Erkrankungen lag das zusammengefasste Risiko bei 0,95 (95%-KI 0,85–1,05) [58]. Das Risiko für die Entwicklung von Nicht-Melanom-Hautkrebs (1,45; 95%-KI 1,15–1,76) und von Melanomen (1,79; 95%-KI 0,92–2,67) ist erhöht. In einzelnen Fällen wurde über kardiale Dekompensationen (Herzinsuffizienz Grad III und IV sind Kontraindikationen) und entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen berichtet. Eine Übersicht über die Sicherheit der TNF-α-Blocker wurde kürzlich publiziert [40].

Biosimilars für die Indikation SpA

Biosimilars sind Nachahmer-Präparate von komplexen biotechnogisch erzeugten, proteinbasierten Arzneimitteln, deren identisches Kopieren grundsätzlich nicht möglich ist. Der Patentschutz für die ersten TNF-α-Blocker wird in Europa in den nächsten Jahren auslaufen. Für Infliximab ist dies bereits im Februar 2015 erfolgt. In mehrjähriger Vorarbeit wurde in Südkorea ein Infliximab-Biosimilar entwickelt und bei Patienten mit RA und AS untersucht. In der PLANETAS-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von CT-P13 im Vergleich zu Infliximab bei 250 Patienten mit aktiver AS getestet [59]. Die ASAS-20-Response unterschied sich zwischen Originalpräparat und dem Biosimilar nicht.
Mittlerweile sind die beiden Infliximab-Biosimilars Remsima® und Inflectra® in Deutschland erhältlich.

Zwischenfazit

TNF-α-Blocker sind bei Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität indiziert, die auf eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. Die Wirksamkeit der Therapie muss nach 12 Wochen überprüft werden. Bei einem Teil der Patienten wird ein sekundärer Wirkverlust beobachtet, der eventuell mit der Bildung von Antikörpern verknüpft ist.
Switching und Dosisreduktion der Präparate kann in Betracht gezogen werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

TNF-α-Blocker zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil, Infektionen treten jedoch verstärkt auf. Eine latente Tuberkulose bzw. eine Hepatitis B können unter einer TNF-Blocker-Therapie reaktiviert werden und müssen daher überwacht werden.

Zusammenfassung

Mit Einführung der ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale SpA hat die Bedeutung entzündlicher Läsionen im Achsenskelett erheblich zugenommen. Mit den bislang genutzten modifizierten New-York-Kriterien und der Diagnose einer AS standen strukturelle Veränderungen am Achsenskelett im Fokus des Interesses und verhinderten somit eine frühe Diagnosestellung der Erkrankung. Die Therapie der axialen SpA zielt auf einen Rückgang der Entzündung, was durch den Einsatz von NSAR und bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zusätzlich mit TNF-α-Blockern erreicht werden soll. Beide Therapieprinzipien sind bei Patienten mit AS etabliert und führen bei einem beträchtlichen Teil der Patienten zu einem Rückgang der Schmerzen und der objektivierbaren Entzündung. Erste Studien mit TNF-α-Blockern bestätigen deren Wirksamkeit auch bei Patienten mit nr-axSpA. Die Ansprechrate bei Patienten mit nr-axSpA ist bei denjenigen Patienten am höchsten, bei denen ein objektivierbarer Entzündungsnachweis vorliegt. Bislang waren bei Patienten mit axialer SpA damit lediglich zwei Arzneimittelgruppen (NSAR und TNF-α-Blocker) als wirksam getestet worden. Als weitere Schlüsselzytokine stellen sich IL-17 und IL-23 dar. Entsprechende Interleukin-Blocker wurden in kleinen Proof-of-Concept-Studien bei Patienten mit aktiver AS getestet. Somit kann sich bei Patienten mit axialer SpA neben der Einführung von Biosimilars das Spektrum auch bei den monoklonalen Antikörpern erweitern.

Dr. Uta Kiltz arbeitet als Rheumatologin im Rheumazentrum Ruhrgebiet und ist federführende Verfasserin der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen"

Interessenskonflikterklärung

UK hat von Abbvie, Pfizer, MSD, Roche und UCB Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.
XB hat von AbbVie (Abbot), Amgen, Centocor, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Wyeth Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.
FH hat von UCB, Chugai, und Janssen-Cilag Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.
JB hat von Abbvie, Amgen, BMS, Boehringer, Celgene, Celltrion, Centocor, Chugai, EBEWE Pharma, Medac, MSD (Schering-Plough), Mundipharma, Novartis, Pfizer (Wyeth), Roche, Sanofi-Aventis, UCB Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.

Drug therapy of axial spondyloarthritis – current aspects

Axial spondyloarthritis is a frequent chronic inflammatory disease that affects mainly the axial skeleton. The disease course is variable and characterized by spinal inflammation and ankylosis of the axial skeleton. The inflammatory process usually starts in the sacroiliac joints and may proceed to ankylosis and syndesmophytes in the spine. Patients can be classified as ankylosing spondylitis (AS) when they already have structural radiographic changes in the sacroiliac joints or, if not, as non-radiographic axial SpA (nr-axSpA). The main principle in treatment is the combination of pharmacological and non-pharmacological treatment options. The cornerstone of non-pharmacological treatment is regular exercise which is effective in reducing pain and to preserve functioning. Non-steroidal drugs are recommended as first-line drugs for patients and are recommended as to be taken continuously in patients with high disease activity. Patients who showed an inadequate response to NSAID might receive treatment with tumor-necrosis-factor inhibitor (TNFi). Most data regarding efficacy and safety of above mentioned treatment options has been studied in AS patients. Efficacy and safety of TNFi have been studied in patients with nr-axSpA solely. Interleukin (IL) 17A and IL-23 might play a role in the pathophysiology and agents against those cytokines are promising.
Key words: Spondyloarthritis, NSAR, tumor-necrosis-factor inhibitor, IL-17, IL-23

Literatur

1. Amor B, Dougados M, Listrat V, Menkes CJ, et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? Rev Rhum Engl Ed 1995;62:10–5.
2. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44:1876–86.
3. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2009;60:3257–62.
4. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. Arthritis Res Ther 2011;13:R94.
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen. Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 2008;35:Sonderheft 1.
6. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382:1705–13.
7. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. Arthritis Rheum 2005;52:1216–23.
8. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Appel H, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis respond similarly well to NSAIDs? – A prospective study including magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2):729.
9. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. Rheumatology (Oxford) 2007;46:1450–3.
10. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther 2005;7:R439–44.
11. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 2008;10:R104.
12. Baraliakos X, Listing J. Clinical efficacy and safety of infliximab – first results after a decade of continuous treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2014;71(Suppl 3):252.
13. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis Rheum 2009;60:946–54.
14. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006;33:1805–12.
15. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. Rheumatology (Oxford) 2010;49:536–41.
16. Bolten W. Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2009.
17. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1995;38:499–505.
18. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002;359:1187–93.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

19. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1264–8.
20. Braun J, Landewe R, Hermann KG, Han J, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 2006;54:1646–52.
21. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet 2007;369:1379–90.
22. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896–904.
23. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006;368:1771–81.
24. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2011;63:2215–25.
25. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline]. Z Gastroenterol 2011;49:871–930.
26. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2008(1):CD002822.
27. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanaktsi A, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010;62:150–8.
28. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48:3230–6.
29. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. Ann Rheum Dis 2005;64:1557–62.
30. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2009;61:1484–90.
31. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. In: AWMF Homepage: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013.
32. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med 2007;13:156–63.
33. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, et al. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. Pneumologie 2009;63:329–34.
34. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). Ann Rheum Dis 2011;70:799–804.
35. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. Joint Bone Spine 2011;78:598–603.
36. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2014;66:2091–102.
37. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1317–25.
38. European Association For The Study Of The Liver: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–85.
39. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:675–84.
39a. Fouque-Aubert A, et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2010;69:1756-61.
40. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl 2):ii2–34.
41. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21:2286–91.
42. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis 2010;69:2002–8.
43. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis Rheum 2008;58:1981–91.
44. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum 2008;59:234–40.
45. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum 2008;58:3402–12.
46. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. Ann Rheum Dis 2009;68:1466–9.
47. Kiaer T, Gehrchen M. Transpedicular closed wedge osteotomy in ankylosing spondylitis: results of surgical treatment and prospective outcome analysis. Eur Spine J 2010;19:57–64.
48. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res 2012;64:1415–22.
49. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. Ann Rheum Dis 2012;71:1207–11.
50. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, et al. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Arthritis Care Res 2010;62:1362–9.
51. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2012;71:1623–9.
52. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. Ann Rheum Dis 2014;73:39–47.
53. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis 2011;70:157–63.
54. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford) 2010;49:563–70.
55. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18–24.
56. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Arthritis Rheum 2009;60:93–102.
57. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, et al. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. J Rheumatol 2010;37:1728–34.
58. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2011;70:1895–904.
59. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605–12.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

60. Pedersen SJ, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Ostergaard M, et al. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation. J Rheumatol 2011;38:1349–54.
61. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG, Hermann KG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. Arthritis Rheum 2011;63:3789–800.
62. Peloso PM, Gammaitoni A, Smugar SS, Wang H, et al. Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen, and placebo in ankylosing spondylitis. BMC Musculoskelet Dis 2011;12:165.
63. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis 2012;71:1616–22.
64. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. Ann Rheum Dis 2014;73:1455–61.
65. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70(Suppl 1):i44–50.
66. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. Ann Rheum Dis. 2005;64:1305–10.
67. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1,250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2009;36:801–8.
68. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum 2009;60:717–27.
69. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Res Ther 2010;12:R117.
70. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25–31.
71. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777–83.
72. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. Ann Rheum Dis 2008;67:323–9.
73. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis 2014;73:101–7.
74. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, et al. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2012;71:700–6.
75. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis 2013;72:815–22.
76. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2011;70:590–6.
77. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum 2008;58:929–38.
78. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. Arthritis Rheum 2005;52:1205–15.
79. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. J Rheumatol 1997;24:2225–9.
80. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum 2005;52:582–91.
81. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006;54:2136–46.
82. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis Rheum 2008;58:1324–31.
83. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:905–8.
84. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361–8.
85. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology (Oxford) 2010;49:73–81.
86. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants H, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. Ann Rheum Dis 2007;66:1072–7.
87. Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. Ann Rheum Dis 2011;70:973–81.
88. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756–65.
89. Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. J Rheumatol 2009;36:1188–94.
90. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:423–32.

Aktuelle Meldung: Zulassungserweiterung Golimumab

Am 22.06.2015 hat die Europäische Kommission einer Zulassungserweiterung des Arzneimittels Simponi® (Golimumab) zugestimmt:

„... Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver *nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis* (nr-axSpA), die objektive, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesene Anzeichen einer Entzündung aufweisen und unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht."

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Akuter ischämischer Schlaganfall

Systemische Thrombolyse im Zeitfenster zwischen 4,5 und 9 Stunden mit Desmoteplase nicht wirksam

Desmoteplase – gegeben als ein Bolus von 90 µg/kg in einem Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden – ist beim akuten ischämischen Insult bei Patienten mit Verschlüssen intrakranieller Arterien nicht besser wirksam als Placebo.

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

Es gibt drei evidenzbasierte Therapien des akuten ischämischen Schlaganfalls: die Behandlung auf einer Stroke Unit, die systemische Thrombolyse mit rt-PA im 4,5-Stundenfenster und die Thrombektomie bei proximalen Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien in der vorderen Zirkulation. Desmoteplase hat eine deutlich längere Halbwertszeit als Alteplase (Actilyse®) und kann als Bolus appliziert werden. In einer Reihe von Phase-II- und -III-Studien war Desmoteplase in einem späteren Zeitfenster als Stunde 0 bis 3 nicht wirksamer als Placebo [1–3]. Allerdings hatte auch nur ein relativ geringer Teil der Patienten in der CT- oder MR-Angiographie nachgewiesene Gefäßverschlüsse. Daher sollte jetzt eine weitere Studie durchgeführt werden, in die nur Patienten mit akutem ischämischen Insult und nachgewiesenen intrakraniellen Gefäßverschlüssen aufgenommen werden sollten.

Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppenstudie, in die Patienten in 17 Ländern und 77 Krankenhäusern aufgenommen wurden. Einschlusskriterien waren ein ischämischer Insult im Zeitfenster zwischen 3 und 9 Stunden, Alter zwischen 18 und 85 Jahren und eine Schwere des Schlaganfalls auf der NIHSS-Skala (National institutes of health stroke scale, 0–42) zwischen 4 und 24 sowie der Nachweis eines Verschlusses oder einer hochgradigen Stenose in der proximalen Arteria cerebri media, der Arteria cerebri anterior oder der Arteria cerebri posterior. Der Nachweis musste mit CT- oder MR-Angiographie erfolgen. Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen das ischämische Areal mehr als ein Drittel des Media-Versorgungsgebiets ausmachte. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder

- 90 µg/kg Desmoteplase als Bolus oder
- Placebo

Der *primäre Outcome* war ein gutes funktionelles Ergebnis, gemessen mit der modifizierten Rankin-Skala von 0 bis 2 nach 90 Tagen.

Studienergebnisse

Zwischen Februar 2009 und November 2013 wurden 492 Patienten in die Studie aufgenommen. 247 Patienten erhielten Desmoteplase und 245 Placebo. Die mittlere Zeit vom Beginn des Schlaganfalls bis zur Behandlung betrug 6,9 Stunden für Placebo und 7,0 Stunden für Desmoteplase. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt. Einen guten Outcome auf der modifizierten Rankin-Skala nach 90 Tagen erreichten 118 von 237 Patienten in der Placebo-Gruppe (50 %) und 121 von 236 Patienten in der aktiven Behandlungsgruppe (51 %). Das Odds-Ratio betrug 1,20 und war statistisch nicht signifikant. Für alle anderen vordefinierten weiteren Endpunkte in Untergruppen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Rekanalisierungsrate betrug zwischen 42 % und 49 % und war ebenfalls nicht zwischen den beiden Therapiegruppen signifikant unterschiedlich. Bezüglich der Mortalität ergab sich mit jeweils 10 % ebenfalls kein Unterschied. Symptomatische intrakranielle Blutungen waren mit 2 % vs. 3 % ebenfalls nicht verschieden.

Kommentar

Die DIAS-3-Studie ist das endgültige Ende der Entwicklung von Desmoteplase. Die früheren Phase-II-Studien hatten eine aufwendige MR-Diagnostik zur Erfassung der Penumbra verlangt. Diese Studien waren negativ. Mit dem Fortschritt der rasch verfügbaren CT- und MR-Angiographie war es jetzt möglich, Patienten mit nachgewiesenen intrakraniellen Gefäßverschlüssen aufzunehmen. Angesichts des geringen Unterschieds in den Rekanalisierungsraten zwischen Desmoteplase und Placebo ist es nicht verwunderlich, dass es keinen Unterschied im klinischen Outcome gab. Mögliche Erklärungen hierfür sind eine limitierte Wirksamkeit von Desmoteplase oder das zu lange Zeitfenster, bei denen selbst bei erfolgreicher Rekanalisierung kein signifikanter Einfluss auf den durch die Ischämie bedingten Hirnschaden zu erwarten ist. Desmoteplase war relativ sicher und führte nicht zu einer erhöhten Rate an Hirnblutungen. Standard der systemischen Thrombolyse bleibt weiterhin Alteplase in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden.

