

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern



Stellenwert intravenöser Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose

Tapentadol, eine innovative Therapieoption bei chronischen Schmerzen

Hepatitis D: Behandlungsmöglichkeit mit Peginterferon alfa-2a und Adefovir

Neues orales Antikoagulans: Apixaban überzeugt in der VTE-Prophylaxe

Notizen

10

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 10
Oktober 2011

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

Intravenöse Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose 293

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Hans-Christoph Diener, Ralph Weber, Christian Weimar, Benedikt Frank, Essen, und Paulus Kirchhof, Münster

Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern 294

Zertifizierte Fortbildung



303

Übersichten

Martin Stangel, Hannover

Stellenwert intravenöser Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose 305

Johann Diederich Ringe, Leverkusen

Tapentadol, eine innovative Therapieoption bei chronischen Schmerzen 310

Klinische Studie

Hepatitis D: Behandlungsmöglichkeit mit Peginterferon alfa-2a und Adefovir 315

Neurootologie: Behandlung des akuten Hörsturzes mit Glucocorticoiden 317

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 318

Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse: Neue Wirkstoffe beeinflussen den Lipid- und Glucose-Haushalt

Therapiehinweise 319

Frühgeborenenretinopathie: Bevacizumab ist Laserkoagulation überlegen

Kongresse, Symposien, Konferenzen 321

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern: Rivaroxaban – eine neue Alternative zu Warfarin – Neues orales Antikoagulans: Apixaban überzeugt in der VTE-Prophylaxe – Invasive Mykosen: Gute Ansprechrate auf Anidulafungin bei praxisrelevantem Patientenkollektiv

Notizen 327

Impressum 326

Intravenöse Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose

Diese Ausgabe der Arzneimitteltherapie enthält unter anderem einen wichtigen Beitrag von Herrn Professor Stangel aus Hannover zum Stellenwert der intravenösen Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose (MS). Die Übersichtsarbeit beschreibt ein Dilemma der modernen Medizin:

Streng genommen sollten nur Therapien Verwendung finden, deren Wirksamkeit in ausreichend großen prospektiven randomisierten Placebo-kontrollierten Studien belegt wurde. Wenn dies der Fall ist, können die entsprechenden Therapien auch in Leitlinien aufgenommen werden. Die Durchführung solcher Studien ist bei den meisten Therapien auch Voraussetzung für die Zulassung durch die nationalen und europäischen Behörden. Wenn dieser Schritt vollzogen ist, ist in der Regel auch die Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen kein Problem. Ein anderer Aspekt ist die sogenannte Off-Label-Therapie. Der Einsatz von Arzneistoffen außerhalb ihrer Zulassung ist möglich, wenn es sich um eine schwerwiegende Krankheit handelt, die entweder lebensbedrohlich ist oder zu schweren bleibenden Schäden führt, wenn andere Therapien nicht wirksam, kontraindiziert oder unverträglich waren und wenn es zumindest eine begrenzte Evidenz der Wirksamkeit gibt.

Die Übersicht von Professor Stangel zeigt, dass die Datenlage zu den intravenösen Immunglobulinen bei der multiplen Sklerose sehr heterogen ist. Einer Reihe von kleineren Studien zur schubförmigen MS mit positiver Nutzenbewertung steht eine sehr gute prospektive Placebo-kontrollierte Studie gegenüber, in der Immunglobuline nicht besser waren als Placebo. Bei sorgfältiger Abwägung der Evidenz für und gegen die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei der schubförmigen multiplen Sklerose ist es fast unmöglich, eine endgültige Entscheidung zu treffen.

Ein besonderes Problem sind Frauen mit multipler Sklerose, bei denen die Erkrankung während der Schwangerschaft exazerbiert. Hier sind die gängigen immunmodulatorischen Therapien kontraindiziert. Immunglobuline haben den großen Vorteil, dass sie auch in der Schwangerschaft fast keine Nebenwirkungen haben und nicht teratogen wirken. Demgegenüber steht die sehr spärliche Datenlage, aus der sich nicht eindeutig entnehmen lässt, dass Immunglobuline zur Schubprophylaxe der MS während der Schwangerschaft wirklich wirksam sind. Das Problem wird noch dadurch akzentuiert, dass eine Behandlung mit Immunglobulinen sehr teuer ist und daher die Entscheidung zum Einsatz bei Frauen mit MS in der Schwangerschaft sehr kritisch abgewogen werden muss.

Es wäre außerordentlich begrüßenswert, wenn sich einer der großen Hersteller von Immunglobulinen doch entschließen könnte, eine ausreichend gepowerte prospektive Studie zur Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline zur Schubprophylaxe der MS durchzuführen – bevorzugt allerdings bei Frauen während der Schwangerschaft. Möglicherweise könnte sich auch das Kompetenznetz Multiple Sklerose mit einer entsprechenden Studie beim Studienprogramm „Klinische Studien“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) bewerben.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Hans-Christoph Diener, Ralph Weber, Christian Weimar, Benedikt Frank, Essen, und Paulus Kirchhof, Münster

Vorhofflimmern ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten verringert das Risiko ischämischer Insulte um etwa 64 %, wobei das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einem International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0 gegeben ist. Direkte Thrombinantagonisten wie Dabigatran haben gegenüber Vitamin-K-Antagonisten den Vorteil, dass sie in einer fixen Dosierung, unabhängig von Körpergewicht, Größe und Ethnizität, gegeben werden. Es gibt keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln und nur minimale Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. In der RE-LY-Studie, in die 18 113 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen waren, konnte gezeigt werden, dass 110 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich genauso wirksam sind wie Warfarin und dass die höhere Dosis von 2-mal 150 mg Dabigatranetexilat Warfarin bezüglich der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien signifikant überlegen ist. Unter beiden Dabigatran-Dosierungen war die Rate an hämorrhagischen Insulten und intrakraniellen Blutungen signifikant geringer als unter Warfarin. Dabigatran ist damit eine wirksame und sichere Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten.

Arzneimitteltherapie 2011;29:294–301.

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie. Zerebrale ischämische Insulte sind die schwerwiegendsten Komplikationen von Vorhofflimmern. Etwa 20 % aller Patienten mit Schlaganfall erleiden kardioembolische Insulte [1]. Diese sind zum größten Teil durch Vorhofflimmern bedingt. Zudem ist es wahrscheinlich, dass ein Teil der kryptogenen Schlaganfälle durch unerkanntes Vorhofflimmern verursacht wird.

Das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern steigt mit zunehmendem Alter. Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt 0,7 % bei Patienten in der Altersgruppe zwischen 55 und 59 Jahren und 18 % für Patienten über 84 Jahre [2]. Weitere klinisch leicht prüfbare Risikofaktoren für Vorhofflimmern sind eine bekannte koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz, bedeutsame Herzklappenfehler, Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder eine Schilddrüsendysfunktion.

Das Schlaganfallrisiko ist besonders hoch bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits eine transiente ischämische Attacke (TIA) oder einen ischämischen Insult erlitten haben [3]. Im Vergleich zu lakunären Infarkten sind kardioembolische Infarkte in der Regel größer und führen daher zu einer höheren Mortalität und zu einer ausgeprägteren Morbidität [1]. Zudem ist das Rezidivrisiko bei Schlaganfällen aufgrund von Vorhofflimmern ohne Sekundärprophylaxe höher als bei anderen Schlaganfallursachen [4].

Entgegen landläufiger Vorurteile ist das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern identisch [5, 6]. Das hohe Schlaganfallrisiko unterstreicht die Notwendigkeit einer optimalen präventiven Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern.

Schlaganfallprävention mit Vitamin-K-Antagonisten und ASS

Anhand einer Vielzahl von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien konnte eindeutig belegt werden, dass durch eine Langzeit-Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin (Coumadin®) oder – in Deutschland üblicher – Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) bei Patienten mit Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko signifikant reduziert werden kann. In einer Metaanalyse der vorhandenen Studien konnten Hart et al. zeigen, dass das Schlaganfallrisiko um insgesamt 64 % im Vergleich zu Placebo reduziert wird [7]. Warfarin führt allerdings zu einer Zunahme der Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen, die bei etwa 0,3 bis 1 % pro Jahr liegt.

Eine orale Antikoagulation mit Warfarin ist der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS; z. B. Aspirin®) deutlich überlegen. Metaanalytisch beträgt die relative Risikoreduktion zugunsten von Warfarin 39 % [7]. Alle in der Metaanalyse berücksichtigten Studien wurden mit Warfarin durchgeführt, das gegenüber dem in Deutschland üblichen Phenprocoumon deutlich besser steuerbar ist. Warum sich Warfarin im

Modifizierter Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2011;18:156–63.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Dr. med. Ralph Weber, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Dr. med. Benedikt Frank, Universitätsklinik für Neurologie und Schlaganfallzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof, University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences, Birmingham, UK, und Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

Tab.1. CHADS₂-Score

CHADS ₂ -Risikofaktoren	
C	Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)
H	Hypertonie
A	Alter > 75 Jahre
D	Diabetes mellitus (behandelt)
S ₂	Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)

Jeder der ersten 4 Faktoren wird mit 1 Punkt bewertet, ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte mit 2 Punkten. Die Summe ergibt den CHADS₂-Score.

deutschsprachigen Raum nie durchsetzen konnte, bleibt unklar. Im Vergleich zu Antikoagulanzen reduziert Acetylsalicylsäure das Schlaganfallrisiko gegenüber Placebo lediglich um 22 %.

In den meisten Leitlinien werden Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score (Tab. 1) gegeben [8]. In einer Reihe von populationsbezogenen Studien konnte eindeutig gezeigt werden, dass der CHADS₂-Score gute prädiktive Eigenschaften für das Schlaganfallrisiko aufweist [8]. Patienten mit einem niedrigen Risiko für thromboembolische Komplikationen (CHADS₂-Score von 0) werden daher mit Acetylsalicylsäure behandelt. Patienten mit einem CHADS₂-Score von ≥ 2 sollten oral antikoaguliert werden. Bei Patienten mit einem mittleren Risiko für thromboembolische Ereignisse (CHADS₂-Score von 1) wird in internationalen Leitlinien eine Therapie mit Antikoagulanzen empfohlen, jedoch sei auch die Gabe von Acetylsalicylsäure vertretbar [9, 10].

Eine neuerer, spezifischerer Risiko-Score, der CHA₂DS₂-VASc-Score, umfasst zusätzliche klinische Parameter: Es wird jeweils ein weiterer Punkt für das Vorliegen einer vaskulären Erkrankung, Alter > 65 Jahre und weibliches Geschlecht vergeben [11]. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 1 wird eine Antikoagulation empfohlen. Das bedeutet, dass beispielsweise jede Frau mit Vorhofflimmern mit Antikoagulanzen behandelt werden sollte.