Quelle

Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, Jensen JK, et al.; DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3–9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2015;14:575–84.

Literatur

1. Hacke W, et al. Stroke 2005;36:66–73.
2. Furlan AJ, et al. Stroke 2006;37:1227–31.
3. Hacke W, et al. Lancet Neurol 2009;8:141–50.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Diabetes mellitus Typ 2

Kein erhöhtes kardiales Risiko infolge einer Alogliptin-Therapie

Bei Patienten mit frisch aufgetretenen akuten Koronarsyndromen erhöhte eine Behandlung mit dem DPP4-Inhibitor Alogliptin nicht das Risiko für kardiale Ereignisse und Hospitalisierung.

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

Diabetes mellitus vom Typ 2 erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln – betroffen sind mehr als die Hälfte dieser Patienten. Auch das Therapieergebnis von Patienten mit etablierter Herzinsuffizienz wird negativ beeinflusst. Dennoch fehlt ein Beleg, dass eine medikamentöse Blutzuckersenkung das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2 verhindern kann. Obwohl potenzielle kardiale Störungen mit verschiedenen Glucose-senkenden Medikationen, darunter Metformin und PPAR-γ-Agonisten (Thiazolidindione), vermutet werden, wurden die Auswirkungen von Diabetes-Typ-2-Behandlungsstrategien auf Herzinsuffizienz bislang in Studien nicht ausreichend untersucht.

Zwei neuere randomisierte, kontrollierte Studien sind auf größere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes fokussiert, die mit *Dipeptidylpeptidase-4(DPP4)-Inhibitoren* behandelt wurden.

In der SAVOR-TIMI-53-Studie, in der 16 492 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Risikovorgeschichte für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht wurden, zeigte der DPP4-Inhibitor *Saxagliptin* (Onglyza®) keinen Effekt auf den zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder ischämischem Schlaganfall. Allerdings war die Rate an Krankenhauseinweisungen für Herzinsuffizienz mit Saxagliptin *höher* als mit Placebo.

In der EXAMINE-Studie, in der 5380 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem frischen akuten Koronarsyndrom rekrutiert waren, zeigte der DPP4-Inhibitor *Alogliptin* (Vipidia®, in Deutschland nicht im Handel) vergleichbare Raten wie Placebo für den zusammengesetzten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Studienziel und -design

Zannad F et al. analysieren in der vorliegenden Publikation die EXAMINE-Studie, die zwischen Oktober 2009 und März 2013 an 898 klinischen Zentren in 49 Ländern durchgeführt wurde. Ziel der Autoren war es, die Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz bei der EXAMINE-Studienpopulation in einer vorspezifizierten exploratorischen Analyse sowie in Post-hoc-Analysen näher zu untersuchen.

Die 5380 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem akuten koronaren Syndrom in den vorangegangenen 15 bis 90 Tagen wurden randomisiert und doppelblind in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Alogliptin: 2701 Probanden
- Placebo: 2679 Probanden

Zusätzlich wurden beide Gruppen mit einer Standardtherapie für Diabetes und präventiv für kardiovaskuläre Erkrankungen behandelt.

Der *vorspezifizierte erweiterte exploratorische Endpunkt für größere kardiovaskuläre Zwischenfälle* (MACE) umfasste Gesamtsterblichkeit, nichttödlich verlaufenden Herzinfarkt, nichttödlich verlaufenden Schlaganfall, dringende Revaskularisierung aufgrund instabiler Angina sowie *Krankenhauseinweisung* aufgrund von Herzinsuffizienz.

Die *Post-hoc-Analysen* beinhalteten kardiovaskulären Tod sowie Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz; die Subgruppen wurden nach der Herzinsuffizienz-Vorgeschichte und der Konzentration des Herzinsuffizienzmarkers Brain Natriuretic Peptide (BNP) bei Baseline gebildet. Außerdem wurden die Veränderungen in der NT-pro-BNP(N-terminal pro-BNP)-Konzentration vom Ausgangswert bis zum Monat 6 betrachtet.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Studienteilnehmer betrug 533 Tage (interquartiler Bereich [IQR] 280–751).

Studienergebnis

Die Risiken für den exploratorischen, ausgeweiteten zusammengesetzten Endpunkt für größere koronare Zwischenfälle (MACE) sowie für seine separaten Komponenten fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus. Den ausgeweiteten zusammengesetzten Endpunkt erreichten 433 (16,0 %) der Teilnehmer mit Alogliptin sowie 441 (16,5 %) unter Placebo (Hazard-Ratio [HR] 0,98; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,86–1,12).

Das Risiko für eine Krankenhauseinweisung aufgrund einer Herzinsuffizienz als erstes auftretendes Ereignis differierte ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen. Betroffen waren 85 Patienten (3,1 %), die Alogliptin erhielten, gegenüber 79 (2,9 %), die mit Placebo behandelt wurden (HR 1,07; 95%-KI 0,79–1,46).

Auch in der Post-hoc-Analyse zeigte Alogliptin keinen Effekt auf den zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz (HR 1,00; 95%-KI 0,82–1,21). Diese Ergebnisse wurden nicht durch die BNP-Konzentration oder erhöhte NT-pro-BNP-Konzentrationen zu Studienbeginn beeinflusst. Weiterhin zeigten sowohl die Patienten aus dem Alogliptin- als auch dem Placebo-Arm eine ähnliche Reduktion in der NT-pro-BNP-Konzentration nach sechsmonatiger Behandlung. Der Einsatz von Diuretika (sowohl Thiazide als auch Schleifendiuretika) war in beiden Studiengruppen ebenfalls vergleichbar.

Fazit

Die Ergebnisse der EXAMINE-Studie zeigen, dass der DPP4-In-

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

hibitor Alogliptin das Risiko für Herzinsuffizienz, einschließlich kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz nicht erhöht, aber auch nicht reduziert. Die Abnahme der NT-pro-BNP-Konzentrationen mit Alogliptin und die Anwendung von Diuretika nach sechs Monaten ähnelten den Ergebnissen unter Plazebo.

Damit unterscheidet sich die EXAMINE- von der SAVOR-TIMI-53-Studie, in der mit Saxagliptin ein erhöhtes Risiko für eine Einweisung ins Krankenhaus aufgrund von Herzinsuffizienz festgestellt wurde. Eine Verbesserung von kardialen Ereignissen durch die DPP4-Hemmung ist allerdings nicht zu erwarten.

Quelle

Zannad F, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067–76.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

Hypercholesterolämie

Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab

In Kombination mit einer Statin-Therapie in maximal verträglicher Dosierung konnte Alirocumab, verabreicht über 78 Wochen, bei Hochrisikopatienten die LDL-Cholesterolkonzentrationen signifikant senken. Außerdem zeichnete sich in einer Post-hoc-Analyse ab, dass Alirocumab vielleicht auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.

Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9), der für den Abbau von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche verantwortlich ist. Wenn PCSK9 durch Alirocumab gehemmt wird, stehen mehr LDL-Rezeptoren zur Verfügung. Diese können LDL-Cholesterol aus dem Blut aufnehmen, infolge sinkt der LDL-Spiegel. Alirocumab wird in Form von Injektionen zu 150 mg alle 14 Tage verabreicht. In Kurzzeitstudien wurden bereits starke additive Effekte von Alirocumab zusätzlich zu HMG-CoA-Reductasehemmern (Statinen) nachgewiesen.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab in einem längeren Behandlungszeitraum zu untersuchen. Bei der sogenannten ODYSSEY-LONG-TERM-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multinationale Parallelgruppen-Studie der Phase III, die an 320 Orten in 27 Ländern in Afrika, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt wurde. Rekrutiert wurden 2341 Patienten über 18 Jahre mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (heterozygote familiäre Hypercholesterolämie, etablierte koronare Herzerkrankung oder ein äquivalentes Risiko) mit LDL-Konzentrationen von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder mehr. Alle Probanden waren mindestens vier bis sechs Wochen vor dem Screening mit Statinen in Hochdosis oder Maximaldosierung (höchste Dosis mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil) mit oder ohne eine andere lipidsenkende Therapie behandelt worden. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Alirocumab 150 mg; 1553 Patienten
- Placebo; 788 Patienten

Die Studienmedikationen wurden über einen Zeitraum von 78 Wochen jeweils alle zwei Wochen als subkutane 1-ml-Injektion verabreicht.

Die demographischen Charakteristika und klinische Vorgeschichte waren zwischen den beiden Studiengruppen ausgeglichen. Die Probanden waren im Mittel 60 Jahre alt. 37,8% waren Frauen. Insgesamt 68,9% der Patienten wiesen eine koronare Herzerkrankung in ihrer Vorgeschichte auf, 17,7% litten an einer heterozygoten familiären Hypercholesterolämie. Der mittlere kalkulierte LDL-Cholesterolspiegel zu Studienbeginn betrug 122 mg/dl (3,2 mmol/l).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Veränderung der berechneten LDL-Cholesterolkonzentration vom Ausgangswert bis zu Woche 24 anhand einer Intention-to-treat-Analyse.

Zusätzlich wurde in einer Post-hoc-Analyse die Häufigkeit von größeren kardiovaskulären Zwischenfällen zwischen den beiden Studiengruppen verglichen. Dafür wurde der zusammengesetzte Endpunkt Tod aufgrund einer koronaren Herzerkrankung, eines nichttödlichen Herzinfarkts, tödlichem oder nichttödlichem ischämischem Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris verwendet.

Studienergebnis

Die mittlere Veränderung im kalkulierten LDL-Cholesterolspiegel vom Ausgangswert bis in Woche 24 belief sich mit Alirocumab auf –61,0% gegenüber 0,8% unter Placebo. Dies entsprach einer Differenz von –61,9 Prozentpunkten ($p < 0{,}001$). Die mittlere absolute LDL-Cholesterolkonzentration in Woche 24 betrug 48 mg/dl (1,2 mmol/l) im Alirocumab-Arm und 119 mg/dl (3,1 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Dies ergab eine mittlere absolute Veränderung vom Ausgangswert von –74 mg/dl (–1,9 mmol/l) beziehungsweise –4 mg/dl (–0,1 mmol/l). Das Ziel von einer LDL-Cholesterolkonzentration von weniger als 70 mg/dl in Woche 24 erreichten 79,3% der Probanden mit Alirocumab versus 8,0% der Probanden mit Placebo ($p < 0{,}001$). Die Behandlungseffekte blieben unter Alirocumab über die 78-wöchige Studienperiode konstant. Die Wirksamkeit von Alirocumab war auch in den verschiedenen Subgruppen – beispielsweise bei Patienten mit oder ohne heterozygote familiäre Hypercholesterolämie – vergleichbar. Die Lipoprotein(a)-Konzentration wurde

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

durch Alirocumab im Vergleich zu Placebo um 26 Prozentpunkte gesenkt.

Sicherheit

Zu den Nebenwirkungen, die unter Alirocumab häufiger auftraten als unter Placebo, zählten Reaktionen an der Injektionsstelle (5,9% vs. 4,2%), Myalgie (5,4% vs. 2,9%), neurokognitive Störungen (1,2% vs. 0,5%) sowie ophthalmologische Ereignisse (2,9% vs. 1,9%). Der monoklonale Antikörper zeigte keine negativen Effekte auf die Entwicklung oder Verschlechterung von Diabetes oder auf die Konzentration von Aminotransferasen oder Creatininkinase.

In einer Post-hoc-Sicherheitsanalyse war die Rate an größeren kardiovaskulären Zwischenfällen während der 80-wöchigen Nachbeobachtung im Alirocumab-Arm um 48% niedriger als in der Placebo-Gruppe (1,7% vs. 3,3%; Hazard-Ratio 0,52; 95%-Konfidenzintervall 0,31–0,90; nominal p=0,02).

Fazit

Die Ergebnisse der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie belegen die Wirksamkeit und Sicherheit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab im Vergleich zu Placebo bei Hochrisikopatienten mit Hypercholesterolämie. In Kombination mit Statinen in einer maximal tolerierten Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien konnte der LDL-Cholesterolspiegel um 62 Prozentpunkte gesenkt werden. Da es sich bei Hypercholesterolämie um eine chronische Erkrankung handelt, müssen allerdings weitere Studien über einen längeren Behandlungszeitraum folgen. Auch die unter Alirocumab selten aufgetretenen neurokognitiven Störungen (Amnesie, Gedächtnisstörungen und Verwirrung) müssen weiter im Blick behalten werden und in künftigen Studien näher untersucht werden. Die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse war ebenfalls zu klein für endgültige Aussagen. Deshalb soll in der Nachfolgestudie ODYSSEY OUTCOMES der kardiovaskuläre Nutzen von Alirocumab bei 18 000 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren weiter verfolgt werden.

Alirocumab (Praluent®) wurde am 24.07.15 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Zulassung empfohlen.

Quelle

Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489–99.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Therapiehinweise

Herzinsuffizienz plus Vorhofflimmern

Keine Prognoseverbesserung durch Betablocker

Betablocker gehören zur Standardtherapie herzinsuffizienter Patienten. Doch nicht alle Patienten profitieren: Betablocker können bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlichem Vorhofflimmern – anders als bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne diese Komorbidität – die Gesamtmortalitätsrate nicht vermindern. Das ist das Ergebnis einer retrospektiven Metaanalyse mit individualisierten Patientendaten aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien.

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

In der Behandlung von symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten empfehlen internationale Leitlinien den Einsatz von Betablockern. Klinische Studien belegen eine Reduktion von Morbidität und Mortalität.

Es fehlen prospektive Studien für die Subgruppe der der Patienten mit Herzinsuffizienz und zusätzlichem Vorhofflimmern. Zur Lösung des Evidenzproblems führte die *Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group* nun eine Metaanalyse von individualisierten Patientendaten aus Subgruppen kontrollierter klinischer Studien durch.

Methodik

Einbezogen in die Auswertung wurden die individuellen Patientendaten aus zehn randomisierten kontrollierten Studien mit mindestens 300 Herzinsuffizienz-Patienten, in denen die Effektivität einer Behandlung mit Betablockern gegen Placebo anhand des primären kombinierten Endpunkts Gesamtmortalität über einen Mindestzeitraum von sechs Monaten untersucht wurde. Der Sinus-Rhythmus oder das Vorhofflimmern sollte zu Studienbeginn echokardiographisch dokumentiert worden sein. Zusätzlich mussten alle Studien ein niedriges Bias-Risiko, ermittelt anhand des Cochrane Collaborations Risk of Bias Tool, aufweisen.

Ergebnisse

Die Daten von 18 254 Herzinsuffizienz-Patienten wurden analysiert. 76% von ihnen hatten einen Sinusrhythmus, 17% ein Vorhofflimmern. Die Rohdatenauswertung über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 1,5 Jahren ergab eine Mortalitätsrate von 16% für herzinsuffiziente Patienten mit Sinusrhythmus und von 21% für herzinsuffiziente

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Patienten mit Vorhofflimmern. Die Betablocker-Behandlung führte bei Patienten mit *normalem* Herzrhythmus erwartungsgemäß zu einer signifikanten Reduktion der *Mortalität aus jedwedem Grund* (Hazard-Ratio [HR] 0,73; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67–0,80; $p<0{,}001$), nicht aber bei Patienten mit Herzinsuffizienz und *zusätzlichem Vorhofflimmern* (HR 0,97; 95%-KI 0,83–1,14; $p=0{,}73$). Das Versagen der Betablocker-Therapie bei diesen komorbiden Patienten war bei allen Formen des Vorhofflimmerns nachweisbar und unabhängig von Alter, Geschlecht, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Schweregrad der Herzinsuffizienz und Basismedikation.

Diskussion

Eine Metaanalyse mit individualisierten Daten von Herzinsuffizienz-Patienten ergab eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit unter einer Betablocker-Therapie im Vergleich zu Placebo für Patienten mit einem Sinusrhythmus, nicht aber für Patienten mit bei Studienbeginn festgestelltem Vorhofflimmern. Dabei war es unerheblich, welcher Subtyp dieser Herzrhythmusstörung vorlag oder welche Basisbehandlung durchgeführt wurde. Anderseits war die Mortalität unter Betablockern im Vergleich zu Placebo bei diesen Patienten auch nicht erhöht. Diese Beobachtung ist relevant vor allem für solche Herzinsuffizienz-Patienten, die Betablocker aufgrund anderer zusätzlicher Erkrankungen wie einem Myokardinfarkt erhalten.
Zukünftige Leitlinien werden diese retrospektive Metaanalyse berücksichtigen müssen.

Quelle

Kotecha D, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235–43.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Kommentar

Warum haben Betarezeptoren-Blocker bei Patienten mit Vorhofflimmern und systolischer Kammerfunktionsstörung (Herzinsuffizienz) keinen günstigen Einfluss auf die Prognose?
In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Patienten im Sinusrhythmus von einer Therapie mit Betarezeptoren-Blockern profitieren.
Warum trifft dies nicht auf Patienten mit Vorhofflimmern zu?
Die Antwort kann nur hypothetisch sein.
Der günstige Effekt der Betarezeptoren-Blocker ist von der koordinierten Aktion zwischen Vorhof und Kammer abhängig. Fehlt diese koordinierte Aktion, kommt die günstige Wirkung von Betarezeptoren-Blockern auf die Prognose nicht zum Tragen.
Plausibel ist, dass gerade bei Patienten mit Vorhofflimmern die Herzfrequenz unter Belastung stärker steigt als bei Patienten im Sinusrhythmus – bei gleichem Ausmaß der Betablockade.
Dies könnte sich ungünstig bei Patienten mit Vorhofflimmern auswirken.

Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

Roflumilast senkt Exazerbationsfrequenz bei Risikopatienten

Der Phosphodiesterase-4-Hemmer Roflumilast reduzierte in früheren Studien die Exazerbationsrate bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) unter einer Therapie mit langwirksamen Beta$_2$-Agonisten. Nun konnte die Wirksamkeit von Roflumilast auch bei Hochrisiko-Patienten unter einer Kombinationstherapie aus inhalativen Glucocorticoiden und langwirksamen Beta$_2$-Agonisten gezeigt werden. Roflumilast senkte bei diesen Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis signifikant die Exazerbationsfrequenz und verbesserte die Lungenfunktion.

Die schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) geht mit periodisch auftretenden Exazerbationen einher, die eine aggressive Therapie und häufig eine Krankenhauseinweisung erfordern. Diese Exazerbationen verschlechtern den Gesundheitszustand, beschleunigen die Abnahme der Lungenfunktion und erhöhen die Sterblichkeit der betroffenen Patienten. Um Exazerbationen zu verhindern, werden derzeit zwei alternative Therapieansätze empfohlen: ein inhalativer, langwirksamer Muscarinantagonist allein oder eine fixe Kombination, bestehend aus einem inhalativen Glucocorticoid und einem langwirksamen Beta$_2$-Agonisten. Zusätzlich können beide Behandlungsansätze auch kombiniert werden. Diese Therapien können die Exazerbationen zwar deutlich reduzieren, aber nicht vollständig eliminieren. Dies gilt insbesondere für solche Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern.
Zu weiteren medikamentösen Therapieansätzen, die getestet wurden, um Exazerbationen bei COPD zu verhindern, gehören langwirksame Makrolide, HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine), Theophyllin und Acetylcystein. Allerdings konnte keine dieser Optionen unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen überzeugen.
Roflumilast (Daxas®), ein oraler Phosphodiesterase-4-Hemmer mit antientzündlicher Wirkung, kann bei Patienten mit COPD die Lungenfunktion verbessern und Exazerbationen reduzieren. Ob die Substanz auch bei Patienten effektiv ist, die eine fixe Kombination aus inhalativem Glucocorticoid und langwirksamem Beta$_2$-Agonisten anwenden, war bislang nicht bekannt. Postuliert wurde nun, dass Roflumilast bei Patienten mit schwerer COPD mit Risiko für Exazerbationen selbst unter einer Kombinationstherapie mit inhalativen Glucocorticoiden und langwirksamen Beta$_2$-Agonisten die Exazerbationsfrequenz senken kann.

Studiendesign

Um dieses Postulat zu überprüfen – sowie zum besseren Verständnis der unerwünschten Wirkungen und dem Erstellen eines Nutzen-Risiko-Profils

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in dieser speziellen Patientengruppe – wurde die REACT(Roflumilast and exacerbations in patients receiving appropriate combination therapy)-Studie initiiert. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III/IV-Studie wurde zwischen April 2011 und Mai 2014 mit 1945 Patienten durchgeführt, die unter schwerer COPD litten. Die Probanden wurden von 203 Zentren (ambulante Kliniken, Krankenhäuser, Praxen von Pneumologen und Hausärzten) in 21 Ländern rekrutiert. Die Studienteilnehmer waren 40 Jahre und älter, hatten eine Rauchervorgeschichte von mindestens 20 Packungsjahren (Anzahl pro Tag gerauchter Zigarettenpackungen × Anzahl Raucherjahre), die Diagnose einer COPD mit schwerer Atemnot, Symptome einer chronischen Bronchitis sowie mindestens zwei Exazerbationen im vorangegangenen Jahr. Die Probanden wurden randomisiert in zwei Studiengruppen aufgeteilt:

- Roflumilast 500 µg oral einmal täglich; 973 Patienten
- Placebo; 972 Patienten

Die Studienmedikationen (Verum bzw. Placebo) wurden einmal täglich oral in Kombination mit einem fixen inhalativen Glucocorticoid und einem langwirksamen Beta$_2$-Agonisten verabreicht. Eine Basisbehandlung mit Tiotropium war erlaubt.

Primäres Studienergebnis war die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen pro Patient und Jahr, ermittelt mit einer Intention-to-treat-Analyse.

Studienergebnis

Von den insgesamt 1945 Patienten konnten schließlich 969 Patienten der Verum-Gruppe und 966 Patienten der Placebo-Gruppe in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen werden.

In dieser lag die Häufigkeit für moderate bis schwere Exazerbationen nach Poisson-Regressionsanalyse im Roflumilast-Arm um 13,2% niedriger als in der Placebo-Gruppe (Roflumilast 0,805% versus Placebo 0,927%; Rate-Ratio [RR] 0,868; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,753–1,002; p=0,0529). Ein vergleichbarer Wert wurde auch mit einer vordefinierten Sensitivitätsanalyse anhand negativer binominaler Regression erzielt. Hier bedingte Roflumilast eine Verringerung der Exazerbationsfrequenz um 14,2% gegenüber Placebo (Roflumilast 0,823% versus Placebo 0,959%; RR 0,858; 95%-KI 0,740–0,995; p=0,0424).

Über Nebenwirkungen berichteten 648 (67%) von 968 Patienten mit Roflumilast und 572 (59%) von 967 Patienten mit Placebo. Schwere Nebenwirkungen traten bei 249 Probanden (26%) in der Roflumilast- und bei 285 (30%) in der Placebo-Gruppe auf. Zu den häufigsten unerwünschten Effekten gehörten COPD-Exazerbationen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Übelkeit sowie Pneumonien. Mehr Probanden im Roflumilast- als im Placebo-Arm brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab: 104 (11%) versus 52 (5%).

Ein sekundärer Endpunkt der Studie war die Sterblichkeit. In diesem Punkt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo gefunden. Während der doppelblinden Behandlungsperiode wurden in der Roflumilast-Gruppe 17 Todesfälle (1,8%) gegenüber 18 (1,9%) in der Placebo-Gruppe registriert. Auch die Häufigkeit größerer kardiovaskulärer Zwischenfälle unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Studienarmen.

Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass der PDE-4-Hemmer Roflumilast bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis, die trotz inhalativer Kombinationstherapie Exazerbationen hatten, das Auftreten mittlerer und schwerer Exazerbationen deutlich reduzieren sowie die Lungenfunktion verbessern konnte. Mit dem neuen Therapieansatz wurde erstmals in einem solchen Patientenkollektiv auch die Hospitalisierungsrate gesenkt. Außerdem war die Anzahl unerwünschter Wirkungen trotz zusätzlichem Arzneistoff und verglichen mit Studien mit geringerer Medikationsanzahl nicht erhöht. Die damit verbundenen Vorteile für Klinik und Kostenfinanzierung rechtfertigen die weitere Suche nach Risikofällen (mit bestehendem Risiko für Exazerbationen trotz Kombinationstherapie), die von einer Behandlung mit Roflumilast am meisten profitieren können.

Quelle

Martinez FJ, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2015;385:857–66.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Erhaltungstherapie versus Observanz nach Induktionstherapie

Nach Abschluss einer Induktionstherapie führte eine anschließende Erhaltungstherapie zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben als eine behandlungsfreie Phase. Da die Gesamtlebensqualität unter der Erhaltungstherapie nicht beeinträchtigt wurde, erachten die Autoren der niederländischen CAIRO3-Studie dieses Vorgehen als bevorzugte Behandlungsoption beim metastasierten kolorektalen Karzinom nach Abschluss einer Induktionstherapie. Das Gesamtüberleben konnte durch die Erhaltungstherapie allerdings nicht signifikant verlängert werden.

Nach Abschluss einer Induktionstherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms stellt sich die Frage nach dem weiteren Vorgehen. Gesucht sind wenig belastende therapeutische Konzepte, die bei geringen Nebenwirkungen und akzeptabler Therapiedauer die Prognose des Patienten verbessern. Ob eine niedrigdosierte Erhaltungstherapie dafür geeignet ist, untersuchte die niederländische CAIRO-Studie, die das Outcome einer kontinuierlichen Folgebehandlung mit Capecitabin und Bevacizumab mit den Ergebnissen einer Therapiepause verglich.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Studiendesign

Für die unverblindete randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie wurden an 64 niederländischen Krankenhäusern 558 erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom rekrutiert, die nach einer Erstlinientherapie mit CAPOX-B (sechs dreiwöchige Zyklen mit Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab) nicht progredient waren. Die Patienten wurden 1:1 zu einer Erhaltungstherapie (Erhaltungsgruppe mit 625 mg/m² Capecitabin oral zweimal täglich kontinuierlich plus 7,5 mg/kg Bevacizumab alle drei Wochen i. v.) randomisiert zugeteilt oder nicht behandelt (Beobachtungsgruppe). Alle neun Wochen wurde der Krankheitszustand mittels CT-Bildgebung überprüft. Beim ersten Progress (PFS1) erhielten die Patienten beider Gruppen wieder ein Induktionsregime mit CAPOX-B bis zum zweiten Progress (PFS2). Bestand eine Kontraindikation für die erneute Gabe von CAPOX-B, konnte ein anderes Regime gewählt werden. Der primäre Studienendpunkt war das *progressionsfreie Überleben* vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum zweiten Progress (PFS2). Die Daten wurden mithilfe einer Intention-to-treat-Analyse ermittelt.

Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter der Erhaltungstherapie

279 Probanden erhielten eine Erhaltungstherapie, weitere 279 wurden lediglich beobachtet. Das mediane Follow-up lag bei 48 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben bis zum zweiten Progress (PFS2) war unter der Erhaltungstherapie mit 11,7 versus 8,5 Monaten unter einer Beobachtungstherapie signifikant verlängert (Hazard-Ratio [HR] 0,67; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,56–0,81; $p < 0{,}0001$). Das heißt, die Patienten konnten durch die Erhaltungstherapie signifikant länger stabilisiert werden. Der Unterschied blieb unter jedem Behandlungsregime, das nach dem ersten Progress gewählt wurde, signifikant.

Das progressionsfreie Überleben bis zum ersten Tumorprogress (PFS1) betrug 8,5 Monate unter der Erhaltungstherapie und 4,1 Monate in der Beobachtungsgruppe (HR 0,43; 95%-KI 0,36–0,52; $p < 0{,}0001$) und konnte somit um mehr als vier Monate verlängert werden. Nicht signifikant verlängert war nach einer Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten das mediane Gesamtüberleben mit 21,6 versus 18,1 Monaten (HR = 0,89; 95%-KI 0,73–1,07; $p = 0{,}22$). Die Lebensqualität (QLQ-C30) blieb über den gesamten Studienzeitraum erhalten und war in beiden Studienarmen vergleichbar. Unter der Erhaltungstherapie trat allerdings bei 23% der Patienten ein Hand-Fuß-Syndrom von Grad 3 auf.

Fazit

Beim metastasierten kolorektalen Karzinom führte eine aktive Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Induktionstherapie zu einem längeren progressionsfreien Überleben als eine Therapiepause; ein verlängertes Gesamtüberleben wurde allerdings nicht gezeigt. Das Fehlen eines eindeutigen Überlebensvorteils ermöglicht somit auch eine individualisierte Therapieentscheidung, in der auch der Wunsch des Patienten nach einer Behandlungspause stärker berücksichtigt werden kann.

Literatur

Simkens LHJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch colorectal cancer group. Lancet 2015;385:1843–52.

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Mantelzelllymphom

Bortezomib-haltiges Regime bei nicht-transplantationsfähigen Patienten

Patienten mit einem neu diagnostiziertem Mantelzelllymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, werden üblicherweise mit dem sogenannten Standard-Regime R-CHOP behandelt. Der Austausch von Vincristin durch Bortezomib im Standardregime führte in einer Phase-III-Studie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und zu erhöhten Ansprechraten. Allerdings traten vermehrt hämatotoxische Nebenwirkungen auf.