Das optimale Verhältnis zwischen Risikoreduktion für ischämische Insulte und Vermeidung von Blutungskomplikationen liegt bei einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei einem International Normalized Ratio (INR) von 2,0 bis 3,0. Bei INR-Werten unter 2,0 steigt das Risiko ischämischer Insulte, bei INR-Werten über 4,5 steigt das Blutungsrisiko rapide an.

Trotz des Wissens um das erhöhte Schlaganfallrisiko bei Älteren war lange Zeit umstritten, ob auch ältere Menschen von einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten profitieren. Für die BAFTA-Studie (Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study) wurden 973 Patienten über 75 Jahre mit Vorhofflimmern rekrutiert. Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine orale Antikoagulation mit Warfarin (INR-Wert: 2,0 bis 3,0) oder 75 mg Acetylsalicylsäure pro Tag [12]. Der primäre Studienendpunkt setzte sich aus schwerem Schlaganfall, intrakranieller Blutung und Embolie zusammen. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,7 Jahren waren bei den Patienten, die antikoaguliert waren, 24 Ereignisse des primären Endpunkts aufgetreten, bei den Patienten des

Acetylsalicylsäure-Arms waren es 48. Die relative Risikoreduktion zugunsten der oralen Antikoagulation betrug 52 %. Die Raten an schwerwiegenden Blutungskomplikationen waren identisch.

Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten

Bei Vitamin-K-Antagonisten bestehen nicht unerhebliche Interaktionen mit grünem Gemüse wie Spinat, Grünkohl oder Brokkoli und Soja-Gemüse sowie Soja-Öl. Bei Patienten, die größere Mengen dieser Nahrungsmittel konsumieren, müssen wegen der Gefahr der Wirkungsabschwächung aufgrund des hohen Vitamin-K-Gehalts die INR-Werte engmaschig kontrolliert werden. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Medikamenteninteraktionen, wobei Substanzen wie Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Fluoxetin, Metronidazol, Sulfapyrazon, Tamoxifen, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Valproinsäure und Schilddrüsenhormone die Wirkung von Warfarin verstärken, während Barbiturate, Carbamazepin und Johanniskraut die Wirkung abschwächen.

Die Wirkung von oralen Vitamin-K-Antagonisten setzt sehr langsam ein und es dauert im Schnitt fünf bis sieben Tage, bis der therapeutische INR-Wert erreicht wird. Außerdem ist die Auswirkung auf das Gerinnungssystem von Individuum zu Individuum sehr stark schwankend, was erklärt, warum regelmäßige INR-Kontrollen notwendig sind. Das individuelle „Ansprechen“ auf Vitamin-K-Antagonisten ist zum Teil durch genetische Faktoren (Polymorphismen der „vitamin K epoxide reductase“ [VKORC1] oder des Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9 [CYP2C9]) bestimmt [13] und wird zusätzlich durch Lebens- und Essgewohnheiten beeinflusst.

Nach Absetzen von oralen Vitamin-K-Antagonisten dauert es bis zu fünf Tage, bis sich die Gerinnung wieder normalisiert hat. Dies und die Tatsache, dass regelmäßige INR-Kontrollen notwendig sind, erklärt, warum die Bereitschaft von Patienten, Vitamin-K-Antagonisten zur Schlaganfallprävention einzunehmen, relativ gering ist und warum nur etwa die Hälfte aller Patienten, bei denen eine Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern besteht, diese tatsächlich durchführen.

Aufgrund der Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten sind alternative Substanzen mit einer vorhersehbaren Wirkung auf das Gerinnungssystem, einem weiten therapeutischen Fenster, weniger Blutungskomplikationen und keinen oder nur geringen Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten wünschenswert.

Dabigatran, ein direkter Thrombinantagonist

Dabigatranetexilat (Pradaxa®) ist ein Prodrug von Dabigatran, einem neuen oralen, kompetitiven, reversiblen, direkten Thrombinantagonisten [14–16]. Durch Hemmung von Thrombin verhindert Dabigatran die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und dadurch die Thrombusbildung. Darüber hinaus hemmt es die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

Zugelassen ist Dabigatranetexilat in der europäischen Union bereits seit 2008 zur Thromboseprophylaxe bei Patienten

nach elektiver Hüft- und Kniegelenkendoprothesenoperation; am 4. August 2011 erhielt es die Zulassungserweiterung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (siehe **Kasten** auf S. 300).

Dabigatranetexilat hat eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 6,5%, unabhängig von der Dosierung und von der Aufnahme von Nahrungsmitteln. Die Absorption ist in einem sauren Milieu verbessert. Daher befinden sich in den Kapseln kleine Pellets, die einen Weinsäurekern enthalten. Nach oraler Gabe und Absorption wird Dabigatranetexilat rasch durch unspezifische Esterasen im Blutstrom zu Dabigatran metabolisiert. Die Verstoffwechselung ist praktisch komplett, so dass sich Dabigatranetexilat im Serum nicht nachweisen lässt.

Cytochrom-P450-Isoenzyme sind in die Verstoffwechselung von Dabigatran nicht einbezogen, so dass das Risiko für Medikamenteninteraktionen geringer ist als bei Vitamin-K-Antagonisten.

Bei gesunden Freiwilligen wird die Plasmaspitzenkonzentration innerhalb von 1,5 bis 3 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Werden gleichzeitig Protonenpumpenhemmer gegeben, ist die Aufnahme von Dabigatranetexilat um 20% reduziert. Diese reduzierte Plasmakonzentration hatte in den bisherigen Untersuchungen keine klinische Relevanz [25]. Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 12 und 14 Stunden, so dass eine zweimal tägliche Gabe empfohlen wird. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 35%. Die Elimination erfolgt ganz überwiegend über die Niere. Daher sind schwerwiegende Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) eine Kontraindikation für die Gabe von Dabigatranetexilat. Ansonsten sind die Plasmaspiegel von Dabigatran unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht und ethnischer Herkunft [16]. Allerdings wurden Patienten mit einem Körpergewicht von unter 50 kg und über 110 kg nicht systematisch untersucht.

Bei Patienten, die Dabigatran zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft-/Kniegelenkendoprothesenoperation einnehmen, sollte die Dabigatranetexilat-Dosierung bei gleichzeitiger Anwendung der P-Glykoproteinhemmer Amiodaron, Chinidin oder Verapamil wegen Interaktionen von 220 mg/d auf 150 mg/d reduziert werden. Bei Patienten, die Dabigatran zur Schlaganfall- und Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern einnehmen, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und Amiodaron oder Chinidin keine Dosisanpassung erforderlich; bei gleichzeitiger Anwendung mit Verapamil sollte die Dabigatranetexilat-Dosierung von 150 mg 2×/d auf 110 mg 2×/d reduziert werden, wobei beide Arzneistoffe zur gleichen Zeit eingenommen werden sollten. In der Primärpublikation der RE-LY-Studie ist ein erhöhtes Risiko, beispielsweise einer Blutung für Patienten mit einer Amiodaron-Komedikation, nicht beschrieben [17].

Zusammengefasst erfüllt Dabigatran die meisten der oben formulierten Voraussetzungen, die an ein ideales Antikoagulans zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern gestellt werden [18, 19]. Wichtig im Vergleich zu den derzeit verfügbaren Vitamin-K-Antagonisten ist die orale Gabe in einer festen Dosierung, ohne Inter-

aktion mit Nahrungsmitteln und mit lediglich geringen Interaktionen mit anderen Medikamenten. Die Substanz sollte einen schnellen Wirkungseintritt und eine kürzere Halbwertszeit haben. Letzteres ist vor allem in Notfallsituationen von bedeutendem Vorteil. Außerdem sollte ein Routinemonitoring der Gerinnung nicht notwendig sein.

Schlaganfallprävention mit Dabigatran

Die PETRO-Studie

Dabigatran wurde zunächst in der Phase-II-Studie PETRO (Prevention of embolic and thrombotic events in patients with persistent atrial fibrillation) untersucht [20]. In die Studie wurden 502 Patienten mit Vorhofflimmern und einem mittleren Alter von 69 Jahren eingeschlossen, 18% waren Frauen. Es handelte sich um eine Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie, bei der die Patienten randomisiert entweder 50, 150 oder 300 mg Dabigatranetexilat jeweils 2-mal täglich als Monotherapie oder in Kombination mit 81 oder 325 mg Acetylsalicylsäure erhielten. Die Kontrollgruppe wurde mit Warfarin (Ziel-INR 2,0–3,0) behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende oder klinisch relevante Blutungskomplikationen.

Schwerwiegende Blutungen traten nur in der Patientengruppe auf, die eine Kombination von 2-mal 300 mg Dabigatranetexilat und Acetylsalicylsäure erhielt (4 von 64 Patienten, entspricht 6,2%) (Tab. 2). Bei den 105 Patienten, die 300 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich als Monotherapie erhielten, kamen keine schweren Blutungskomplikationen vor. Insgesamt waren Blutungskomplikationen unter 300 und 150 mg Dabigatranetexilat häufiger als unter der 50 mg-Dosierung ($p=0,0002$ bzw. 0,01). Thromboembolische Komplikationen traten nur in den Gruppen auf, die 2-mal 50 mg Dabigatranetexilat erhielten.

Nach Ende der 12-wöchigen Beobachtungsphase blieb es den Patienten freigestellt, Dabigatran in einem offenen Design weiterhin einzunehmen. Diese Chance nahmen insgesamt 361 Patienten wahr. Die Weiterbehandlung erfolgte mit 150 oder 300 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich. Als sich in der Gruppe der Patienten, die 2-mal 300 mg Dabigatranetexilat pro Tag erhielten, eine erhöhte Blutungsrate zeigte, wurde dieser Studienarm aufgegeben und die Dosierung auf 1-mal 300 mg pro Tag reduziert. Die PETRO-Studie und die zugehörige Langzeitstudie umfassten insgesamt 1 000 Patientenjahre.

Die Ergebnisse der initialen PETRO-Studie (Tab. 2) waren Entscheidungsgrundlage zur Durchführung der Phase-III-Studie RE-LY (s. u.). Neben der Dosierung von 150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich wurden darin im Hinblick auf ein möglicherweise besseres Risikoprofil auch 2-mal 110 mg täglich untersucht.

Die RE-LY-Studie

In die prospektive, randomisierte, multinationale RE-LY-Studie (Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy) wurden 18 113 Patienten eingeschlossen. Patienten, die bei Studieneinschluss bereits mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert wurden oder „antikoagulationsnaiv“

Tab. 2. Schwerwiegende, klinisch relevante und alle Blutungen in der PETRO-Studie [aus 20]

Dosierung	Anzahl [n]	Blutung schwer	Blutung relevant	Alle Blutungen	Schlaganfall
Dabigatranetexilat [mg] 2 × 1	ASS [mg]		jeweils Anzahl [N] (Anteil [%])		
50	0	59	0	2 (3,4%)	1 (1,7%)
50	81	21	0	1 (4,8%)	2 (9,5%)
50	325	27	0	1 (3,7%)	3 (11,1%)
150	0	100	0	9 (9,0%)	15 (15,0%)
150	81	36	0	2 (5,6%)	8 (22,2%)
150	325	33	0	2 (6,1%)	7 (21,2%)
300	0	105	0	6 (5,7%)	14 (13,3%)
300	81	34	1 (2,9%)	5 (14,7%)	11 (32,4%)
300	325	30	3 (10%)	6 (20,0%)	14 (46,7%)
Warfarin	0	70	0	4 (5,7%)	12 (17,1%)

ASS: Acetylsalicylsäure

waren, wurden zu annähernd gleichen Teilen in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren dokumentiertes Vorhofflimmern (EKG) und zusätzlich mindestens einer der folgenden Faktoren:

- Vorausgegangener Schlaganfall, TIA oder systemische Embolie
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion unter 40%
- Herzinsuffizienz $\geq$ NYHA-Klasse II
- Alter $\geq$ 75 Jahre
- Alter $\geq$ 65 Jahre und einer der folgenden Risikofaktoren: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie mit Behandlungsnotwendigkeit

Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren

- vorausgegangene schwerwiegende zerebrale oder gastrointestinale Blutungen,
- eine nicht kontrollierte arterielle Hypertonie,
- schwerwiegende Lebererkrankungen und
- eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung mit einer Creatinin-Clearance von $\leq$ 30 ml/min.

Jeweils ein Drittel der Patienten erhielt verblindet Dabigatranetexilat in einer Dosierung von 150 bzw. 110 mg 2-mal täglich, ein weiteres Drittel der Patienten erhielt in einem offenen Design Warfarin mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 [21]. Die mittlere Behandlungszeit betrug zwei Jahre.

Der primäre Studienendpunkt war die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder einer systemischen Embolie. Die wichtigsten Sicherheitsparameter waren schwerwiegende systemische Blutungen, hämorrhagische Insulte und intrakranielle Blutungen, die neben zerebralen Blutungen subdurale Hämatome und Subarachnoidalblutungen einschließen. Während des Studienzeitraums auftretende Ereignisse des primären oder der sekundären Endpunkte wurden verblindet durch ein zentrales Komitee beurteilt.

Für die RE-LY-Studie wurden Patienten in 951 Zentren in 44 Ländern rekrutiert. Das mittlere Alter betrug 71 Jahre, 63,6% der Patienten waren Männer.

Die höhere Dabigatranetexilat-Dosierung (2-mal 150 mg/d) war Warfarin in der Schlaganfallprävention bei gleicher Blutungsrate überlegen. Unter 2-mal täglich 110 mg Dabigatranetexilat ergab sich eine mit Warfarin vergleichbare

Wirksamkeit bei signifikant überlegenem Sicherheitsprofil (schwerwiegende Blutungen insgesamt) von Dabigatran (Abb. 1) [17]. So traten Schlaganfälle und systemische Embolien bei 183 Patienten unter 110 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich, bei 134 Patienten unter 150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich und bei 202 Patienten, die Warfarin erhielten, auf. Die entsprechenden jährlichen Ereignisraten betrugen 1,54%, 1,11% und 1,71% (Tab. 3). Die relative Risikoreduktion für Schlaganfall und systemische Embolien betrug für die höhere Dabigatran-Dosierung 35% im Vergleich zu Warfarin.

Die Ereignisraten schwerwiegender Blutungen waren 2,87%, 3,32% und 3,57% für 2-mal 110 mg Dabigatranetexilat, 2-mal 150 mg Dabigatranetexilat und Warfarin. Unter 2-mal 110 mg Dabigatranetexilat war das relative Risiko für eine schwerwiegende Blutung um etwa 20% gegenüber Warfarin reduziert ($p=0,003$). Hämorrhagische Schlaganfälle waren bei beiden Dosierungen von Dabigatranetexilat signifikant seltener als bei Warfarin (14 bzw. 12 Ereignisse [110/150 mg] vs. 45 Ereignisse; relative Risikoreduktion 69 bzw. 74%) (Tab. 3). Mit 27 bzw. 36 versus 87 Ereignissen war unter Dabigatranetexilat auch die Häufigkeit intrakranieller Blutungen eindrucksvoll reduziert (Abb. 2) [17]. Die Auswertung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Alter (< 75 Jahre bzw. ≥ 75 Jahre) ergab, dass das Risiko

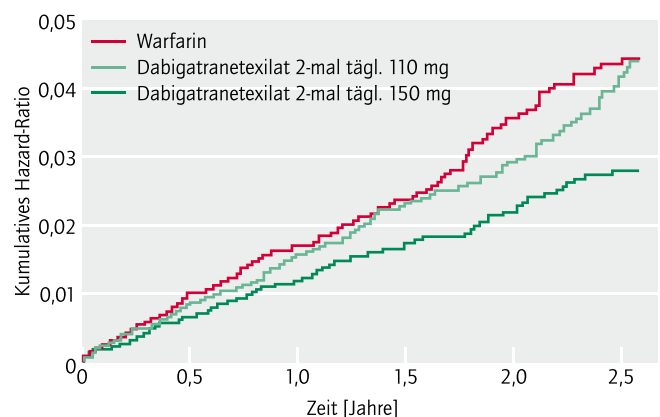


Abb. 1. RE-LY-Studie: Kumulatives Hazard-Ratio für den primären Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie [nach 17]

Tab. 3. Wichtige klinische Endpunkte der RE-LY-Studie (Daten aus [17] korrigiert anhand von Connolly et al. Letter to the editor. N Engl J Med 2010;363:1875–6)

Endpunkt	Dabigatranetexilat 110 mg (n=6 015)		Dabigatranetexilat 150 mg (n=6 076)		Warfarin (n=6 022)		Dabigatranetexilat 110 mg vs. Warfarin		Dabigatranetexilat 150 mg vs. Warfarin	
	Ereignisse		Ereignisse		Ereignisse		RR	p-Wert	RR	p-Wert
	[N]	[%/Jahr]	[N]	[%/Jahr]	[N]	[%/Jahr]				
Schlaganfall/systemische Embolie ¹	183	1,54	134	1,11	202	1,71	0,90	0,30	0,65	<0,001
Schwerwiegende Blutung	342	2,87	399	3,32	421	3,57	0,80	0,003	0,93	0,31
Zerebrale Blutung	14	0,12	12	0,10	45	0,38	0,31	<0,001	0,26	<0,001
Schlaganfall schwer ²	112	0,94	80	0,66	118	1,00	0,94	0,65	0,66	0,005
Myokardinfarkt	98	0,82	97	0,81	75	0,64	1,29	0,09	1,27	0,12
Vaskulärer Tod	289	2,43	274	2,28	317	2,69	0,90	0,21	0,85	0,04
Tod	446	3,75	438	3,64	487	4,13	0,91	0,13	0,88	0,051

¹ primärer Studienendpunkt; ² definiert als Schlaganfall mit schwerwiegender Behinderung und tödliche Schlaganfälle; RR: relatives Risiko

für *intrakranielle Blutungen* altersunabhängig unter beiden Dabigatran-Dosierungen geringer war als unter Warfarin (jährliche Ereignisraten: <75 Jahre: 0,14% bzw. 0,26% vs. 0,61%; ≥75 Jahre: 0,37% bzw. 0,41% vs. 1,00%). Für das Risiko für *extrakranielle Blutungen* konnte jedoch eine Altersabhängigkeit nachgewiesen werden: Während bei den <75-Jährigen das Blutungsrisiko unter beiden Dabigatran-Dosierungen geringer war als unter Warfarin (1,76% bzw. 1,91% vs. 2,44%), war es bei den ≥75-Jährigen unter beiden Dabigatran-Dosierungen numerisch höher als unter Warfarin (4,10% bzw. 4,68% vs. 3,44%) [28]. Bezüglich der Mortalität, die 4,13% bei Warfarin betrug, ergab sich kein signifikanter Unterschied zu der niedrigen Dosis von Dabigatran. Die Mortalität unter der höheren Dabigatran-Dosierung betrug 3,64%, verfehlte mit einer relativen Risikoreduktion von 12% jedoch knapp das Signifikanzniveau (p=0,051) (Tab. 3). Für Myokardinfarkte ergab sich ein Trend für eine höhere Ereignisrate unter Dabigatran bei insgesamt kleinen absoluten Zahlen (Tab. 3) [17].

Im Gegensatz zu Ximelagatran, einem Thrombinantagonisten, der in der Vergangenheit für die Indikation Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern mit Warfarin verglichen worden war [22–24], zeigte Dabigatran keinen Anhalt für eine Lebertoxizität. Bei Berücksichtigung der Nebenwirkungen fiel allerdings auf, dass unter Dabigatran häufiger Sodbrennen auftrat als unter Warfarin (Tab. 4). Dies führte möglicherweise auch dazu, dass mehr Patienten in der Dabigatran-Gruppe die Behandlung abbrachen als in der Warfarin-Gruppe (Abbrüche wegen unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen: 150-mg-Dabigatranetexilat-Gruppe 2,2%, 110-mg-Dabigatranetexilat-Gruppe 2,1%, Warfarin-Gruppe 0,6%).