Das Mantelzelllymphom wird den nicht heilbaren, aggressiven Lymphomen mit schlechter Prognose zugerechnet. Das mediane Überleben liegt zwischen vier und fünf Jahren. Die Erkrankung ist vergleichsweise selten und macht rund 5 bis 6% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. In Deutschland rechnet man mit rund 2000 Neuerkrankungen pro Jahr [2]. Für bislang unbehandelte Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, gilt eine Chemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) als Standardregime. Mit diesem Vorgehen werden Responseraten von bis zu 48% erzielt, das progressionsfreie Überleben liegt jedoch lediglich bei median 16,6 Monaten. Daher sind weitere Therapieoptionen erforderlich. Ein neuer Ansatz ist die Gabe des Proteasominhibitors Bortezomib (Velcade®). In einer Phase-III-Studie wurde untersucht, ob der Austausch von Vincristin durch Bortezomib im Rahmen eines modifizierten R-CHOP-Regimes (VR-CAP) zu einem besseren Outcome therapienaiver Patienten führt.

Die LYM-3002-Studie

An der internationalen, multizentrischen, randomisierten, prospektiven Open-Label-Phase-III-Studie nahmen zwischen Mai 2008 und Dezember 2011 487 Patienten aus 128 Institutionen und 28 Ländern (medianes Alter 66 Jahre) teil, bei denen erstmals ein Mantelzelllymphom im Stadium II, III oder IV diagnostiziert worden war und die nicht für eine Stammzelltransplan-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tation geeignet waren (hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand). Sie wurden 1:1 in zwei Gruppen randomisiert und erhielten eines der folgenden Therapieregime:

- 244 Probanden der R-CHOP-Gruppe (Vergleichs-Gruppe) erhielten über sechs bis acht Zyklen hinweg alle drei Wochen Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 1, Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. an Tag 1, Doxorubicin 50 mg/m² i.v. an Tag 1, Vincristin 1,4 mg/m² (maximal 2 mg) i.v. an Tag 1, Prednison 100 mg/m² p.o. an den Tagen 1 bis 5.
- 243 Patienten der VR-CAP-Gruppe (Interventions-Gruppe) erhielten über sechs bis acht Zyklen hinweg alle drei Wochen dieselbe Chemotherapie ohne Vincristin, dafür zusätzlich 1,3 mg/m² Bortezomib i.v. an den Tagen 1, 4, 8 und 11, das als erstes – also vor den anderen Substanzen – appliziert wurde.

Der primäre Studienendpunkt war das *progressionsfreie Überleben*. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Response- und die Gesamtüberlebensrate. Ferner wurden unerwünschte Wirkungen festgehalten. Therapieansprechen und Krankheitsprogress wurden gemessen anhand regelmäßiger CT-Untersuchungen und immunohistochemischer Expressionsbestimmung von Ki-67, einem zellulären Wachstumsmarker.

Studienergebnisse

Nach einem medianen Follow-up von 40 Monaten lag der Einschätzung eines unabhängigen radiologischen Komites zufolge das *mediane progressionsfreie Überleben* in der R-CHOP-Gruppe bei 14,4 Monaten, in der VR-CAP-Gruppe bei 24,7 Monaten, was einer relativen Verbesserung von 59% entspricht (Hazard-Ratio [HR] 0,63; $p < 0{,}001$). Diese Verlängerung des progressionsfreien Überlebens war weitgehend in allen Subgruppen zu verzeichnen. Nach Einschätzung der Studienprüfer lag das mediane progressionsfreie Überleben in der R-CHOP-Gruppe bei 16,1 Monaten vs. 30,7 Monaten in der VR-CAP-Gruppe, was einer Verbesserung um 96% (HR 0,51; $p < 0{,}001$) entspricht.

Auch bei den sekundären Endpunkten waren die Ergebnisse der Probanden in der VR-CAP-Gruppe besser. So lag die komplette Responserate unter dem VR-CAP-Regime bei 53% vs. 42% unter dem R-CHOP-Regime. Die mediane Dauer der kompletten Response lag in der VR-CAP-Gruppe bei 42,1 Monaten vs. 18 Monaten unter R-CHOP. Das mediane behandlungsfreie Intervall betrug in der VR-CAP-Gruppe 40,6 Monate im Vergleich zu 20,5 Monaten in der R-CHOP-Gruppe. Zudem war die 4-Jahres-Gesamtüberlebensrate unter der VR-CAP-Therapie erhöht, mit 64% vs. 54% in der R-CHOP-Gruppe.

Sicherheit

In der VR-CAP-Gruppe traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) auf als in der R-CHOP-Gruppe (93% vs. 85%), wobei hämatotoxische Effekte im Vordergrund standen. Diese zeigten sich vor allem im Auftreten schwerer Thrombozytopenien (Grad ≥3), die bei 6% unter dem R-CHOP-Regime und bei 57% unter dem VR-CAP-Regime auftraten. Die Raten klinisch signifikanter Blutungen waren vergleichbar in beiden Studiengruppen (Blutungsraten Grad ≥3 unter R-CHOP 1,3%, unter VR-CAP 1,6%). Unterschiede zeigten sich jedoch auch in der Häufigkeit schwerer Neutropenien (67% unter R-CHOP vs. 85% unter VR-CAP), schwerer Leukopenien (29% vs. 44%) und schwerer Lymphozytopenien (9% vs. 28%). Ebenfalls vermehrt traten Infektionen oder Parasitenbefall auf (14% vs. 21%). Die Raten peripherer Neuropathien waren unter VR-CAP ebenfalls leicht erhöht. Diese waren aber in beiden Therapieregime bei 75% bis 81% der Patienten reversibel.

EMA-Zulassungserweiterung

Aufgrund dieser Studienergebnisse erfolgte im Februar 2015 durch die EMA eine Zulassungserweiterung für Bortezomib. Es soll nun auch bei zuvor unbehandelten Erwachsenen, die keine Blutstammzelltransplantation erhalten können, zur Behandlung des Mantelzelllymphoms in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison eingesetzt werden können [1].

Fazit

Das Bortezomib-haltige VR-CAP-Protokoll führte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Mantelzelllymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kamen, zu eindeutig besseren Behandlungsergebnissen als das Standard-Regime R-CHOP. Diese Vorteile wurden allerdings mit einer erhöhten Rate hämatotoxischer Nebenwirkungen erkauft. Die Studienautoren vermuten, dass unerwünschte Wirkungen unter dem VR-CAP-Regime verringert werden können, wenn Bortezomib subkutan – und nicht wie im Studienprotokoll vorgeschrieben intravenös – appliziert wird.

Quellen

Robak T, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015;372:944–53.

Literatur

1. EMA-Zulassungsinformation. Online auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000539/WC500184919.pdf (Zugriff am 20.07.2015).
2. Kompetenznetz Maligne Lymphome. Online auf www.lymphome.de (Zugriff am 12.05.2015).

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
http://www.arzneimitteltherapie.de
Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Polycythaemia vera

JAK-2-Inhibition mit Ruxolitinib ist ein wirksames Therapiekonzept

Die bisherige Standardtherapie bei Polycythaemia vera ist die Behandlung mit Hydroxycarbamid. Doch diese Therapie ist mit Einschränkungen verbunden. Für Patienten mit einer Intoleranz oder Resistenz gegenüber dieser Substanz steht jetzt der JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib zur Verfügung. In der RESPONSE-Studie erwies sich der Wirkstoff bei Hydroxycarbamid-resistenten und -intoleranten Patienten der bestmöglichen Therapie hinsichtlich der Kontrolle des Hämatokritwerts und der Reduktion des Milzvolumens überlegen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen eines von der Firma Novartis veranstalteten Pressegesprächs im April 2015 vorgestellt.

Die Polycythaemia vera zählt neben der primären Myelofibrose und der essenziellen Thrombozythämie zu den Philadelphia-Chromosom-negativen (BCR-ABL$^-$) myeloproliferativen Neoplasien. Die genetische Mutation im Januskinase-2-Gen (JAK 2) führt zu einer Dysregulation des JAK-STAT-Signalwegs, der beim Zellwachstum und der Zelldifferenzierung eine wichtige Rolle spielt. Die mutationsbedingte Überaktivierung der Tyrosinkinase JAK 2 bewirkt eine unkontrollierte Proliferation myeloischer Stammzellen. Folge ist eine vermehrte Bildung von Erythrozyten mit konsekutivem Anstieg des Hämatokritwerts. Daraus resultiert eine gesteigerte Blutviskosität, die wiederum das Auftreten thromboembolischer Ereignisse begünstigt. Dazu gehören makrovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall ebenso wie mikrovaskuläre Symptome wie Erythromelalgie und Parästhesien. Dazu kommen allgemeine Symptome wie Fatigue, Pruritus, Nachtschweiß, Kachexie, Fieber und Splenomegalie.

Hydroxycarbamid ist die Standardtherapie

Die bisherige Standardtherapie der Polycythaemia vera umfasst die Senkung des Hämatokritwerts mit Aderlässen und die Zytoreduktion mit Hydroxycarbamid. Zusätzlich wird ASS in einer Dosierung von 100 mg empfohlen, um thromboembolische Ereignisse zu verhindern. Doch alle diese Therapiestrategien sind mit Problemen und Limitationen assoziiert. So zeigt Hydroxycarbamid bei einem Teil der Patienten keine ausreichende Wirkung und nicht wenige Patienten vertragen diese Substanz nicht. Auch eine Therapie mit Interferon alfa zeigt eine hohe Abbruchrate wegen Unverträglichkeit. Die Entdeckung der JAK-2-Mutation hat zu Studien mit einer neuen Therapieoption geführt, nämlich dem Tyrosinkinase-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®), der regulierend in den JAK-STAT-Signalweg eingreift. Diese Substanz wurde bisher zur Therapie der Myelofibrose eingesetzt und ist seit April 2015 auch zugelassen bei Polycythaemia-vera-Patienten mit einer Hydroxycarbamid-Resistenz oder -Intoleranz. Sie ermöglicht eine Kontrolle der gesteigerten Hämatopoese.

RESPONSE-Studie

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ruxolitinib wurde im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie untersucht (RESPONSE: Randomized, open label, multicenterphase III study of efficacy and safety in polycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK inhibitor INC424 tablets versus best available care) [1].
Eingeschlossen in diese Studie wurden 224 Patienten, die entweder eine Hydroxycarbamid-Resistenz oder -Intoleranz zeigten. Sie erhielten Ruxolitinib (2-mal 10 mg täglich oral) oder die beste verfügbare Therapie (BAT). Primärer Studienendpunkt war die Kontrolle des *Hämatokritwerts* <45% und die Reduktion des *Milzvolumens* um mindestens 35% nach 32 Wochen.

Studienergebnisse

Diesen kombinierten primären Endpunkt erreichten 20,9% in der Ruxolitinib-Gruppe und nur 0,9% in der BAT-Gruppe (Odds-Ratio [OR] 28,6; 95%-KI 4,5–1,206; $p<0,001$). Bezüglich Einzelkomponenten fand sich eine entsprechende Reduktion des Milzvolumens bei 38,2% unter Ruxolitinib vs. 0,9% unter BAT, bei der Hämatokrit-Kontrolle waren die Vergleichswerte 60% vs. 19,6%. Von den auf Ruxolitinib randomisierten Patienten erreichten 77% mindestens *eine* Komponente des primären Endpunkts. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Ansprechen bis zur 48. Woche bestehen blieb, lag bei 94%. Thromboembolische Ereignisse traten unter Ruxolitinib bei 0,9%, unter BAT dagegen bei 5,4% auf. Auch bezüglich der subjektiven Symptome fand sich eine deutliche Besserung unter Ruxolitinib.
Die Abbruchrate betrug in der BAT-Gruppe 96,4% im Vergleich zu 15,5% in der Ruxolitinib-Gruppe, wobei die häufigste Ursache in der BAT-Gruppe ein fehlendes Ansprechen war. In der Ruxolitinib-Gruppe traten etwas häufiger Anämien und Thrombozytopenien auf als unter der BAT (Schweregrad 3/4: 2% bzw. 5% vs. 0% bzw. 4%). Ein unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad 3/4 trat unter Ruxolitinib mit einer Rate von 28,8 pro 100 Patientenjahre auf; unter BAT mit 44,0.

Fazit

Die Polycythaemia vera ist eine myeloproliferative Erkrankung,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der eine Mutation im Januskinase-2(JAK-2)-Gen zugrunde liegt, was zu einer unkontrollierten Proliferation von Erythrozyten mit konsekutiver Hyperviskosität führt. Das Arzneimittel der Wahl ist Hydroxycarbamid, was jedoch nicht immer ausreichend wirkt und auch häufig wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss. Für solche Hydroxycarbamid-resistenten bzw. -intoleranten Patienten steht jetzt der JAK-2-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) zur Verfügung. Im Rahmen der RESPONSE-Studie zeigte diese neue Substanz im Vergleich mit der bestmöglichen Therapie eine stärkere Wirkung bezüglich Hämatokrit-Kontrolle, Reduktion der Milzgröße und Verbesserung der Symptomatik.

Quelle

Prof. Dr. Eva Lengenfelder, Mannheim, Prof. Dr. Martin Grießhammer, Minden, Prof. Konstanze Döhner, Ulm; Pressekonferenz „Jakavi® – die neue therapeutische Option bei Polycythaemia vera", Frankfurt a. M., 17. April 2015, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372:426–35.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Hypercholesterolämie

Alirocumab senkt LDL-Cholesterol in allen Zielgruppen deutlich

Patienten mit Hypercholesterolämie, die mit HMG-CoA-Reductasehemmern (Statinen) ihre Zielwerte für das LDL-Cholesterol nicht erreichen oder Statine nicht vertragen, und Menschen mit familiärer Hypercholesterolämie benötigen zusätzliche Therapieoptionen. Der PCSK9-Inhibitor Alirocumab hat in klinischen Studien die LDL-Cholesterolwerte aller drei Patientengruppen bei bisher guter Verträglichkeit deutlich gesenkt. Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse müssen noch abgewartet werden. Die Ergebnisse wurden auf einem Symposium von Sanofi Aventis im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGiM) in Mannheim im April 2015 vorgestellt.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg/Saar

Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 oder kurz PCSK9 wird physiologisch vor allem in der Leber synthetisiert und sezerniert, aber auch im Dünndarm. Es bewirkt, dass in der Leberzelle nicht nur das LDL-Cholesterol lysosomal abgebaut wird, sondern auch der gemeinsam mit dem LDL-Cholesterol internalisierte LDL-Rezeptor (**Abb. 1**). Damit kann der Rezeptor nicht an die Zelloberfläche zurückkehren, es wird weniger LDL-Cholesterol aus dem Blut aufgenommen und der LDL-Cholesterolspiegel steigt.

Genau hier setzen PCSK9-Inhibitoren an: Es sind Antikörper, die an PCSK9 binden, dessen Aktivität inhibieren und somit die Menge der LDL-Rezeptoren auf der Zellmembran erhöhen.