RE-LY: Sekundärprävention des Schlaganfalls

In der RE-LY-Studie hatten 3 623 Patienten (etwa 20%) bei Studieneinschluss bereits eine transiente ischämische Attacke oder einen ischämischen Insult erlitten. In einer vordefinierten Subgruppenanalyse wurden diese Patienten, von denen 1 195 mit 110 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich, 1 233 mit 150 mg 2-mal täglich und 1 195 mit Warfarin behandelt wurden, getrennt ausgewertet [26]: Die jährliche Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien betrug in diesem Patientenkollektiv 2,74% für Warfarin und 2,32% für die niedrigere sowie 2,07% für die höhere Dabigatran-Dosierung. Die relative Risikoreduktion von 15% bzw. 24% unter Dabigatran war angesichts der deutlich geringeren Patientenzahl statistisch nicht signifikant. Die absoluten Fallzahlen betrugen 64 für Warfarin, 55 für die niedrige Dosis und 51 für die höhere Dosis von Dabigatran. Auch in diesem Kollektiv waren zerebrale Blutungen unter Dabigatran signifikant seltener als unter Warfarin: 18 dieser Ereignisse traten unter Warfarin, 2 unter der niedrigen Dosis und 5 unter der höheren Dosis von Dabigatran auf. Die relative Risikoreduktion betrug 89 bzw. 73% und war statistisch signifikant. Eindeutige Unterschiede ergaben sich auch bei intrakraniellen Blutungen (30 Blutungseignisse unter Warfarin vs. 6 bzw. 13 Ereignisse unter 110 bzw. 150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich; relative Risikoreduktion 80 bzw. 59%). Interaktionsanalytische Verfahren wiesen zwischen der Gesamtpopulation und den Patienten mit TIA und Schlag-

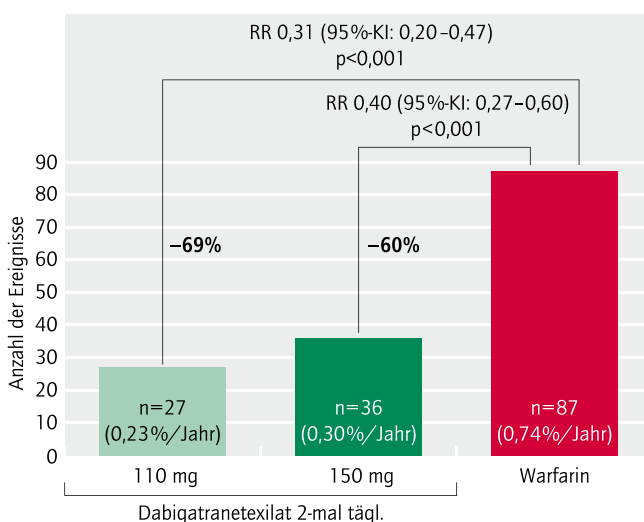


Abb. 2. Häufigkeit intrakranieller Blutungen (parenchymatöse Hirnblutung, subdurales Hämatom, Subarachnoidalblutung) in den drei Behandlungsgruppen der RE-LY-Studie: Unter Dabigatranetexilat war das Risiko für intrakranielle Blutungen um 69 (2-mal 110 mg/d) bzw. 60% (2-mal 150 mg/d) geringer als unter Warfarin. RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Tab. 4. Die häufigsten Nebenwirkungen in der RE-LY-Studie [17]

Nebenwirkung	Dabigatran-etexilat 110 mg 2 ×/Tag [%]	Dabigatran-etexilat 150 mg 2 ×/Tag [%]	Warfarin [%]
Dyspepsie*	11,8	11,3	5,8
Dyspnoe	9,3	9,5	9,7
Schwindel	8,1	8,3	9,4
Periphere Ödeme	7,9	7,9	7,8
Müdigkeit	6,6	6,6	6,2
Husten	5,7	5,7	6,0
Brustschmerz	5,2	6,2	5,9
Arthralgien	4,5	5,5	5,7
Rückenschmerzen	5,3	5,2	5,6
Nasopharyngitis	5,6	5,4	5,6
Diarrhö	6,3	6,5	5,7
Harnwegsinfekt	4,5	4,8	5,6
Vorhofflimmern	5,5	5,9	5,8
Infektion der oberen Atemwege	4,8	4,7	5,2

* Dyspepsie umfasste „abdominal pain upper“, „abdominal pain“, „abdominal discomfort“ und „dyspepsia“

anfällen keine signifikanten Interaktionen nach. Daher gelten die Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Patienten mit TIA und Schlaganfall.

Zusammenfassung

Sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention des Schlaganfalls waren beide Dosierungen von Dabigatranetexilat wirksam und gingen mit deutlich geringeren Raten an intrakraniellen sowie zerebralen parenchymatösen Blutungen einher. Die Dosis von 150 mg 2-mal täglich zeigte eine signifikant überlegene Wirksamkeit bei einem ähnlichen bis besseren (z. B. hinsichtlich intrakranieller und lebensbedrohlicher Blutungen) Sicherheitsprofil. Für 110 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich konnte eine mit Warfarin vergleichbare Effektivität bei einem signifikant besseren Sicherheitsprofil (auch bezüglich schwerer Blutungskomplikationen) gezeigt werden. Für das Auftreten extrakranieller Blutungen ergab sich eine Altersabhängigkeit: Während das Risiko bei den < 75-jährigen unter beiden

Dabigatran-Dosierungen geringer war als unter Warfarin, war es bei den ≥ 75-jährigen unter Dabigatran gegenüber Warfarin erhöht.

RE-LY: Wirkung von Dabigatran in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score

An der RE-LY-Studie nahmen auch Patienten mit einem CHADS₂-Score von 1 (Tab. 1) teil, bei denen nach den meisten Leitlinien die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten optional ist [10]. Die RE-LY-Studie ergab eine eindeutige, praktisch lineare Zunahme der Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score. In gleicher Weise stieg allerdings auch die Zahl der Blutungskomplikationen linear. Daher lässt sich keine Untergruppe von Patienten identifizieren, bei denen der Nutzen höher einzuschätzen wäre als das Blutungsrisiko.

Für die 110-mg-Dosis von Dabigatranetexilat 2-mal täglich ergab sich im Vergleich mit Warfarin kein Einfluss des CHADS₂-Scores auf die Häufigkeit von Schlaganfällen und systemischen Embolien (Abb. 3). Der CHADS₂-Score wurde prädefiniert in drei Gruppen von 0–1, 2 und 3–6 eingeteilt. Mit 150 mg Dabigatranetexilat 2-mal täglich zeigte sich für alle drei Untergruppen des CHADS₂-Scores eine Überlegenheit gegenüber Warfarin (Abb. 3). Diese Daten legen nahe, dass auch Patienten mit einem niedrigen CHADS₂-Score – sofern sie die Einschlusskriterien der RE-LY-Studie erfüllen – von einer Behandlung mit Dabigatranetexilat (150 mg 2-mal täglich) profitieren.

Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten bei einem CHADS₂-Score von 0–1 unter der niedrigeren Dosis von Dabigatranetexilat signifikant seltener auf als unter Warfarin. Intrakranielle Blutungen waren über alle CHADS₂-Scores hinweg unter beiden Dabigatranetexilat-Dosierungen jeweils signifikant seltener als bei Warfarin.

Dabigatran, Alter und Nierenfunktion

Dabigatran wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Daher war es wichtig, in einer prädefinierten Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie den Einfluss der Nierenfunktion und des Alters auf Schlaganfallhäufigkeit und Blutungskomplikationen zu untersuchen. In der Studie waren 7258 Patienten über 75 Jahre alt und bei 3505 Patienten betrug die Creatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min.

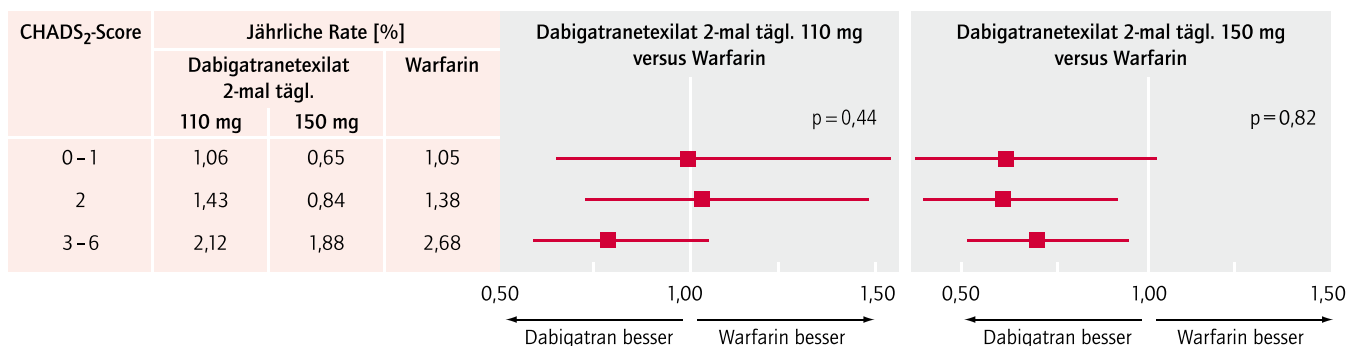


Abb. 3. Forest-Plots der Wirkung von Dabigatran versus Warfarin für die Reduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score [nach 27]

Zulassung bei Vorhofflimmern: Dabigatranetexilat ist in Europa seit dem 4. August 2011 zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren (Schlaganfall, TIA oder systemische Embolie in der Vorgeschichte, linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40%, symptomatische Herzinsuffizienz $\geq$ NYHA II, Alter $\geq$ 75 Jahre, Alter $\geq$ 65 Jahre plus Diabetes mellitus, KHK oder Hypertonie) zugelassen. Die Dosierungsempfehlung lautet 150 mg 2-mal täglich. Bei Patienten $\geq$ 80 Jahre wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos eine Dosierung von 110 mg 2-mal täglich empfohlen. Bei Patienten zwischen 75 und 80 Jahren kann in Einzelfällen bei niedrigem thromboembolischem Risiko in Kombination mit einem hohen Blutungsrisiko die Einnahme von 110 mg 2-mal täglich in Betracht gezogen werden, ansonsten gilt auch in dieser Patientengruppe die empfohlene Tagesdosis von 150 mg 2-mal täglich. Entsprechend sind seit dem 1. September 2011 neben den bereits bisher vorhandenen Dosierungen auch Hartkapseln mit 150 mg Dabigatranetexilat auf dem Markt. Im Gegensatz dazu hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA Dabigatranetexilat nur in der Dosierung 2×150 mg/Tag zugelassen, da sie keine Patienten-Subgruppe identifizieren konnte, in der die niedrigere Dosierung nicht gegenüber der höheren im Nachteil war [Beasley BN, et al. Anticoagulant options – why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. N Engl J Med 2011;364:1788–90].

Kosten der Therapie: Die Tagestherapiekosten betragen unabhängig von der Dosierung (150 mg bzw. 110 mg, jeweils 2-mal täglich) 3,54 Euro (Quelle: Produktkommunikation Boehringer Ingelheim).

Patienten nach schwerem Schlaganfall: Patienten mit Vorhofflimmern, die einen schweren Schlaganfall erlitten haben, sollten zunächst nicht mit Dabigatran behandelt werden, da sie ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko haben. In solchen Fällen sollte ein Zeitraum von 2 bis 4 Wochen vergehen, bevor die Antikoagulation mit Dabigatran begonnen wird. Bis dahin erfolgt die Prophylaxe mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Vorgehen bei Blutungskomplikationen: Die Notfallbehandlung von lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden (insbesondere intrazerebralen oder intrakraniellen) Blutungen unter einer Therapie mit Dabigatran kann mit Prothrombin-Komplekonzentraten, Fresh-frozen Plasma oder rekombinantem Faktor VIIa erfolgen. Ein spezifischer neutralisierender Antikörper gegen Dabigatran ist derzeit in Entwicklung, wurde aber bislang nur in vitro und in Tiermodellen erprobt. Bei Menschen mit schwerwiegenden Blutungen gibt es derzeit noch keine Erfahrung mit diesem spezifischen Antidot.

Für den primären Endpunkt (Schlaganfälle und systemische Embolien) ergab sich kein Einfluss des Alters in den Gruppen <65 Jahre, 65 bis 74 Jahre und $\geq$ 75 Jahre auf die Wirksamkeit von Dabigatran im Verhältnis zu Warfarin. Dies galt auch für die Creatinin-Clearance in Einheiten von 30 bis 50 ml/min, 51 bis 80 ml/min und über 80 ml/min. Zerebrale Blutungen traten in allen drei Altersgruppen und allen Untergruppen der Nierenfunktion unter beiden Dabigatran-Dosierungen seltener auf als unter Warfarin. Erwartungsgemäß waren schwerwiegende Blutungskomplikationen altersabhängig. Der höchste Benefit

für Dabigatran ergab sich in der Altersgruppe der unter 65-jährigen.

Zusammenfassung

Das bisherige Studienprogramm zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigte eine gleich gute Wirksamkeit von 2-mal 110 mg Dabigatranetexilat/Tag im Verhältnis zu Warfarin und eine überlegene Wirksamkeit von 2-mal 150 mg Dabigatranetexilat/Tag. Bezogen auf die Nebenwirkungen sind die am meisten gefürchteten Ereignisse, nämlich zerebrale und intrakranielle Blutungen, mit beiden Dosierungen von Dabigatran seltener als mit Warfarin. Demgegenüber stehen eine etwas höhere Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Sodbrennen – was möglicherweise mit Protonenpumpenhemmern verhindert werden kann – und eine leicht erhöhte Zahl von Myokardinfarkten. In der Gesamtschau aller betrachteten Parameter ergibt sich ein bedeutend positiver „net clinical benefit“ für beide Dosierungen von Dabigatran gegenüber Warfarin. Angesichts der zusätzlich deutlich leichteren Handhabbarkeit von Dabigatranetexilat ist zu erwarten, dass in Zukunft viele Patienten diese Behandlungsoption bevorzugen werden.

Interessenkonflikte

Prof. Diener hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory boards und Vorträge erhalten von: Abbott, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, Glaxo-SmithKline, Janssen-Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth, Yamaguchi. H.-C. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis. Die Neurologische Universitätsklinik Essen hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung.

Dr. Weber und Dr. Frank: keine Interessenkonflikte.

Prof. Weimar hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory boards und Vorträge erhalten von: Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis.

Prof. Kirchhof hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory boards und Vorträge erhalten von: 3M Medica, MEDA Pharma, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, MEDA Pharma, Medtronic, Sanofi-Aventis, Servier, Siemens, TAKEDA, MSD, Merck. Unterstützung für Kongressreisen wurde gewährt von: European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Kompetenznetz Vorhofflimmern (AFNET). Forschungsprojekte werden gefördert von: BMBF, DFG, EU, 3M Medica/MEDA Pharma, Cardiovascular Therapeutics, Medtronic, OMRON, Sanofi-Aventis, St Jude Medical, Fondation Leducq.

Dabigatran for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is an important risk factor for stroke. Oral anticoagulation with vitamin-K-antagonists reduces stroke risk in patients with AF by about 64%. The risk of bleeding is only acceptable if the international normalized ratio (INR) is kept between 2.0 and 3.0. Oral direct thrombin antagonists such as dabigatran are given in a fixed daily dose irrespective of age, body weight or ethnicity. Dabigatran has no interaction with food and only minimal interactions with a few other drugs. The RE-LY study in 18,133 patients with atrial fibrillation showed that dabigatranetexilate 110 mg bid is as effective as warfarin in the prevention of stroke and systemic embolism and that dabigatranetexilate 150 mg bid is superior to warfarin. Both doses of dabigatranetexilate have a significantly lower incidence of cerebral hemorrhage or intracranial bleeds. Dabigatran offers a safe and effective alternative treatment to warfarin in patients with AF.

Key words: Atrial fibrillation, stroke, vitamin-K-antagonists, direct thrombin antagonists, dabigatran

Literatur

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–66.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
3. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–54.
4. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
5. Hart R, Pearce L, Miller V, Anderson D, et al. Cardioembolic vs. non-cardioembolic strokes in atrial fibrillation: Frequency and effect of anti-thrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
6. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156–61.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010: in press.
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006;8:651–745.
11. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
12. Mant J, Hobbs F, Fletcher K, Roalfe A, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
13. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999–1008.
14. Schulman S, Reilly PA. Dabigatran etexilate: future directions in anticoagulant treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(Suppl 1):32S–41S.
15. Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1411–9.
16. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(Suppl 1):9S–16S.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Does dabigatran improve stroke-prevention in atrial fibrillation? *J Thromb Haemost* 2010;8:1438–9.
19. Turpie AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:155–65.
20. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26.
21. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10,810.e1–2.
22. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.
23. Diener HC. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:279–93.
24. Albers G, Diener H-C, Frison L, Grind M, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:690–8.
25. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285–95.
26. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
27. Oldgren J, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS₂ score – a RE-LY® subgroup analysis. *ACC* 2010; Abstract 0903-04.
28. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72.

Patientenorientierte Arzneimittelversorgung

Sicherheit und Wirtschaftlichkeit des Arzneimittelmanagements

Von Wilfried von Eiff (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 285 Seiten, 102 Abbildungen, 13 Tabellen. Gebunden. 59,95 Euro.

Das vorliegende Buch ist eine Sammlung von Expertenwissen zu den Themen Behandlungsfehler, Arzthaftung, Arzneimittelsicherheit und Risikomanagement in der Arzneimitteltherapie.

Die Zusammenstellung der einzelnen Referate beruht primär auf den Ergebnissen eines Symposiums zum Thema „Patientenorientierte Arzneimittelversorgung“ aus dem Jahre 2008. Dieses war das erste einer Themenreihe „Gesundheitswirtschaft“, die von der Dr. Werner Jackstädt-Stiftung, Wuppertal, gemeinsam mit dem Zentrum für Krankenhausmanagement, Münster, durchgeführt wurde.

Darüber hinaus finden sich weitere Beiträge, beispielsweise Erfahrungsberichte und Ergebnisse aus Projekten und Arbeitsgemeinschaften, die im Verlauf der folgenden Jahre hinzugekommen sind. All diese Einzelbeiträge wurden in einheitlichem Format übersichtlich und gut strukturiert vom Herausgeber zusammengestellt, so dass ein ansprechendes Buch entstanden ist.

Medikationsfehler sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -ereignisse (UAW, UAE) sind eine bedeutende Ursache für vermeidbare Krankenhauseinweisungen. Sie beeinträchtigen das Patientenbefinden, verursachen Gesundheitsschäden bis hin zu Organverlusten und Tod und erhöhen die Kosten im Gesundheitswesen zulasten der Solidargemeinschaft erheblich. Über diese Feststellung herrscht überwiegend Konsens im Gesundheitswesen.

Zu Ursachen, Größenordnung und Ausmaß dieser Probleme, aber auch über die tatsächlich durch UAW/ UAE entstehenden Kosten existieren derzeit nur unzureichende Erkenntnisse.

Im Rahmen dieser Symposien hat nun ein Expertenkreis internationale Studien zum Thema Arzneimittelsicherheit ausgewertet, ärztliche Verordnungen im Rahmen der stationären Behandlung analysiert, Risiko-Nutzen-Analysen hinsichtlich pharmazeutischer Präsenz auf Station durchgeführt sowie internationale „Best Practices“ zur Arzneimittellogistik auf mögliche Übertragungen in das deutsche System untersucht. Ziel dieser Bemühungen war es, Näheres zu den Ursachen von Medikationsfehlern herauszufinden, Konzepte für eine sichere Arzneimittellogistik zu entwickeln und konkrete Vorschläge



zur Verbesserung der praktischen Situation zu unterbreiten.

Die Autoren der Beiträge des vorliegenden Buchs sind Experten aus den Bereichen Medizin, Pharmakologie, Pharmazie, Gesundheitsökonomie, Sozialversicherung, Informatik, Qualitätsmanagement und Rechtswesen. Die Ergebnisse ihrer Bemühungen resultierten in konkreten Empfehlungen für das KTQ-Manual (KTQ®: Kooperation für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen) und für die Organisation des Arzneimittelversorgungsprozesses.

Damit ist dieses Buch ein wichtiger Beitrag für alle, die in die Arzneimitteltherapie eingebunden sind.

Christiane Groth-Tonberge,
Freiburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Dabigatran zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Fragen zum Thema

1. Schlaganfallrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern – welche Aussage ist nicht richtig?

- A Das Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmendem Alter
- B Das Risiko ist besonders hoch bei vorangegangener TIA
- C Das Schlaganfall-Rezidivrisiko ist ohne Sekundärprophylaxe höher als bei anderen Schlaganfallursachen
- D Das Schlaganfallrisiko ist bei paroxysmalem Vorhofflimmern geringer als bei permanentem Vorhofflimmern

2. Schlaganfallprävention mit Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS) – was ist falsch?

- A Mit Vitamin-K-Antagonisten konnte das Schlaganfallrisiko insgesamt um 64% gegenüber Placebo reduziert werden
- B Eine orale Antikoagulation mit Warfarin ist ASS überlegen
- C Bei CHADS₂-Score ≥ 2 sollte oral antikoaguliert werden
- D Das optimale Nutzen-Risiko-Verhältnis von Vitamin-K-Antagonisten liegt bei einem INR von 1,5 bis 2,5

3. CHA₂DS₂-VASc-Score – welche Aussage ist richtig?

- A Über die Parameter des CHADS₂-Scores hinaus wird unter anderem ein weiterer Punkt vergeben für Alter > 60 Jahre
- B Nach diesem Score sollte jede Frau mit Vorhofflimmern mit Antikoagulationen behandelt werden
- C Eine Antikoagulation wird erst ab einem Score von > 1 empfohlen
- D Vaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte werden nicht berücksichtigt

4. Vitamin-K-Antagonisten – was ist falsch?

- A Es bestehen Interaktionen mit Soja-Gemüse
- B Der Ziel-INR-Wert wird nach etwa 5 bis 7 Tagen erreicht
- C Ihre Wirkung wird u. a. durch Barbiturate verstärkt
- D Nach Absetzen dauert es bis zu 5 Tage, bis sich die Gerinnung wieder normalisiert hat

5. Welche Aussage zu Dabigatran ist nicht richtig?

- A Dabigatran ist ein direkter Thrombinantagonist
- B Die Verstoffwechselung erfolgt v. a. über CYP-Isoenzyme
- C Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Dabigatranetexilat liegt zwischen 12 und 14 Stunden
- D Die Elimination erfolgt überwiegend über die Niere

6. RE-LY-Studie – welche Aussage ist falsch?

- A 2×150 mg Dabigatranetexilat/d waren Warfarin in der Schlaganfallprävention überlegen
- B Die Wirksamkeit von 2×110 mg Dabigatranetexilat/d und Warfarin war vergleichbar
- C Extrakranielle Blutungen waren bei den ≥ 75 -Jährigen unter Dabigatranetexilat seltener als unter Warfarin
- D Intrakranielle Blutungen waren altersunabhängig unter beiden Dabigatranetexilat-Dosierungen seltener als unter Warfarin