Bei familiärer Hypercholesterolämie: starker zusätzlicher Effekt über die Statin-Wirkung hinaus

Im Rahmen des ODYSSEY-Programms wird der PCSK9-Inhibitor Alirocumab in insgesamt 14 Phase-III-Studien mit 23 500 Patienten untersucht.

So waren in die ODYSSEY-HIGH-FH-Studie 107 Patienten mit familiärer Hypercholesterolämie eingeschlossen, die mit Statinen ± Ezetimib unzureichend vorbehandelt waren. Durch subkutane Injektion von 75 mg Alirocumab alle zwei Wochen (Dosis konnte verdoppelt werden) wurde der LDL-Cholesterolwert der 72 Patienten im Verum-Arm in 24 Wochen auf durchschnittlich 107 mg/dl (2,8 mmol/l) gesenkt; bei den 35 Patienten der Kontrollgruppe blieb der Wert mit 182 mg/dl (4,7 mmol/l) praktisch auf dem Ausgangsniveau [1]. In Woche 52 waren die Befunde ähnlich mit 113 mg/dl (2,9 mmol/l) unter Alirocumab und 188 mg/dl (4,9 mmol/l) im Kontrollarm.

Deutliche LDL-Senkung auch bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten …

An der Studie ODYSSEY COMBO II nahmen 720 Patienten teil, die entweder eine kardiovaskuläre Erkrankung oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Voraussetzung war, dass der jeweilige LDL-Zielwert nicht erreicht worden war (< 70 mg/dl [< 1,8 mmol/l] bzw. < 100 mg/dl [2,6 mmol/l]).

Auch sie waren bereits maximal mit Statinen vorbehandelt und wurden nun im Verhältnis 2 : 1 auf eine *Zusatztherapie* mit Alirocumab (hier 75 mg 2-wöchentlich) vs. Ezetimib (10 mg/Tag) randomisiert. Die Dosis von Alirocumab konnte bei Bedarf verdoppelt werden.

Alirocumab senkte hier den LDL-Cholesterolspiegel um 50,6 % (Woche 24), mit Ezetimib waren es 20,7 % ($p < 0{,}0001$). Damit erreichten die Patienten im Alirocumab-Arm nach sechs Monaten LDL-Werte von durchschnittlich 51,6 mg/dl (1,3 mmol/l) und nach zwölf Monaten 53,3 mg/dl (1,4 mmol/l), sie waren also mehrheitlich im LDL-Zielbereich [2].

… und bei Patienten mit Statin-Unverträglichkeit

314 Patienten mit Statin-assoziiertem Muskelschmerz nahmen an der dreiarmigen Studie ODYSSEY ALTERNATIVE teil. Sie erhielten entweder Alirocumab (75 oder 150 mg 2-wöchentlich) oder Ezetimib 10 mg/Tag oder Atorvastatin in der niedrigen Dosis von 20 mg/Tag.

In der Alirocumab-Gruppe wurden nach zwölf Wochen mittlere LDL-Cholesterolwerte von 97 mg/dl (2,5 mmol/l) und nach 24 Wochen 92 mg/dl (2,4 mmol/l) erreicht.

In der Ezetimib-Gruppe lagen die Werte nach 12 bzw. 24 Wochen im Mittel bei 156 bzw. 157 mg/dl (4,0 mmol/l). Muskelschmerzen als unerwünschte Wirkung gab in jeder der drei Thera-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

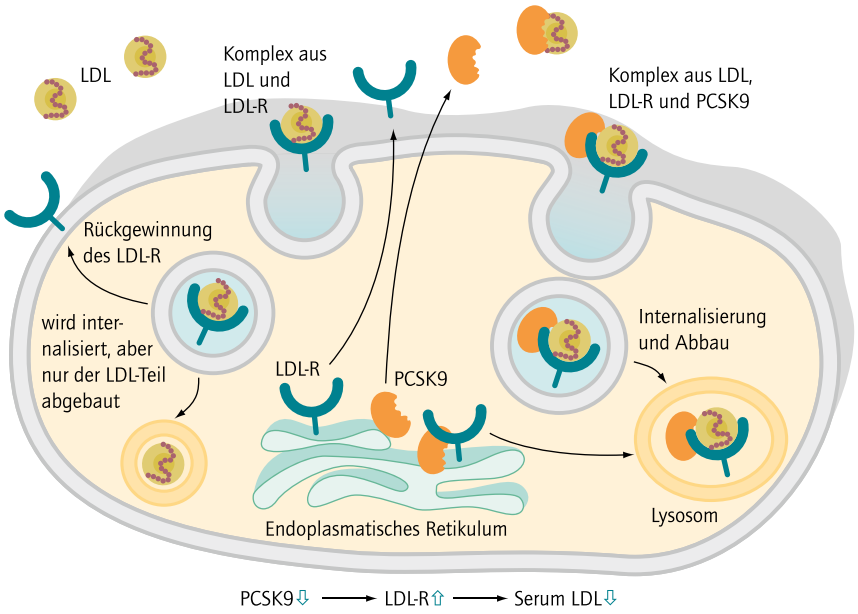

Abb. 1. PCSK9 reguliert das Recycling des LDL-Rezeptors (LDL-R) [mod. nach 4]

piegruppen etwa ein Viertel der Patienten an (24,6% vs. 23,4% vs. 27,0%) [3].

Sind „superniedrige" LDL-Cholesterolwerte sicher?

Unter einer Kombinationstherapie mit Alirocumab können teils LDL-Cholesterolwerte um 20 bis 30 mg/dl (0,5 bis 0,8 mmol/l) oder noch niedriger erreicht werden. Die Frage, ob dies für die Patienten gefährlich ist, lässt sich noch nicht abschließend beantworten, da Langzeitdaten noch fehlen. Die bisherigen Daten aus dem ODYSSEY-Programm und ähnlichen Studien zeigen aber bei Werten bis hinunter zu 15 mg/dl (0,4 mmol/l) keine Sicherheitssignale [4].

Hinweise auf Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse

2341 Patienten mit familiärer Hypercholesterolämie oder mit hohem Herz-Kreislauf-Risiko waren in die ODYSSEY-LONG-TERM-Studie eingeschlossen. Zwei Drittel von ihnen bekamen eine Zusatztherapie mit Alirocumab und konnten ihre LDL-Werte um durchschnittlich 61,0% senken. Die übrigen erhielten Placebo und konnten praktisch keine Lipidsenkung verzeichnen.

Nach 18 Monaten war die Verträglichkeit in beiden Gruppen ähnlich, auch die eigens betrachteten neurokognitiven Ereignisse waren gleich verteilt. Prädefinierte kardiovaskuläre Ereignisse, die im Rahmen der Therapiesicherheit erfasst wurden, traten unter Alirocumab etwas seltener auf [4].

Die ausführlichen Studiendaten von ODYSSEY-LONG-TERM werden im Kurzbericht „Wirksamkeit und Sicherheit" in der Rubrik „Aus Forschung und Entwicklung" in diesem Heft diskutiert.

Belastbare Aussagen zu einer möglichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Alirocumab werden aber erst von der Studie ODYSSEY OUTCOMES erwartet, die voraussichtlich 2018 publiziert werden soll.

Quelle

Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Berlin; Prof. Dr. Jörg Heeren, Hamburg; Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg/Saar; Symposium „PCSK9-Inhibitoren zur Behandlung der Hypercholesterinämie", veranstaltet von Sanofi Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des 121. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Mannheim, 19. April 2015.

Literatur

1. Ginsberg HN, et al. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia AHA Nov. 2014.
2. Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated daily statin: results from the ODYSSEY COMBO II study. AHA Nov. 2014.
3. Moriarty PM, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: Efficacy and safety of the proprotein convertasen subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge Arm. AHA Nov. 2014.
4. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J of Med 2015;372:1489–99.

Simone Reisdorf, Erfurt

Kommentar

Diese Daten bestätigen erneut die exzellente Wirksamkeit der PCSK9-Hemmung zur Senkung der LDL-Konzentration. Bemerkenswert ist ein Detail der ODYSSEY-ALTERNATIVE-Studie: trotz der sehr sorgfältigen Definition und Auswahl der Patienten mit Statin-Unverträglichkeit konnten über 70% dieser Patienten mit der relativ hohen Dosierung von Atorvastatin 20 mg behandelt werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für ein sorgfältiges „Work-up" von Patienten mit Statin-assoziierten Muskelschmerzen (SAMS).

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg/Saar

Die *Arzneimitteltherapie* im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

http://www.drugbase.de

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Nicht zugelassene Arzneimittel

Zwischen Patientenwohl und Evidenz

Wissenschaftliche Untersucher möchten verallgemeinerbares Wissen generieren und führen deshalb im Rahmen von Studien Behandlungen hypothesengetrieben und protokollgemäß durch. Der medizinisch ausgerichtete Behandler möchte dagegen im Verlauf einer Behandlung die individuelle Therapie stets so optimieren, dass der Patient den größtmöglichen Nutzen hat. Dieses Dilemma zwischen individuellem Patientennutzen und dem Nachweis von Evidenz lässt sich letztlich nicht auflösen, so das Ergebnis der 43. MSD-Diskussion am 19. April 2015 in Heidelberg.

Als Goldstandard der klinischen Prüfung gilt die randomisierte doppelblinde klinische Studie. Im Spannungsfeld zwischen Forschung und ärztlicher Behandlung gibt es jedoch noch viele offene Fragen. Hierzu gehört beispielsweise die Frage, ob der Einsatz eines Placebos in der Kontrollgruppe erlaubt ist, wenn es in der klinischen Praxis eine etablierte Standardtherapie gibt. Muss eine Studie vorzeitig beendet werden, wenn in der Zwischenanalyse ein Studienarm überlegen ist? Muss der Wechsel in den überlegenen Studienarm erlaubt sein?

Crossover – Für und Wider

Dieser erlaubte Behandlungswechsel (Crossover) wird in onkologischen Studien zunehmend praktiziert. Er erfolgt dann protokollgemäß oder nach einer vordefinierten Zwischenanalyse beispielsweise nach Erreichen definierter Endpunkte oder bei Progression der Erkrankung. Dieses Vorgehen wird unterschiedlich beurteilt, und es bedarf einer sorgfältigen Abwägung, ob der Evidenzgewinn für die Wissenschaft oder der Individualnutzen für den einzelnen Patienten schwerer wiegt.

Für den erlaubten Behandlungswechsel spricht, dass die Studie ihre Rechtfertigung verliert, wenn sich im Verlauf ein Studienarm dem anderen als unterlegen erweist, damit die Patienten dieses Arms nicht benachteiligt werden. Argumente gegen den Behandlungswechsel beziehen sich vorwiegend auf den Wert der Daten, die Validität der Studie wird unter anderem durch Powerverlust eingeschränkt. Bei vorzeitigem Studienabbruch besteht ein erhöhtes Risiko von Fehleinschätzungen und bei einem Crossover sind Aussagen zum langfristigen Nutzen und zu Risiken einer Behandlung kaum noch möglich. Der Forscher hat eine Verpflichtung zu Risikominimierung und Schadensvermeidung, jedoch keine Verpflichtung zur Maximierung des Individualnutzens.

Respekt und Fürsorge im Vordergrund

Letztendlich wird aber auch beim Studienansatz mit wissenschaftlicher Orientierung nach ethischen Grundsätzen vorgegangen, den Respekt und Fürsorge gegenüber den Studienteilnehmern haben eine hohe Bedeutung. So wird der Crossover bei Überlegenheit eines Therapiearms bei Patienten mit lebensbedrohender Erkrankung immer häufiger. Und das Arzneimittelgesetz erlaubt im so genannten Härtefallprogramm den Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel bei Patienten, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden oder eine lebensbedrohlichen Erkrankung leiden und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können.

Das Dilemma zwischen individuellem Patientennutzen und Evidenzgewinn muss im gesamtgesellschaftlichen Rahmen betrachtet werden, und es bedarf eines Konsenses zwischen allen beteiligten gesellschaftlichen Gruppen, so die einhellige Meinung aller Teilnehmer der MSD-Diskussion.

Quelle

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz, Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Lange, Köln, Anita Waldmann, Rüsselsheim, Priv.-Doz. Dr. Dr. Eva Winkler, Heidelberg, Prof. Dr. med. Bernd Wörmann, Berlin, Dr. med. Kristian Löbner, Haar, 43. MSD-Diskussion, Heidelberg, 19. April 2015.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Psoriasis und Psoriasis-Arthritis

Neuer Phosphodiesterase-4-Inhibitor erhöht cAMP und senkt entzündliche Zytokine

Etwa ein Drittel aller Patienten mit Plaque-Psoriasis entwickelt im Krankheitsverlauf eine Psoriasis-Arthritis. Mit dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast steht nun für die Haut- und die Gelenkmanifestation dieser chronisch entzündlichen Erkrankung ein neuer Immunmodulator für die orale Applikation zur Verfügung, der Placebo hinsichtlich der Krankheitskontrolle signifikant überlegen ist.

Die Palette der Wirkstoffe zur Behandlung von Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis wurde Anfang 2015 um den Immunmodulator Apremilast (Otezla®) erweitert. In der Indikation „Plaque-Psoriasis“ ist Apremilast das erste neu zugelassene orale Systemtherapeutikum seit etwa 20 Jahren, in der Indikation „Psoriasis-Arthritis“ seit 15 Jahren. Konkret zugelassen ist der selektive Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor

- zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber anderen systemischen Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) vorliegt,

- und als Monotherapie oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine frühere DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die empfohlene Dosis beträgt für beide Indikationen 30 mg zweimal täglich im Abstand von etwa zwölf Stunden [3].

Selektive PDE4-Hemmung lässt cAMP steigen

Apremilast ist ein oral appliziertes „small molecule", das selektiv das Enzym Phosphodiesterase 4 (PDE4) hemmt. PDE4 ist eine für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) spezifische und in Entzündungszellen dominante Phosphodiesterase. Sie baut cAMP zu AMP ab, und ist auf diese Weise vor allem an der entzündlichen Aktivität von Immunzellen beteiligt. Bei PDE4-Hemmung durch den Immunmodulator Apremilast steigen die intrazellulären cAMP-Spiegel an. Die Expression entzündlicher Zytokine wie TNF-α, IL-23 oder auch IL-17 wird herunterreguliert.

PASI-75-Ansprechen bei einem Drittel unter Apremilast

Dass dieses Wirkprinzip funktioniert, zeigte Apremilast in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ESTEEM-1 und -2 sowie PALACE-1, -2 und -3, die multizentrisch, randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert mit ähnlichem Design durchgeführt wurden. Sie dokumentieren eine gegenüber Placebo signifikant überlegene Wirksamkeit auf die Symptome von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

Im ESTEEM-Studienprogramm [5, 6], an dem insgesamt 1250 Patienten mit Plaque-Psoriasis teilnahmen, kam es unter Apremilast zu einer signifikanten Verbesserung der entzündlichen Hauterscheinungen. Eine 75%-ige Besserung im Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75), definiert als primärer Endpunkt, erreichte unter der empfohlenen Dosis etwa ein Drittel der Patienten innerhalb von 16 Wochen gegenüber knapp 6% unter Placebo (ESTEEM 1: 33,1% vs. 5,3%; ESTEEM 2: 28,8% vs. 5,8%; jeweils $p < 0{,}0001$). Ein PASI-50-Ansprechen wurde bei nahezu doppelt so vielen Patienten beobachtet (ESTEEM 1: 58,7% vs. 17%; ESTEEM 2: 55,5% vs. 19,7%; jeweils $p < 0{,}0001$).