7. RE-LY-Studie: Vergleich von Dabigatran und Warfarin in der Sekundärprävention – was ist falsch?

- A Schlaganfälle/syst. Embolien (prim. Endpunkt) waren unter 2×110 mg Dabigatranetexilat statistisch signifikant seltener
- B Das relative Risiko für den primären Endpunkt war unter 2×150 mg Dabigatranetexilat um 24% reduziert
- C Zerebrale Blutungen waren unter Dabigatran seltener
- D Intrakranielle Blutungen waren unter Dabigatran seltener

8. Wirksamkeit von Dabigatran in Abhängigkeit vom CHADS₂-Score – welche Aussage ist nicht richtig?

- A Mit steigendem CHADS₂-Score nehmen Schlaganfälle und systemische Embolien (primärer Endpunkt) zu
- B Für 110 mg $2 \times /d$ ergab sich im Vergleich mit Warfarin kein Einfluss des CHADS₂-Scores auf den primären Endpunkt
- C Für 150 mg $2 \times /d$ zeigte sich nur für einen CHADS₂-Score von 0–1 bzw. 2 eine Überlegenheit gegenüber Warfarin
- D Auch Patienten mit niedrigem CHADS₂-Score können von einer Behandlung mit Dabigatran profitieren

9. Dabigatran, Alter und Nierenfunktion – welche Aussage ist richtig?

- A Zerebrale Blutungen waren unabhängig von Alter und Nierenfunktion unter Dabigatran seltener als unter Warfarin
- B Es zeigte sich ein Einfluss der Creatinin-Clearance auf die Wirksamkeit von Dabigatran verglichen mit Warfarin
- C Die Wirksamkeit von Dabigatran verglichen mit Warfarin war altersabhängig
- D Für schwere Blutungskomplikationen konnte keine Altersabhängigkeit gezeigt werden.

10. Therapieempfehlungen – was ist falsch?

- A Es wird eine Dosierung von 2×150 mg/d empfohlen
- B Bei Patienten ≥ 80 Jahre wird aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos eine Dosisreduktion empfohlen
- C Nach schwerem Schlaganfall sollten vor Beginn einer Dabigatran-Therapie zunächst über 2–4 Wochen Thrombozytenfunktionshemmer gegeben werden
- D Bei Blutungskomplikationen unter Dabigatran-Therapie kann ein spezifisches Antidot eingesetzt werden

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

Lösungen aus Heft 7/8/2011:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Dabigatran

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. Oktober 2011 bis

15. November 2011)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. November 2011** (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	☐	☐	☐	☐

Stellenwert intravenöser Immunglobuline in der Therapie der multiplen Sklerose

Martin Stangel, Hannover

Die Behandlung der multiplen Sklerose (MS) hat in den letzten Jahren einen wesentlichen Wandel erfahren. Durch die Zulassung mehrerer immunmodulatorischer und immunsuppressiver Arzneistoffe stehen je nach Stadium der Erkrankung eine Reihe von Therapeutika zur Verfügung. Obwohl sie für die Behandlung der multiplen Sklerose nicht zugelassen sind, wurden intravenöse Immunglobuline (IVIg) als Ausweichmittel eingesetzt, wenn andere Basistherapeutika nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden. In den zahlreichen klinischen Studien in den verschiedenen Krankheitsphasen der multiplen Sklerose konnte die Wirksamkeit der intravenösen Immunglobuline jedoch nicht immer bestätigt werden. Durch die neuen Alternativen bei der Behandlung der multiplen Sklerose rückt der Einsatz intravenöser Immunglobuline in den Hintergrund. In diesem Beitrag werden die wesentlichen Ergebnisse der Therapiestudien zu intravenösen Immunglobulinen bei multipler Sklerose zusammengefasst und in den Kontext der bestehenden Behandlungsalternativen gestellt.

Arzneimitteltherapie 2011;29:305–9.

Die Behandlung der multiplen Sklerose (MS) hat sich in den letzten 15 Jahren mit der Zulassung einer Reihe immunmodulatorischer und immunsuppressiver Substan-

zen dramatisch verändert. Heutzutage stellt die Therapie mit einem der Interferon-beta-(IFN-β)-Präparate oder mit Glatirameracetat (GA) die Hauptsäule der Basistherapie bei schubförmiger MS dar. Bei sehr schweren Verläufen und bei Versagen dieser Basistherapie werden der monoklonale Antikörper Natalizumab und das seit März 2011 in Deutschland zugelassene Fingolimod eingesetzt. Eine weitere Option besteht in der Anwendung von Mitoxantron, das auch bei sekundär chronisch progredienter MS eingesetzt wird (Tab. 1). Azathioprin ist zwar auch für die Behandlung der multiplen Sklerose zugelassen, jedoch liegen hier keine nach modernen Qualitätsstandards durchgeführten Studien vor, so dass sein Einsatz in der Praxis nur eine untergeordnete Rolle spielt, beispielsweise bei Vorliegen einer weiteren Autoimmunerkrankung.

In der Vergangenheit wurden immer wieder auch intravenöse Immunglobuline (IVIg) zur Therapie der multiplen Sklerose eingesetzt. Die Rationale dahinter besteht in der im Jahr 1981 erstmals beschriebenen immunmodulatorischen Wirkung intravenöser Immunglobuline bei Kindern mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) [12]. Bereits ein Jahr später wurde die erste Arbeit zum Einsatz intravenöser Immunglobuline bei multipler Sklerose publiziert [19]. Seither wurden eine Reihe von Studien zu intravenösen Immunglobulinen in den verschiedenen Krankheitsphasen der multiplen Sklerose (Tab. 2) durchgeführt. Diese werden hier zusammengefasst und in den Kontext der vorhandenen Therapiemöglichkeiten der multiplen Sklerose gestellt.

Tab. 1. Zugelassene Medikamente zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS)

Verlaufsform der MS:	Zugelassene Arzneistoffe:
Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)	- Interferon beta¹ - Glatirameracetat³
Schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS)	1. Wahl: - Interferon beta² - Glatirameracetat³ - Natalizumab⁴ - Fingolimod⁴ - Azathioprin⁵ 2. Wahl: - Natalizumab⁴ - Fingolimod⁴ 3. Wahl: - Mitoxantron⁶
Sekundär chronisch progrediente multiple Sklerose (SPMS)	- Mitoxantron⁶ - Interferon beta⁷

¹ Zugelassen für CIS sind die Interferon-beta-(IFN-β)-Präparate Avonex®, Betaferon®, Extavia®; ² Für RRMS sind alle IFN-β-Präparate zugelassen (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®); ³ Handelsname: Copaxone®; ⁴ Natalizumab (Tysabri®) und Fingolimod (Gilenya®) sind als primäre Therapie bei zuvor unbehandelten Patienten nur bei hoher Schubaktivität (mindestens 2 Schübe im letzten Jahr mit Krankheitsprogression) zugelassen, die wesentliche Indikation ist die Eskalationstherapie; ⁵ Azathioprin (z. B. Imurek®) ist zugelassen für die Therapie der MS, wenn eine Behandlung mit anderen Basistherapeutika nicht möglich ist oder wenn unter Azathioprin-Behandlung ein stabiler Verlauf erreicht wurde; ⁶ Handelsname: Ralenova®, zugelassen für sekundär chronisch progrediente oder progressiv schubförmige MS mit EDSS-Score 3–6 mit und ohne überlagerte Schübe; ⁷ Nur bei aufgesetzten Schüben, zugelassen sind die Präparate Betaferon®, Extavia®, Rebif®

Prof. Dr. med. Martin Stangel, Abt. Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, E-Mail: stangel.martin@mh-hannover.de

Tab. 2. Verlaufsformen der multiplen Sklerose

Verlaufsform:	Klinische Symptomatik:
Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)	Erstmalige klinische Manifestation, noch keine zeitliche Dissemination nachgewiesen
Schub	Auftreten neuer oder auch reaktiver Symptome, die für mehr als 24 Stunden anhalten
Schubförmig remittierend (RRMS)	Episoden mit klinischer Verschlechterung mit anschließender vollständiger oder teilweiser Besserung mit oder ohne residuelles klinisches Defizit; zwischen den Schüben keine Progression
Sekundär chronisch progredient (SPMS)	Initial schubförmiger Verlauf mit anschließender langsamer Progression und schleichender Zunahme des klinischen Defizits mit und ohne gelegentliche überlagerte Schübe
Primär chronisch progredient (PPMS)	Von Beginn an kontinuierliche langsame Krankheitsprogression mit kleineren Fluktuationen wie Plateaus; keine Schübe

Intravenöse Immunglobuline bei klinisch isoliertem Syndrom (CIS)

Die klinische Erstmanifestation einer multiplen Sklerose, wenn also noch kein zweiter klinischer Schub aufgetreten bzw. kernspintomographisch noch keine zeitliche Dissemination nachzuweisen ist, wird klinisch isoliertes Syndrom (CIS) genannt. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer definitiven multiplen Sklerose wird die Frühtherapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat empfohlen [13]. Beide Therapieoptionen sind für diese Indikation zugelassen (Tab. 1).

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, monozentrischen Studie, an der 91 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom teilnahmen, war die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres einen weiteren Schub zu bekommen, unter intravenösen Immunglobulinen (initial 2 g/kg Körpergewicht [KG], dann alle 6 Wochen für

1 Jahr 0,4 g/kg KG) signifikant reduziert [2]. Zudem waren bei Gabe intravenöser Immunglobuline Anzahl und Größe von T2-Läsionen sowie das Volumen von Gadolinium-anreichernden Läsionen im Vergleich zu Placebo vermindert. Da jedoch für Interferon-beta-Präparate und für Glatirameracetat Studien der höchsten Evidenzklasse vorliegen, kann keine Empfehlung für eine Therapie des klinisch isolierten Syndroms mit intravenösen Immunglobulinen gegeben werden.

Intravenöse Immunglobuline bei schubförmiger MS

In einer ersten größeren randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline in einer Dosis von 0,15 bis 0,2 g/kg KG monatlich über zwei Jahre bei 148 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose untersucht [5]. Die Therapie führte im Vergleich zu Placebo zu einem signifikant günstigeren Verlauf bezüglich der Behinderung (gemessen am EDSS-Score; siehe **Kasten**) und zu einer Reduktion der Schubrate. Leider schloss die Studie keinen MRT-Befund als Verlaufsparameter mit ein. Die Ergebnisse einer Metaanalyse sowie von drei weiteren kleineren Studien zu intravenösen Immunglobulinen bei multipler Sklerose sprachen ebenfalls für deren Wirksamkeit bei der Reduktion der Schubrate [20], ebenso wie retrospektive Untersuchungen in der Anwendung im klinischen Alltag [10]. Dies führte zu der Empfehlung, intravenöse Immunglobuline als Ausweichpräparat bei schubförmiger MS einzusetzen, wenn die Basistherapeutika nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden [13].

In der gut konzipierten PRIVIG (Prevention of relapse with intravenous immunoglobulin)-Studie konnten die Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden [6]. In dieser Studie wurden 127 MS-Patienten randomisiert alle vier Wochen für 48 Wochen mit intravenösen Immunglobulinen (0,2 oder 0,4 g/kg KG) oder mit Placebo behandelt. Nach einem Jahr zeigte sich weder in den klinischen Parametern (primärer Endpunkt: Anteil der schubfreien Patienten) noch in den kernspintomographischen Endpunkten (wichtigster sekundärer Endpunkt: kumulative Anzahl neuer aktiver Läsionen im MRT) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die Studie letztlich zu klein war und aufgrund der niedrigen Schubrate der rekrutierten Patienten die statistische Power nicht ausreichte, kann eine definitive Antwort zur Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei schubförmiger MS nicht gegeben werden. Allerdings stehen mittlerweile eine Reihe von wirksamen Therapien zur Behandlung der schubförmigen MS zur Verfügung, so dass die Bedeutung intravenöser Immunglobuline nur noch gering ist und auf Ausnahmefälle beschränkt bleibt. Die empfohlene Dosis beträgt dann 0,2 g/kg KG monatlich [24].

Intravenöse Immunglobuline zur Schubbehandlung

Die Standardtherapie des MS-Schubes besteht aus hochdosierten intravenösen Glucocorticoiden (1000 mg Methylprednisolon für 3 bis 5 Tage). Bei Nichtansprechen wird

Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke:

Skala von 0–10 zur Feststellung des Grads der Behinderung bei MS-Patienten. Zur Bestimmung werden verschiedene neurologische Funktionssysteme (u. a. Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Blase und Darm, Sehvermögen) bewertet und einem EDSS-Score zugeordnet. 0 entspricht einem unauffälligen neurologischen Befund, 10 Tod infolge MS.

- Ein EDSS-Score von 4 steht beispielsweise für: Patient ist voll gehfähig ohne Hilfe und Rast über mindestens 500 m, selbstversorgend, aktiv während etwa 12 Stunden/Tag trotz relativ schwerer Behinderung
- Ein EDSS-Score von 6 bedeutet: Patient benötigt intermittierend oder auf einer Seite konstant Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100 m ohne Rast zu gehen
- Ein EDSS-Score von 7 steht für: Patient ist unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend an den Rollstuhl gebunden, bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe, im Rollstuhl aktiv etwa 12 Stunden/Tag

in Einzelfällen eine Plasmapherese durchgeführt. In mehreren kleineren Studien wurde die Gabe von intravenösen Immunglobulinen zusätzlich zu Glucocorticoiden untersucht [18, 21, 29]. In keiner der Untersuchungen konnte ein zusätzlicher Nutzen belegt werden. Dies ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass zum einen die Studien zu klein waren und zum anderen die Rückbildung der Schubsymptomatik unter der Gabe eines Glucocorticoids in aller Regel sehr gut ist.

In einer neueren Studie mit offenem Design wurden 23 Patienten mit Glucocorticoid-refraktärer Optikusneuritis mit intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg KG an 5 konsekutiven Tagen, gefolgt von 0,4 g/kg KG monatlich) behandelt [28]. Es zeigte sich eine deutliche Besserung in den visuell evozierten Potenzialen (VEP) bei 78% der Patienten, während dies bei nur 12,5% der Patienten einer historischen, ausschließlich mit Glucocorticoiden behandelten Kontrollgruppe der Fall war. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Gabe von intravenösen Immunglobulinen eine Alternative zur Plasmapherese in der Eskalationstherapie Glucocorticoid-refraktärer Schübe darstellen könnte. Dies erfordert jedoch die Bestätigung in einer randomisierten Studie. Derzeit kann eine Therapie des MS-Schubes mit intravenösen Immunglobulinen außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.

Intravenöse Immunglobuline zur Prävention postpartaler Schübe

Es ist gut belegt, dass es während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit multipler Sklerose zu einer Reduktion, in den Monaten nach der Entbindung dann aber zu einer Zunahme der Schubrate kommt [4]. Eine Therapie mit den zugelassenen Arzneistoffen ist während der Schwangerschaft und Stillzeit jedoch kontraindiziert. In mehreren Fallserien und offenen Behandlungsstudien wurde beschrieben, dass intravenöse Immunglobuline das postpartale Auftreten von Schüben reduzieren können [1, 3, 8]. In einer randomisierten Studie mit 173 Patientinnen mit schubförmig remittierender MS und mindestens einem Schub in den zwei Jahren vor der Schwangerschaft wurden zwei IVIg-Dosierungen verglichen: 0,15 g/kg KG an Tag 1 vs. 0,45, 0,3 und 0,15 g/kg KG an den Tagen 1–3 nach der Entbindung, jeweils gefolgt von 0,15 g/kg KG alle 4 Wochen über 5 Monate [9]. Zwischen den Behandlungsarmen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schubrate festgestellt werden, allerdings ergab der Vergleich mit einer unbehandelten historischen Kontroll-Gruppe [4] eine Reduktion der Schubrate unter intravenösen Immunglobulinen. Aufgrund der fehlenden Placebo-Kontrolle konnte mit dieser Studie die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei der Reduktion postpartaler Schübe leider nicht belegt werden. Da Behandlungsalternativen zur Vermeidung postpartaler Schübe jedoch fehlen, rechtfertigen die vorliegenden Daten die postpartale Gabe intravenöser Immunglobuline (Off-Label-Therapie!). Eine Dosis von 0,15 g/kg KG mit monatlichen Auffrischungen in der gleichen Dosierung für insgesamt fünf Monate scheint ausreichend zu sein.

Intravenöse Immunglobuline bei primär und sekundär chronisch progredienter MS

In der ESIMS-Studie (European study on intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis), einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) untersucht [11]. 318 Patienten wurden monatlich für 27 Monate mit intravenösen Immunglobulinen (1 g/kg KG) oder Placebo behandelt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Zeit bis zur Behinderungsprogression (gemessen am EDSS-Score), in der jährlichen Schubrate oder in der Anzahl der Läsionen im T2-gewichteten MRT. Lediglich die zerebrale Atrophie schritt in der Gruppe der mit intravenösen Immunglobulinen behandelten Patienten langsamer fort. Auch wenn es sich hier – wie von den Autoren spekuliert wurde [7] – um eine neuroprotektive Wirkung handeln sollte, so hat sich diese in den klinischen Endpunkten nicht niederschlagen.

In einer weiteren Studie, in der sowohl SPMS-Patienten (n=197) als auch Patienten mit primär chronisch progredienter MS (PPMS; n=34) über zwei Jahre monatlich mit intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg KG) oder Placebo behandelt wurden, konnte bei den Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS ebenfalls keine klinische Wirksamkeit der intravenösen Immunglobuline gezeigt werden [16, 17]. Bei den Patienten mit primär chronisch progredienter MS war der Anteil der Patienten mit anhaltender Progression unter intravenösen Immunglobulinen geringer als unter Placebo (p=0,028), allerdings haben 18 der Patienten die Studie vorzeitig beendet, so dass die Auswertung für nur 16 Patienten erfolgte. Damit ist diese Studie zu klein, um eine Aussage über die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei primär chronisch progredienter MS treffen zu können. Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen sowohl bei sekundär als auch bei primär chronisch progredienter MS wird deshalb derzeit nicht empfohlen [24].

Intravenöse Immunglobuline als regenerative/remyelinisierende Therapie

Aufgrund von tierexperimentellen Daten wurde den intravenösen Immunglobulinen eine remyelinisierende und damit regenerative Wirkung zugeschrieben [26]. Dies hat zur Durchführung mehrerer Placebo-kontrollierter klinischer Studien geführt [14, 15, 23]. Leider konnte in keiner der Studien eine Verbesserung des klinischen Defizits nachgewiesen werden. Dies könnte einerseits damit zusammenhängen, dass in allen drei Studien Patienten mit einem permanenten, mindestens drei Monate bestehenden Defizit behandelt wurden. Zu diesem Zeitpunkt ist möglicherweise eine Regeneration nicht mehr möglich. Des Weiteren wurden in allen Studien Präparate eingesetzt, die fast ausschließlich IgG enthielten. Die experimentellen Daten deuten jedoch darauf hin, dass für die Remyelinisierung möglicherweise IgM bedeutsam ist [27]. Die klinischen Studien haben damit klar gezeigt, dass intravenöse Immunglobuline keine Rolle als regenerative Therapie bei der multi-

plen Sklerose spielen, wobei dies bislang auch keine andere Therapie leisten kann [22].

Fazit

Neben der Substitutionstherapie bei angeborenen Immundefekten sind intravenöse Immunglobuline eine etablierte immunmodulatorische Therapie, die bei einer Reihe von autoimmunvermittelten Erkrankungen eingesetzt wird. Auf dem neurologischen Fachgebiet trifft dies in erster Linie auf die immunvermittelten Neuropathien zu [24, 25]. In einer ganzen Reihe von klinischen Studien wurde auch die Wirksamkeit bei multipler Sklerose untersucht. Nach anfänglich sehr vielversprechenden Ergebnissen wurden intravenöse Immunglobuline bei multipler Sklerose als Reservetherapie eingesetzt, falls andere Therapien nicht wirksam waren oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wurden. Neuere Studien konnten die primären positiven Ergebnisse jedoch nicht immer bestätigen, so dass die Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei multipler Sklerose nicht gut belegt ist. Aufgrund der Zulassung mehrerer wirksamer neuer Immuntherapien spielen intravenöse Immunglobuline derzeit nur eine untergeordnete Rolle bei der Behandlung der multiplen Sklerose (Tab. 3). Dies entspricht der Einschätzung des Off-Label-Ausschusses des BfArM (www.bfarm.de; Stellungnahme vom 21.06.2010).

Bei chronisch progredienten Verlaufsformen ist der Einsatz intravenöser Immunglobuline aufgrund der vorhandenen Datenlage sicher nicht sinnvoll.

Für die Schwangerschaft und postpartal wird vom Off-Label-Ausschuss zwar keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen, aufgrund fehlender Therapiealternativen ist ein individueller Heilversuch hier jedoch denkbar.

Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils käme der Einsatz intravenöser Immunglobuline bei kindlicher MS möglicherweise infrage, jedoch fehlen hier klinische Studien und Daten, so dass der Off-Label-Ausschuss hierzu keine Aussage macht.

Schwierig ist das Vorgehen bei Patienten, die unter einer schon länger bestehenden Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (vor Veröffentlichung der neueren Studien) einen stabilen Krankheitsverlauf haben. Das Absetzen bzw. Umsetzen der Therapie auf einen der zugelassenen Arzneistoffe könnte problematisch sein. Hier ist eine Fortsetzung der Therapie denkbar, insbesondere falls es durch Absetzen zu neuen Krankheitssymptomen kommt.