Überlegener Effekt auch bei PsA

Im PALACE-Studienprogramm mit etwa 1500 Patienten mit PsA, die zweimal täglich 20 mg, 30 mg oder Placebo erhielten, zeigte sich nach 16 Wochen eine konsistente Wirkung von Apremilast: Es kam zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome. Die Bewertung der Symptomatik erfolgte anhand des modifizierten ACR-20-Ansprechens, sprich einer 20%igen Verbesserung der Krankheitsaktivität im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen an den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR).

In der zulassungsrelevanten 30-mg-Kohorte erreichten knapp 40% der Patienten ein ACR-20-Ansprechen, unter Placebo waren es etwas weniger als 20% (PALACE 1: 38,1% vs. 19% $p \leq 0{,}0001$, PALACE 2: 32,1% vs. 18,9%; $p < 0{,}05$); PALACE 3: 40,7% vs. 18,3%; $p \leq 0{,}0001$). Die Ansprechrate blieb über 52 Wochen konstant bzw. stieg im Zeitverlauf.

Auch die Anzahl der geschwollenen Gelenke ging zurück, nach 16 Wochen um etwa 40%, nach 104 Wochen um 86,5%. Ähnlich waren die Daten für den Rückgang druckschmerzhafter Gelenke. Damit einhergehend verbesserte sich auch der Funktionszustand der Patienten [1, 2, 4]. Der gute Effekt von Apremilast bei PsA ist besonders relevant, da bei PsA Biologika von deutlich geringerer Bedeutung sind als bei der rheumatoiden Arthritis.

Keine routinemäßigen Laborkontrollen

Das Sicherheitsprofil von Apremilast ist günstig. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö und Kopfschmerzen. In den Zulassungsstudien traten sie im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen auf und bildeten sich innerhalb von vier Wochen wieder zurück. Die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose sowie eine Häufung schwerer Infektionen oder maligner Neuerkrankungen waren im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch die Laborparameter veränderten sich nicht relevant. Ein routinemäßiges Labor-Monitoring oder ein Tuberkulose-Screening unter Apremilast ist nicht erforderlich.

Fazit

Die PDE4-Hemmung mit Apremilast ist ein neues, effektives und gut verträgliches Wirkprinzip für die Therapie der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis. Die Zulassungsstudien dokumentieren für beide Indikationen eine signifikante Überlegenheit des Immunmodulators gegenüber Placebo. Das Sicherheitsprofil gilt als günstig, regelmäßiges Labor-Monitoring und Tuberkulose-Screening sind nicht erforderlich.

Quelle

Prof. Dr. Georg Schett, Erlangen; Fachpressegespräch „Otezla® (Apremilast) bei Psoriasis-Arthritis: neu zugelassener oraler PDE4-Hemmer mit überzeugender Wirksamkeit und Sicherheit", München, 16. März 2015, veranstaltet von Celgene GmbH.

Literatur

1. Chimenti S, et al. Annual Meeting of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2014, Amsterdam October 8–12 [Poster P1679].
2. Cutolo M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvement in tender and swollen joint counts in patients with psoriatic arthritis: results from three phase 3, randomized, controlled trials. Annual Meeting of the American College of Rheumatology 2013, San Diego, October 25–30 [Poster 317].
3. Fachinformation Otezla®, online auf: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003746/WC500182630.pdf
4. Kavanaugh A, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2015; Epub ahead of print.
5. Papp, et al. , AAD 2014. [Poster 8359].
6. Paul, et al. AAD 2014. [Poster 8412].

Dr. Beate Fessler, München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mittelschwere und schwere Psoriasis

Secukinumab – neuer Mechanismus und First-Line-Zulassung

Das umfassende Studienprogramm zu Secukinumab dokumentiert einen insgesamt starken, schnellen und anhaltenden Effekt der Substanz auf die Psoriasis-Symptome. Als erstes Biologikum wurde Secukinumab zur Erstlinientherapie der schweren und mittelschweren Psoriasis zugelassen. Im Rahmen der Cosentyx-Launch-Pressekonferenz von Novartis in Hamburg wurden die wichtigsten Daten zur Pathogenese der Psoriasis und zur neuen Therapieoption vorgestellt.

Zur Behandlung der mittelschweren und schweren Psoriasis steht seit Juni 2015 in Europa erstmals ein Biologikum als systemische First-Line-Therapieoption zur Verfügung: der gegen Interleukin 17 (IL-17) gerichtete monoklonale Antikörper Secukinumab (Cosentyx®). Der Wirkungsmechanismus von Secukinumab in der Therapie der Psoriasis ist neuartig.

Krankheitsbild Psoriasis

Die chronisch entzündliche Dermatose tritt in Deutschland bei rund 1,7 Millionen Menschen auf, bei rund 400 000 mit mittelschweren und schweren Symptomen. Demzufolge zählt Psoriasis zu den häufigsten chronischen Erkrankungen der Haut. Die Krankheit wird gemäß heutigem Verständnis multifaktoriell verursacht, beinhaltet eine genetische Komponente und kann durch verschiedene Umweltfaktoren (Infektionen, Arzneimittel, Alkoholmissbrauch, Stress, Wetter oder mechanische Belastung wie Kratzreaktionen) mitbeeinflusst werden.

Psoriasis äußert sich durch dicke und großflächige Hautläsionen und Hautschuppung mit begleitendem Juckreiz, Brennen und Schmerzen. Neben diesen Symptomen gilt Psoriasis als Risikofaktor für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen und rund 30 % der Betroffenen entwickeln eine Psoriasis-Arthritis. Zudem haben Psoriasis-Patienten eine um durchschnittlich 3 bis 4 Jahre verkürzte Lebenszeiterwartung bei verminderter Lebensqualität.

Bisher noch keine kausale Therapie

Zur Behandlung der Psoriasis steht bisher noch keine kausale Therapie zur Verfügung. Verschiedene topische und systemische Wirkstoffe sowie die UV-Therapie werden zur symptomatischen Therapie der Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) eingesetzt. Bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis werden meist Systemtherapeutika oder Biologika eingesetzt, die bestimmte Interleukine (IL) des Immunsystems beeinflussen, wie den Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) oder IL-12/23. Standards für die Psoriasis-Therapie sind in der 2011 letztmals aktualisierten AWMF-S3-Leitlinie [1] festgehalten.

Neuer Ansatz: IL-17A-Inhibition

Secukinumab hemmt als erster Antikörper selektiv IL-17A. Dieses Interleukin wird heute als wesentlicher Bestandteil der Psoriasis-typischen inflammatorischen Prozesse verstanden, da es Keratinozyten der Epidermis aktiviert und so zu deren übermäßiger Proliferation und gestörten Differenzierung beiträgt. Demzufolge erhoffen sich Experten mit Secukinumab eine effektivere und zielgerichtete Wirkung auf die Effektorzellen und das Krankheitsgeschehen.

Umfassendes Studienprogramm

Der Zulassung für Cosentyx vom Januar 2015 liegt ein umfangreiches Studienprogramm mit bislang annähernd 4000 eingeschlossenen Patienten zugrunde.

In den Zulassungsstudien ERASURE und FIXTURE [3] zeigte Secukinumab eine schnelle und anhaltende Wirkung. Als wichtigster Endpunkt der Studien wurde meist der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) bestimmt, ein Maß zur Bewertung der Psoriasis-Symptomstärke, mit 10 Punkten bei mittelschweren und schweren Symptomen und 100 Punkten bei Symptomfreiheit.

In der ERASURE-Studie erreichten unter 300 mg Secukinumab vs. Placebo in Woche zwölf der Behandlung 81,6 % vs. 4,5 % ein PASI-75-Ansprechen. Zudem war der Anteil an Patienten mit PASI-90- und PASI-100-Ansprechen in der Secukinumab-Gruppe signifikant erhöht (59,2 % vs. 1,2 % und 28,6 % vs. 0,8 %; **Abb. 1**).

Die Head-to-Head-Studie FIXTURE verglich Secukinumab nach zwölfwöchiger Placebo-Therapie mit dem TNF-α-Hemmer Etanercept (Enbrel®). Diese Studie resultierte in einem besseren und schnelleren Ansprechen: Nach zwölf Wochen Therapie erreichten 54 % der Patienten unter Secukinumab vs. 21 % der Patienten unter Etanercept einen PASI-90 und 24 % vs. 4 % sogar ein vollständiges Abheilen (PASI-100). Mit Secukinumab wurde zudem ein schnelleres Abklingen der Symptome erreicht (PASI-50 nach 3 Wochen vs. 7 Wochen; **Abb. 2**).

In einer an diese beiden Studien angeschlossene Extensions-Studie (A2302E1) wurden Patienten unter Secukinumab mit PASI-75-Ansprechen nach 52 Wochen aus ERASURE und FIXTURE für ein weiteres Jahr erfolgreich untersucht. Es zeigte sich, dass 7 von 10 Patienten (71 %) ein PASI-90 und 44 % der Patienten einen PASI-100 erreichten. 9 von 10 Patienten (88 %) wiederum konnten den erreichten PASI-75 aufrechterhalten.

In einer zweiten, noch nicht abgeschlossenen Head-to-Head-Studie (CLEAR) werden die Wirksamkeit von Secukinumab mit dem IL-12/23 Inhibitor Ustekinumab (Stelara®) verglichen. Diese Studie ist ebenfalls über 52 Wochen angesetzt. Erste Daten der Studi-

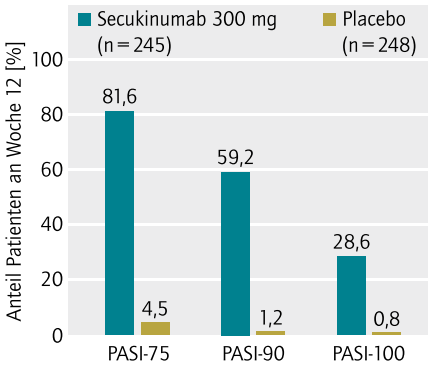

Abb. 1. Wirksamkeit von Secukinumab 300 mg im Vergleich zu Placebo gemessen an PASI-75, PASI-90 und PASI-100 nach zwölf Wochen. p < 0,0001 für alle Vergleiche von Secukinumab vs. Placebo. Modifiziert nach [3] und Novartis Pharma GmbH

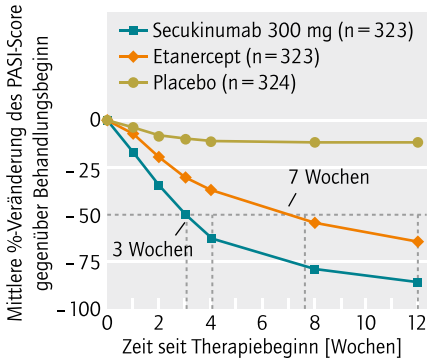

Abb. 2. Mittlere Abnahme der Psoriasis-Symptome unter Secukinumab, Etanercept und Placebo, gemessen am PASI-50-Ansprechen. Patienten unter Secukinumab erreichten bereits nach drei Wochen eine 50 %ige Besserung der Psoriasis-typischen Hautsymptome vs. sieben Wochen unter Etanercept. Modifiziert nach [3] und Novartis Pharma GmbH

en resultierten in einem überlegenen PASI-90 und PASI-100-Ansprechen für Secukinumab sowie einem signifikant schnelleren Wirkeintritt. Das Sicherheitsprofil war gut und mit dem von Ustekinumab vergleichbar.

Therapie mit Secukinumab

Secukinumab steht zur Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis in Form von zwei Selbstinjektoren (Fertigpen und Fertigspritze) à 150 mg zur Verfügung. Die initiale Dosierung beträgt für Erwachsene 300 mg einmal wöchentlich über vier Wochen gefolgt von einer einmonatlichen Erhaltungstherapie. Secukinumab ist derzeit nur für Erwachsene zugelassen [2]. Eine Zulassung in der Pädiatrie wird aber laut Experten in Zukunft angestrebt werden.

Psoriasis, als chronische Erkrankung, macht eine lebenslange Therapie und Langzeitmanagement erforderlich. Absetzstudien mit Secukinumab zufolge brachen die Psoriasis-Symptome nach Therapieabbruch wieder aus – allerdings verzögert und verlangsamt. Experten wagen die Hypothese, dass insbesondere bei frühzeitiger Behandlung der mittelschweren Psoriasis eine vollkommene Heilung und Absetzung der Therapie möglich sein könnte.

Als unerwünschte Wirkungen können bei rund 20 % der Patienten Infektionen (Nasopharyngitis, Candidiasis) und bei 3 bis 5 % der Patienten Kopf- und Gelenkschmerzen sowie Harnwegsinfekte auftreten. Das Sicherheitsprofil wird von Experten allerdings als gut eingestuft und ist nach derzeitigen Ergebnissen vergleichbar mit Etanercept oder Ustekinumab.

Fazit

Die vorliegenden Studienergebnisse zu Secukinumab zeigen insgesamt eine gute und anhaltende Wirksamkeit mit günstigem Sicherheitsprofil. So war Secukinumab signifikant wirksamer als Placebo, Etanercept oder Ustekinumab. Das Sicherheitsprofil war bei allen drei Biologika vergleichbar.

Unter Secukinumab wurde zudem erstmals ein weitaus höheres Ansprechen (PASI-90, PASI-100) als unter Standardtherapie erreicht. Solche Ergebnisse fordern das derzeit in der AWMF-S3-Leitlinie [1] festgesetzte Therapieziel eines PASI-75 heraus und können dadurch potenziell dem zunehmenden Therapieanspruch von Psoriasis-Patienten nach nahezu symptomfreier Haut zumindest teilweise nachkommen.

Quelle

Prof. Dr. Kristian Reich, Hamburg, Prof. Dr. Diamant Thaçi, Lübeck, Prof. Dr. Matthias Augustin, Hamburg Eppendorf; Launch-Pressekonferenz „Cosentyx® – Entdeckung einer neuen Wirksamkeit“, Hamburg, 27. Mai 2015, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. AWMF-S3-Leitlinien zur Therapie der Psoriasis vulgaris, online auf: http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-001.html, Stand: 23.02.2011.
2. Fachinformation Cosentyx® 300 mg, online auf: www.ema.europa.eu; Stand März 2015.
3. Langley RG, et al. Secukinumab in plaque psoriasis–results of two phase 3 trials. N Engl J Med 2014;371:326–38.

Dr. Danielle A. Stegmann, Stuttgart

Tuberöse Sklerose

Therapieoptionen mit mTOR-Inhibitoren

Die tuberöse Sklerose ist eine komplexe genetische Erkrankung, die bisher nicht heilbar ist. Auf dem von Novartis Oncology organisierten Symposium „mTOR-Inhibitoren bei tuberöser Sklerose“ stellten Experten im April 2015 mehrere Studien vor, in denen ein günstiger Effekt von mTOR-Inhibitoren auf die TSC-Symptomatik nachgewiesen worden war.

Die tuberöse Sklerose (TSC) tritt weltweit mit einer Inzidenz von 1 : 6000 Neugeborenen auf. In Deutschland sind etwa 8000 und weltweit ein bis zwei Millionen Menschen betroffen.

Die TSC betrifft bis auf das periphere Nervensystem fast alle Organe. Zusammen mit gutartigen Tumoren oder Fehlbildungen im Gehirn und an der Haut treten unter anderem renale Angiomyolipome (gutartige Tumoren der Niere mit hohem Lipidanteil) auf, die sich bei bis zu 75 % der erwachsenen TSC-Patienten als häufigste Nierenmanifestation im Verlauf der Erkrankung entwickeln.

Bei etwa 10 bis 15 % der Betroffenen entwickeln sich subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA). Diese gutartigen Neoplasien gehen von Astrozyten aus. Die Knoten befinden sich unter der Wandauskleidung der Hirnventrikel und können zu neurologischen Komplikationen durch Liquorzirkulationsstörungen führen. Etwa 80 bis 90 % der Betroffenen leiden an einer früh einsetzenden und kompliziert verlaufenden symptomatischen Epilepsie. Bei bis zu 40 % der Patienten wird auch durch eine Behandlung mit Antiepileptika keine Anfallsfreiheit erreicht.

Der mTOR-Signalweg und tuberöse Sklerose

Bei der Entstehung der TSC spielt der mTOR-Signalweg eine wichtige Rolle, in dessen Mittelpunkt das zur Familie der Phosphatidylinositolkinasen (PI3K) gehörende mTOR steht. mTOR ist ein zentraler Regulator für Tumorzellwachstum, -teilung und -stoffwechsel sowie die Angiogenese. Im Gehirn ist

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mTOR für die Hirnentwicklung, Myelinisierung und die synaptische Funktion von Bedeutung.

Im gesunden Organismus wird mTOR von einem Proteinkomplex aus den beiden Untereinheiten TSC1 und TSC2 inhibitorisch reguliert. Bei TSC-Patienten kann der TSC1-TSC2-Komplex aufgrund von heterozygoten Mutationen der codierenden Gene *TSC1* bzw. *TSC2* nicht mehr regulatorisch auf den mTOR-Signalweg einwirken. In etwa 30 % der Fälle werden diese Mutationen autosomal dominant von den Eltern vererbt, während die Mutationen bei rund 70 % der Fälle spontan in der Embryonalentwicklung auftreten. Der Funktionsverlust des TSC1-TSC2-Komplexes führt zu einer dauerhaften und übermäßigen Aktivierung des mTOR-Signalwegs.

Dies kann zu Entwicklungsstörungen und geistiger Behinderung führen. Doch auch TSC-Patienten mit normaler Intelligenz weisen häufig spezifische Lernbehinderungen und neuropsychologische Ausfälle auf, mit Problemen im Bereich von Langzeit- und Arbeitsgedächtnis. Anteile dieser kognitiven Symptomatik konnten in Mäusen mit einer heterozygoten Mutation im *Tsc2*-Gen ($Tsc2^{+/-}$Mäuse) nachgestellt werden. So fanden sich bei $Tsc2^{+/-}$Mäusen kognitive Defizite, die auf eine hippocampale Dysfunktion hinweisen: Schwächen im räumlichen Lernen, bei der Kontextdiskriminierung und ein spezifisches Fehlermuster in einem Arbeitsgedächtnistest. Weiter konnte gezeigt werden, dass eine spezifische biochemische Veränderung (verstärkte TSC-mTOR-Signaltransduktion) im Hippocampus von $Tsc2^{+/-}$Mäusen die Schwelle für die Induktion der Spätphase von synaptischer Langzeitpotenzierung (L-LTP = late-phase long-term potentiation) herabsetzte. LTP ist eine lang andauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung und damit Grundlage der synaptischen Plastizität – dem Umbau neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung.

mTOR-Inhibitoren – Wirksamkeit auf TSC-Symptome

Lange Zeit wurden Betroffene mit TSC ausschließlich symptomatisch behandelt. Dies änderte sich mit der Zulassung von mTOR-Inhibitoren. Rapamycin (Synonym: Sirolimus) war der erste klinisch verfügbare mTOR-Inhibitor. Obwohl weithin angenommen wurde, dass TSC-assoziierte kognitive Beeinträchtigungen durch eine gestörte Hirnentwicklung bedingt sind, konnte eine kurzfristige Behandlung erwachsener $Tsc2^{+/-}$Mäuse mit dem mTOR-Antagonisten Rapamycin Lernstörungen und Veränderungen im Bereich synaptischer Plastizität aufheben. Darüber hinaus zeigte sich, dass Rapamycin die Entwicklung gravierender neurologischer Symptome in einem anderen Mausmodell der tuberösen Sklerose (Mäuse mit einer homozygoten, inaktivierenden Mutation im *Tsc1*-Gen spezifisch in Neuronen des postnatalen Vorderhirns) weitgehend verhindert. Diese Befunde deuten darauf hin, dass ein Teil der mit der tuberösen Sklerose verbundene kognitive Symptomatik direkt durch eine verstärkte TSC-mTOR-Signaltransduktion im entwickelten Gehirn verursacht wird und der therapeutischen Beeinflussung mit mTOR-Antagonisten zugänglich ist.

Everolimus – Zulassungen für SEGA, Angiomyolipom und Epilepsie bei TSC

Mit Everolimus steht ein besser liquorgängiger und steuerbarer mTOR-Inhibitor als Rapamycin zur Verfügung. Everolimus ist ein Derivat von Rapamycin und besitzt denselben Wirkungsmechanismus: Durch Bildung eines Komplexes mit mTOR wird dieses inaktiviert.

In prospektiven Phase-I- und -II-Studien zeigte Everolimus bei etwa zwei Drittel der Patienten eine klinisch bedeutsame Volumenregression der SEGA und ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Anfallsbereitschaft. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Everolimus in Deutschland als Votubia® zugelassen. Die Zulassung gilt für die Behandlung von SEGA bei TSC-Patienten ab drei Jahren, für die eine chirurgische Behandlung nicht angemessen ist. Eine weltweite randomisierte, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie (EXIST-1) bestätigte hochsignifikant die antitumoralen Effekte der Substanz auf die SEGA [3].

Zusätzlich wurde Votubia® im Oktober 2012 von der EMA in Deutschland als erste medikamentöse Therapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit renalen Angiomyolipomen bei TSC zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf Basis der Ergebnisse der Phase-III-Studie EXIST-2 [1]. Es ist davon auszugehen, dass Everolimus auch die TSC-assoziierte Epilepsie günstig beeinflusst. Eine weitere Studie, NCT01070316, untersuchte Patienten mit TSC und einer therapierefraktären Epilepsie, die über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Everolimus behandelt wurden. Die Häufigkeit der Anfälle reduzierte sich bei 17 der 20 behandelten Patienten im Mittel um 73 % ($p < 0{,}001$). Alle unerwünschten Nebenwirkungen erwiesen sich als mild oder moderat [4].

Bei EXIST-3 [Hertzberg] handelt es sich um eine dreiarmige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie zur Bestimmung von Sicherheit und Verträglichkeit von Everolimus in zwei Dosierungsstärken als Begleittherapie bei Patienten mit partiellen Krampfanfällen im Rahmen einer refraktären Epilepsie im Zusammenhang mit TSC. Weltweit nahmen 245 Patienten aus 21 Ländern teil. Im März 2015 wurde die Patientenrekrutierung der EXIST-3-Studie abgeschlossen [2].

Quelle

Prof. Dr. med. Hans-Beatus Straub, Bernau, Dr. Dan Ehninger, Bonn, Dr. Christoph Hertzberg, Berlin, Susanne Bohlmann, Bernau; Symposium „mTOR-Inhibitoren bei TSC“, veranstaltet von Novartis Oncology im Rahmen der 9. Dreiländertagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie (DGfE) und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, Dresden, 23. April 2015.

Literatur

1 Bissler JJ, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; 381:817-24.

2 ClinicalTrials.gov online unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01713946

3 Franz DN, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013; 381:125-32.

4 Krueger DA, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. 2013;74:679-87.

Claudia Borchard-Tuch, Zusmarshausen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Atazanavir/Cobicistat** (Evotaz, Bristol-Myers Squibb) bei HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 7-8/2015)
- **Edoxaban** (Lixiana, Daiichi Sankyo Europe) für die Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien (siehe Notizen Nr. 6/2015)
- **Evolocumab** (Repatha, Amgen) bei Hypercholesterolämie, gemischter Dyslipidämie (siehe Notizen Nr. 7-8/2015)
- **Neunvalente HPV-Vakzine** (Gardasil 9, Sanofi Pasteur MSD) zur aktiven Immunisierung gegen HPV-Erkrankungen bei Jungen und Mädchen ab 9 Jahren (siehe Notizen Nr. 5/2015)
- **Nivolumab** (Nivolumab BMS, Bristol-Myers Squibb) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Plattenepithelkarzinom der Lunge (siehe Notizen Nr. 6/2015)
- **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom (siehe Notizen Nr. 7-8/2015)
- **Tasimelteon** (Hetlioz, Vanda Pharmaceuticals) bei Schlafstörungen aufgrund eines gestörten zirkadianen Rhythmus bei Blinden (siehe Notizen Nr. 6/2015)
- **Tolvaptan** (Jinarc, Otsuka) bei autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) (siehe Notizen Nr. 4/2015)

Zulassungsempfehlung für humanen **Alpha-1-Proteinase-Inhibitor** (Respreeza, CSL-Behring): Das aus menschlichem Blut gewonnene Alpha-1-Antitrypsin soll zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit nachgewiesenem Alpha-1-Proteinase-Inhibitormangel zugelassen werden, um die Entstehung eines Lungenemphysems zu verlangsamen.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungsempfehlung für **Asfotase alfa** (Strensiq, Alexion): Das als Orphan-Drug eingestufte Enzym soll für die Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten mit Hypophosphatasie, die bereits im Kindesalter begonnen hat, eingesetzt werden, um Knochenmanifestationen zu reduzieren. Ursache der sehr seltenen angeborenen Knochenstoffwechselstörung ist das Fehlen der alkalischen Phosphatase. Bislang gibt es für die Erkrankung keine Therapie.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungsempfehlung für **Panobinostat** (Farydak, Novartis): Das als Orphan-Drug eingestufte Panobinostat soll in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom zugelassen werden, wenn zuvor mindestens zwei Therapien einschließlich Bortezomib und einem Immunmodulator durchgeführt wurden. Panobinostat kann oral verabreicht werden und wäre der erste zugelassene Histondeacetylase-Inhibitor (HDAC).
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungsempfehlung für **Sebelipase alfa** (Kanuma, Synageva Biopharma): Das Enzym soll als Orphan-Drug für die Langzeit-Enzymersatztherapie bei Kindern und Erwachsenen mit Mangel an lysosomoler saurer Lipase (LAL-Mangel) zugelassen werden. Der Mangel an LAL ist eine erbliche, progressive, sehr seltene Stoffwechselerkrankung, bei der Patienten im Kindes- bis hin zum Erwachsenenalter an chronischer Lipid-Anreicherung leiden. Die schwerste Form wird auch Wolman-Krankheit genannt und verläuft in der Regel im ersten Lebensjahr tödlich. Bislang gibt es noch keine Therapie für diese Erkrankung.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungsempfehlung für **Sonidegib** (Odomzo, Novartis): Das antineoplastische Mittel soll für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom zugelassen werden, wenn keine kurative Operation oder Bestrahlung möglich ist. Sonidegib ist ein Hedgehog-Signalweg-Inhibitor, der als Kapsel zur oralen Einnahme zur Verfügung stehen soll.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungsempfehlung für **Alirocumab** (Praluent, Sanofi-Aventis): Alirocumab soll für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterolämie (heterozygot familiär und nichtfamiliär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät zugelassen werden in Kombination mit einem HMG-CoA-Reductasehemmer oder einem HMG-CoA-Reductasehemmer und anderen Lipidsenkern, wenn die maximale HMG-CoA-Reductasehemmer-Dosis nicht ausreicht, um den LDL-Zielwert zu erreichen. Auch eine Monotherapie oder Kombination ausschließlich mit anderen Lipidsenkern soll bei Patienten zugelassen werden, die HMG-CoA-Reductasehemmer nicht vertragen oder bei denen diese kontraindiziert sind.
Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper und blockiert das Enzym PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). PCSK9 reduziert die Zahl der LDL-Rezeptoren in der Leber und vermindert so die LDL-Cholesterol-Aufnahme aus dem Blut. Durch die Blockade wird die Aufnahme in die Leber gefördert und die LDL-Cholesterolkonzentration im Blut sinkt.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Ceftolozan/Tazobactam** (Zerbaxa, MSD): Die fixe Kombination des neuen Cephalospo-

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

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

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

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

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rins Ceftolozan mit dem bekannten Beta-Lactamase-Hemmer Tazobactam soll für die Behandlung von komplizierten intraabdominalen Infektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Eisencitratkomplex** (Fexeric, Keryx Biopharma): Der Phosphatbinder soll zur Kontrolle der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung eingesetzt werden. Die Phosphatbindung erfolgt durch einen Ligandenaustausch im Magen-Darm-Trakt. Die Phosphatkonzentration im Serum sinkt in der Folge durch eine verminderte Aufnahme mit der Nahrung.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Guanfacin** (Intuniv, Shire Pharmaceuticals): Das Arzneimittel soll für die Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zugelassen werden, für die Stimulanzien nicht angezeigt oder nicht wirksam sind. Die Therapie darf nur als Teil eines Gesamtprogramms angewendet werden, das psychologische, erzieherische und soziale Maßnahmen beinhaltet. Außerdem muss die Behandlung unter der Überwachung eines Spezialisten in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen erfolgen. Guanfacin ist ein selektiver Alpha$_{2a}$-Adrenozeptoragonist, der Signalwege im Gehirn aktivieren soll, die für die Kontrolle der Aufmerksamkeit und des Verhaltens verantwortlich sind.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Isavuconazol** (Cresemba, Basilea Medical): Das oral oder intravenös applizierbare Antimykotikum war bereits als Orphan-Drug designiert und wird nun zur Zulassung bei Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und Mucormykose, die mit Amphotericin B nicht behandelt werden können, empfohlen.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Malaria-Impfstoff RTS,S/AS01** (Mosquirix, GSK): Der weltweit erste Malaria-Impfstoff soll bei Kindern im Alter von 6 Wochen bis 17 Monaten angewendet werden in Gebieten in denen Malaria verursacht durch Plasmodium falciparum vorkommt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird eine Richtlinienempfehlung zur Anwendung des Impfstoffs im Rahmen von nationalen Impfprogrammen abgeben.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungsempfehlung für **Susoctocog alfa** (Obizur, Baxalta Innovations): Der bereits als Orphan-Drug designierte rekombinante porcine Faktor VIII soll für die Behandlung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten mit erworbener Hämophilie aufgrund von Antikörpern gegen Faktor VIII zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Keine Zulassungsempfehlung für **humane heterologe Leberzellen** (Heparesc, Cytonet GmbH): Vorgesehen war die Therapie für Kinder bis drei Jahre mit speziellen Störungen im Harnstoffwechsel. Nach Meinung des CHMP ist aber der Nutzen für eine Zulassung nicht ausreichend belegt.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, AbbVie) *empfohlen*: Der TNF-α-Inhibitor soll zukünftig bei aktiver mittelschwerer bis schwerer Acne inversa (Hidradenitis suppurativa) bei erwachsenen Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle systemische Therapien indiziert sein.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungserweiterung für **Insulin detemir** (Levemir, Noco Nordisk) *empfohlen*: Das lang wirkende Insulinanalogon soll künftig auch bei Kindern ab einem Alter von einem Jahr eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungserweiterung für **humanen Koagulationsfaktor VIII/von-Willebrand-Faktor** (Voncento, CSL-Behring) *empfohlen*: Der Blutgerinnungsfaktor soll künftig zur Prophylaxe von Blutungen aller Art bei Patienten mit von-Willebrand-Krankheit eingesetzt werden können, wenn Desmopressin unwirksam oder kontraindiziert ist.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungserweiterung für **Pertuzumab** (Perjeta, Roche) *empfohlen*: Der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper soll künftig in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie für die neoadjuvante Therapie von Erwachsenen mit Her2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 26.6.2015

Zulassungserweiterung für **Capsaicin** (Qutenza, Astellas) *empfohlen*: Die Anwendungsbeschränkung des schmerzstillenden Pflasters auf nicht-diabetische Patienten soll entfallen.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungserweiterung für **Dabrafenib** (Tafinlar, Novartis) *empfohlen*: Der oral applizierbare BRAF-Hemmer soll nun auch in Kombination mit Trametinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungserweiterung für **Eltrombopag/Eltrombopag olamin** (Revolade, Novartis) *empfohlen*: Das Antihämorrhagikum soll zukünftig bei Erwachsenen mit erworbener schwerer aplastischer Anämie eingesetzt werden können, die refraktär auf eine vorangegangene Immunsuppression oder stark vorbehandelt und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Zulassungserweiterung für **Trametinib** (Mekinist, Novartis) *empfohlen*: Der oral applizierbare MEK-Inhibitor soll zukünftig auch in Kombination mit Dabrafenib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom und BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 24.7.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Brexpiprazol** (Rexulti, Otsuka und Lundbeck): Das atypische

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neuroleptikum soll bei Schizophrenie und bei schwerer Depression als Add-on-Therapie zu Antidepressiva zugelassen werden.
Mitteilung der FDA vom 16.7.2015

Zulassung für **Gefitinib** (Iressa, AstraZeneca): Der oral verfügbare Tyrosinkinasehemmer wurde zugelassen zur Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC, für deren Tumoren ein epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-(L858R)-Substitution nachgewiesen wurde.
Mitteilung der FDA vom 13.7.2015

Zulassung für **Sonidegib** (Odomzo, Novartis): Das orale Krebsmedikament wurde für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom zugelassen, das nach Operation oder Strahlentherapie wieder auftrat oder bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht möglich ist. Sonidegib ist ein Inhibitor des sogenannten Hedgehog-Pathway.
Mitteilung der FDA vom 24.7.2015

Zulassung für **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals): Die fixe Kombination soll bei Patienten mit zystischer Fibrose mit F508del-Mutation ab 12 Jahren angewendet werden.
Mitteilung der FDA vom 2.7.2015

Zulassung für **Sacubitril/Valsartan** (Entresto, Novartis): Die fixe Kombination des neuen Wirkstoffs Sacubitril mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan soll bei Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) erhältlich sein, um das Risiko für kardiovaskulären Tod und Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz zu reduzieren. Sacubitril hemmt das Enzym Neprilysin, das verschiedene vasoaktive Substanzen im Körper abbaut.
Mitteilung der FDA vom 7.7.2015

Warnmeldung zu **Diazoxid** (Proglicem, MSD): Die FDA warnt vor dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen und Kindern, die mit dem Arzneimittel zur Behandlung einer Hypoglykämie behandelt worden sind. Der FDA sind elf Fälle bekannt, in denen es nach Therapie mit Diazoxid zu einer pulmonalen Hypertonie gekommen ist. Daher wird eine besonders sorgfältige Überwachung empfohlen.
Mitteilung der FDA vom 16.7.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

„Aus der UAW-Datenbank" zu **Dronedaron** (Multaq, Sanofi) wegen Entwicklung einer gemischten Polyneuropathie: Das Antiarrhythmikum Dronedaron ist strukturell eng mit Amiodaron verwandt, jedoch deutlich weniger wirksam. Man ist bei Dronedaron von einem günstigeren Sicherheitsprofil ausgegangen als bei dem nebenwirkungsträchtigen Amiodaron. Sicherheitsprobleme von Dronedaron, die nach der Zulassung bekannt wurden (Leberschäden, Lungenschäden, kardiovaskuläre Risiken), haben bereits zu erheblichen Einschränkungen der Anwendung geführt. Fallberichte deuten nun darauf hin, dass Dronedaron in seltenen Fällen auch zu Polyneuropathie führen kann. Bei Patienten, die unter einer Behandlung Symptome wie Sensibilitätsstörungen, muskuläre Schwäche, trophische Störungen und reduzierte Sehnenreflexe entwickeln, sollte die Möglichkeit einer Nebenwirkung von Dronedaron frühzeitig in Betracht gezogen werden.
AkdÄ Drug-Safety-Mail 18–2015 vom 19.6.2015

Information des BfArM zu **Saxagliptin** (Onglyza, Komboglyze, AstraZeneca): Die EMA untersucht Auffälligkeiten einer großen kardiovaskulären Studie (SAVOR). Der Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor Saxagliptin wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika angewandt zur Behandlung Erwachsener mit Typ-2-Diabetes, wenn Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.
Die SAVOR-Studie war primär zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit konzipiert worden. Bei der Auswertung der Daten eines bestimmten Betrachtungszeitraumes (bis sieben Tage nach Medikationsende) wurde eine statistische Auffälligkeit im Hinblick auf die Anzahl an Todesfällen unter der Behandlung mit Saxagliptin verglichen mit der Vergleichsgruppe gefunden. Diese Häufung fand sich so nicht in den Auswertungen anderer Zeiträume. Das numerische Ungleichgewicht kam in erster Linie durch Infektionen zustande, wobei Lungenentzündung und Sepsis am häufigsten waren. Derzeit ist nicht bekannt, ob bei der Häufung der Todesfälle ein Kausalzusammenhang besteht. Die Daten werden auf europäischer Ebene weiter analysiert.
In der Fachinformation von Saxagliptin sind verschiedene Infektionen als häufige Nebenwirkung aufgeführt. Ärzte sollten die in der Fachinformationen aufgeführten Sicherheitsinformationen bei der Verordnung und Überwachung der Patienten berücksichtigen.
AkdÄ Drug-Safety-Mail 19–2015 vom 1.7.2015

Information des BfArM zu **SGLT-2-Inhibitoren** (Dapagliflozin [Forxiga, Xigduo, Astra Zeneca], Empagliflozin [Jardiance, Boehringer Ingelheim, Lilly]) wegen Einleitung eines europäischen Bewertungsverfahrens zur Untersuchung diabetischer Ketoazidosen: Anlass sind über 100 Berichte schwerwiegender Ketoazidosefälle in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance, von denen jedoch mehr als ein Drittel im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung bei Typ-1-Diabetes aufgetreten ist. In der Datenbank des BfArM finden sich drei Fälle aus Deutschland. Auch die FDA hat kürzlich über Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT-2-Inhibitoren informiert.
Ärzte sollten bei Symptomen wie Atembeschwerden, Verwirrung, extremem Durstgefühl, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindel, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Erschöpfung unter Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor eine Ketoazidose in Erwägung ziehen. Dies gilt auch bei nur mäßig erhöhten Blutzuckerwerten.
AkdÄ Drug-Safety-Mail 17–2015 vom 17.6.2015

Bettina Christine Martini, Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bücherforum

Praxisbuch EEG

Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung

Von Ingmar Wellach. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015., 2. überarbeitete Auflage. 386 Seiten, 166 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Broschiert 59,99 Euro. ISBN 978-3-13-153922-9.

Die positive Resonanz auf sein Buch hat bereits nach drei Jahren eine neue Auflage erforderlich gemacht, so der Neurologe und Psychiater Dr. med. Ingmar Wellach. Das Konzept ist tatsächlich stimmig. Präzise und verständlich bringt der Autor im ersten Teil seines Buchs dem Leser Grundlagenwissen bei und verknüpft dieses im zweiten Teil mit differenzialdiagnostischen Überlegungen.
Die ganzheitliche Betrachtungsweise macht das Werk zu einem ausgezeichneten Lehrbuch.
Auch die klare Strukturierung erhöht das Verständnis. Kästen mit Definitionen und Merksätzen heben hervor, was wichtig ist. Zahlreiche Tabellen und Grafiken ergänzen den Text. Das Buch eignet sich gut zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung in Neurologie und das EEG-Zertifikat, da es sich an den Vorgaben der entsprechenden Fachgesellschaft orientiert. Doch ein solch verständlich geschriebenes Buch kann durchaus auch für Ärzte anderer Fachrichtungen oder forschende Mediziner und Pharmazeuten von Interesse sein.
Im ersten Teil des Buchs werden die Grundlagen der EEG-Untersuchung hinsichtlich Technik, Neurophysiologie und Anatomie dargelegt, um dann allgemeine Prinzipien der EEG-Befundung zu erläutern. Unnötigen Ballast lässt der Autor beiseite. Das von ihm vermittelte Wissen ist unabdingbar und kann besonders Einsteigern oder als Nachschlagewerk eine wertvolle Hilfe bieten.
Der zweite Teil stellt normale und abnorme Befunde praxisnah nach den Richtlinien der DGKN (Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung) dar. Häufig vorkommende pathologische EEG-Befunde werden ausführlich erläutert. Hierzu gehören EEG-Veränderungen bei Epilepsie, bei Bewusstseinsstörungen oder Medikamenteneffekte. Zahlreiche hochwertige Abbildungen erleichtern das Wiedererkennen von relevanten EEG-Mustern. Bei der Beschreibung der pathologischen Befunde fließen differenzialdiagnostische Überlegungen mit ein. Auf spezielle Themen wie EEG-Monitoring, präoperative Epilepsiediagnostik oder Langzeit-EEG geht der Autor jedoch nicht ein. Auch pädiatrische EEG-Befunde werden weitestgehend ausgeklammert, obwohl diese für das EEG-Zertifikat der DKGN von Relevanz sind.
Das Buch schließt mit einem historischen Rückblick. Beim Lesen wird bewusst: Auch 80 Jahre nach der Entdeckung des EEGs durch Hans Berger befindet es sich in einer stetigen Weiterentwicklung. Die diagnostischen und wissenschaftlichen Möglichkeiten sind noch längst nicht ausgeschöpft.

Dr. Claudia Borchard-Tuch, Zusmarshausen

Neue Arzneimittel Band 21

Fakten und Bewertungen

Von Uwe Fricke und Thomas Beck (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2014. XII, 740 Seiten, 57 schwarz-weiß Abbildungen, 110 schwarz-weiß Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 84,– Euro. ISBN 978–3-8047–3182–0.

In diesem Buch „Neue Arzneimittel Band 21“ werden 30 neue Arzneistoffe besprochen, die mehrheitlich zwischen 2010 und 2012 im zentralen europäischen Verfahren zugelassen wurden.
Ziel dieses Buchs ist es, neue Arzneimittel unabhängig und „nachvollziehbar“ vorzustellen. Dabei folgt jedes einem Arzneimittel gewidmete Kapitel einem systematischen Ductus: Kapiteleingangs eine wertende Zusammenfassung, in Kürze Daten zum Hersteller, chemische Bezeichnung und Darreichungsform. Dann folgend eine ausführliche Darstellung von Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung, Wirkung und Wirkungsmechanismus, Pharmakokinetik, den Ergebnissen der klinischen Prüfung, unerwünschte Wirkungen, Wechselwirkungen und wirtschaftliche Aspekte.
Was macht dieses Buch so wertvoll? Es verzichtet bei aller Objektivität nicht auf eine Wertung der besprochenen Arzneimittel. Unter pharmakologischen Aspekten werden bewertet: Innovative Struktur oder neuartiges Wirkungsprinzip (A), Verbesserung pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Eigenschaften eines bekannten Wirkungsprinzips (B), Analogpräparat mit keinem oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten (C), ungesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert (D).
Unter klinischen Aspekten wird der sogenannte Zusatznutzen gegenüber verfügbaren Arzneimitteln katego-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

risiert: Erheblicher Zusatznutzen (1), beträchtlicher Zusatznutzen (2), geringer Zusatznutzen (3), nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (4), kein Zusatznutzen (5), Nutzen geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (6).
Besprochen wird außerdem der Preis der neuen Arzneimittel im Vergleich zu wirkungsgleichen bzw. wirkungsähnlichen bereits verfügbaren Arzneimitteln.
Wer wird – wie bisher – dieses Buch nutzen? Der klinisch tätige Arzt, der sich detailliert über ein neues Arzneimittel informieren will, auch der, der sich rasch orientieren will, ob er ein bestimmtes neues Arzneimittel einsetzen sollte oder eher nicht. Der klinisch wissenschaftlich tätige Arzt kann sich ausführlich über neue Arzneimittel bzw. Wirkungsprinzipien orientieren. Ebenso der Apotheker. Dieses Buch ist demnach für Ärzte und für Apotheker unverzichtbar.
Die Qualität der Darstellung und die Systematik machen auch das Nachschlagen in diesem Buch eher zu einer Freude als zum mühseligen Suchen.
Wer nicht viel Zeit hat, kann sich in der informativen wertenden Zusammenfassung, die jeder Vorstellung eines neuen Arzneimittels vorausgeht, orientieren.
Es gibt viele Bücher im medizinischen Bereich, deren Zusatznutzen wenig gesichert ist, dieses Buch gehört nicht dazu. Jeder, der es liest, wird den erheblichen Zusatznutzen bemerken.

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

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

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung
Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen
Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

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

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

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

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

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

ISSN 0723–6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 124 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.