Letztlich bleibt zu beachten, dass es sich bei der IVIg-Therapie bei multipler Sklerose um einen Off-Label-Gebrauch handelt, der in jedem Einzelfall begründet sein muss.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat Honorare für wissenschaftliche Vorträge oder Teilnahme an Advisory Boards erhalten von: Baxter, Bayer Healthcare, Biogen Idec, Biotest, CSL Behring, Merck-Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, Talecris, Teva. Die Klinik für Neurologie hat Forschungsunterstützung erhalten von: Bayer Healthcare, Biogen Idec, Merck-Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva.

The role of high dose intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis

The treatment of multiple sclerosis (MS) has dramatically changed in the past 15 years. With the licensing of several immunomodulatory and immunosuppressive substances there are now various treatment alternatives available depending on the stage of the disease. Although not licensed for MS, intravenous immunoglobulins (IVIg) have been used in the past in cases where the basic treatment failed or was not tolerable due to side effects. There is a large number of clinical trials investigating IVIg in the treatment of MS. Unfortunately, early positive reports could not always be confirmed. With new treatments being available the use of IVIg in MS patients will be reduced in the future. The main results of the clinical trials of IVIg in MS are summarised here and put in relation with the available licensed treatments. **Key words:** Multiple sclerosis, intravenous immunoglobulins, treatment, immunomodulation

Literatur

1. Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1133–7.
2. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of

Tab. 3. Empfehlungen zum Einsatz intravenöser Immunglobuline (IVIg) während der verschiedenen Krankheitsstadien der multiplen Sklerose (MS)

Krankheitsstadium:	Empfehlung:	Kommentar:
Schubförmige MS	Einsatz nur in Ausnahmefällen, wenn alle anderen zugelassenen Therapien nicht möglich sind oder ein stabiler Verlauf unter IVIg-Gabe belegt ist	Ältere Studienergebnisse deuteten auf eine Schubreduktion hin; dies konnte durch die Ergebnisse der neueren PRIVIG-Studie nicht bestätigt werden
Sekundär chronisch progrediente MS (SPMS)	Keine Indikation	ESIMS-Studie mit 318 Patienten zeigte keine Wirksamkeit
Primär chronisch progrediente MS (PPMS)	Keine Indikation	Nur eine kleine Studie mit wenigen Patienten vorliegend; die Empfehlung ist auch aus den Daten zur SPMS extrapoliert
Schubtherapie	Keine Indikation	Drei Studien zeigten keinen Effekt von IVIg auf Schubdauer und Regeneration zusätzlich zu Glucocorticoiden
Reduktion postpartaler Schübe	Individuelle Entscheidung	Wahrscheinlich wirksam; Studien waren im Design nicht geeignet, um eine definitive Antwort zu geben
Klinisch isoliertes Syndrom (CIS)	Keine Empfehlung	Eine Studie, allerdings monozentrisch, zeigt vergleichbare Wirkung mit Beta-Interferonen; weitere Studien erforderlich
Regeneration/Remyelinisierung	Keine Indikation	Remyelinisierende/regenerative Wirkungen in Studien aus dem Tiermodell konnten bei MS-Patienten nicht bestätigt werden

- multiple sclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Neurol 2004;61:1515–20.
3. Achiron A, Rotstein Z, Noy S, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. J Neurol 1996;243:25–8.
 4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 1998;339:285–91.
 5. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 1997;349:589–93.
 6. Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: A dose-finding trial. Neurology 2008;71:265–71.
 7. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, et al. European study on intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis. Results of magnetization transfer magnetic resonance imaging analysis. Arch Neurol 2004;61:1409–12.
 8. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. Mult Scler 2000;6(Suppl 2):S18–20.
 9. Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIg in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2007;13:900–8.
 10. Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung H-P. Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis – results of a retrospective multicenter observational study over five years. Mult Scler 2005;11:562–7.
 11. Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:1149–56.
 12. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gamma-globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981;1:1228–31.
 13. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). Nervenarzt 2006;77:1506–18.
 14. Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology 2001;56:1514–22.
 15. Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. A double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 2000;55:1135–43.
 16. Poehlau D, Federlein J, Postert T, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment for patients with primary or secondary progressive multiple sclerosis – outline of a double-blind randomized, placebo-controlled trial. Mult Scler 1997;3:149–52.
 17. Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. Mult Scler 2007;13:1107–17.
 18. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg FT, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. Neurology 2005;64:804–10.
 19. Rothfelder U, Neu I, Pelka R. Therapie der multiplen Sklerose mit Immunglobulin G. Münch Med Wochenschr 1982;124:74–8.
 20. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Eur J Neurol 2002;9:557–63.
 21. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, et al. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. Neurology 2004;63:2028–33.
 22. Stangel M. Neuroprotection and neuroregeneration in multiple sclerosis. J Neurol 2008;255(Suppl 6):77–81.
 23. Stangel M, Boegner F, Klatt CH, et al. A placebo-controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:89–92.
 24. Stangel M, Gold R. Administration of intravenous immunoglobulins in neurology. An evidence-based consensus: update 2010. Nervenarzt 2011;82:415–6, 418–20.
 25. Stangel M, Hartung HP, Gold R, et al. The significance of intravenous immunoglobulin in treatment of immune-mediated polyneuropathies. Nervenarzt 2009;80:678–87.
 26. Stangel M, Hartung H-P. Despair of repair. Immunoglobulins in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:1–4.
 27. Trebst C, Stangel M. Promotion of remyelination by immunoglobulins: implications for the treatment of multiple sclerosis. Curr Pharm Design 2006;12:241–9.
 28. Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulins. Eur J Neurol 2008;15:1163–7.
 29. Visser LH, Beekman R, Tjissen CC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i. v. immune globulins in combination with i. v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. Mult Scler 2004;10:89–91.

Tapentadol, eine innovative Therapieoption bei chronischen Schmerzen

Johann Diederich Ringe, Leverkusen

Tapentadol wird als der erste Vertreter einer neuen pharmakologischen Substanzklasse („MOR-NRI“) angesehen und kombiniert die zwei Wirkungsmechanismen μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NRI) in einem Molekül. Durch Synergismus der beiden Wirkkomponenten soll eine den klassischen Opioiden mindestens vergleichbare Analgesie bei signifikant besserem Verträglichkeitsprofil erzielt werden. Dies konnte unter anderem in Studien bei Patienten mit starken chronischen Schmerzen des Bewegungsapparats bestätigt werden. Darin war Tapentadol Oxycodon (beide als Retardformulierung) in Bezug auf seine analgetische Wirkung mindestens gleichwertig, zeigte jedoch vor allem im Bereich der gastrointestinalen Verträglichkeit ein besseres Nebenwirkungsprofil. Therapieabbrüche waren unter Tapentadol seltener und der Gesundheitsstatus und die Lebensqualität der Patienten besser. Damit stellt retardiertes Tapentadol eine neue vielversprechende Therapieoption für Patienten mit starken chronischen Schmerzen dar.

Arzneimitteltherapie 2011;29:310–4.

Zur Therapie chronischer Schmerzen stehen uns heute verschiedene sehr wirksame Medikamente zur Verfügung und das Wissen um die Notwendigkeit einer guten Schmerztherapie hat sich wesentlich verbessert. Eine zufriedenstellende Behandlung ist jedoch immer noch nicht garantiert. In einer groß angelegten europaweiten Befragung berichten Patienten mit lang anhaltenden oder chronischen Schmerzen nach wie vor über eine unzureichende Schmerztherapie [2]. Eine der Hauptherausforderungen ist es, eine Balance zwischen ausreichender Analgesie und für den Patienten zumutbaren Nebenwirkungen bei insgesamt guter Lebensqualität zu finden. Bei den zentral wirksamen Analgetika stehen gastrointestinale Nebenwirkungen als „Compliance-Verhinderer“ im Vordergrund. Entsprechend steht das Behandlungsziel, mit einem Opioid eine optimale analgetische Wirkung bei trotzdem akzeptablem Nebenwirkungsprofil zu erreichen, für Therapeuten und Patienten immer noch im Mittelpunkt der Diskussion. Mit retardiertem Tapentadol (Palexia® retard) scheint sich eine solche Therapiemöglichkeit zu eröffnen. Zugelassen ist es seit August 2010 für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können. Durch die Kombination zweier Wirkungsmechanismen ist es in der Therapie nozizeptiver, neuropathischer oder gemischter Schmerzen wirksam [5, 8]. Die wesentlichen klinischen Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tapentadol bei Patienten mit chronischen Schmerzen am Bewegungsapparat werden im Folgenden dargestellt.

Pharmakologische Eigenschaften

Tapentadol wird als der erste Vertreter einer neuen pharmakologischen Substanzklasse, der sogenannten MOR-NRI, angesehen. Die Abkürzung ist auf die Kombination zweier

Wirkungsmechanismen in einem Molekül zurückzuführen: μ -Opioid-Rezeptor-(MOR-)Agonismus und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NRI) [5, 8]. Als moderater Agonist am μ -Opioid-Rezeptor greift Tapentadol wie die klassischen Opiode an verschiedenen Stellen in das schmerzverarbeitende System ein: Auf spinaler Ebene hemmt es die Weiterleitung des Schmerzsignals, auf supraspinaler Ebene aktiviert es die hemmenden Schmerzbahnen. Infolge der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung wird die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt und damit dessen Wirkung als schmerzhemmender Transmitter im absteigenden schmerzhemmenden System erhöht [8]. Die Kombination der opioidergen und noradrenergen Wirkkomponenten führt neben der Summation der einzelnen analgetischen Wirkungen zu einer synergistischen Wirkungsverstärkung. Durch die MOR-agonistische Komponente wird die Noradrenalin-Freisetzung im Rückenmark erhöht und die dadurch erzielte Reduktion der Weiterleitung des Schmerzsignals wird durch die NRI-Komponente verstärkt. Aufgrund dieses Synergismus ist sowohl weniger noradrenerge als auch weniger opioiderge Aktivität erforderlich, um einen potenten analgetischen Effekt zu erreichen. Daher weist Tapentadol gegenüber anderen zentral wirksamen Analgetika eine verbesserte Verträglichkeit (insbesondere hinsichtlich Opioid-typischer Nebenwirkungen) bei adäquater Analgesie auf [6, 8]. Beide Wirkungsmechanismen werden direkt durch das Muttermolekül selbst vermittelt, eine metabolische Aktivierung ist nicht notwendig (kein Prodrug) [4].

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Westdeutsches Osteoporose Zentrum (WOZ) und Med. Klinik 4, Klinikum Leverkusen, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Tapentadol (Einzeldosen) beträgt aufgrund des hohen First-Pass-Effekts etwa 32% [9]. Maximale Serumkonzentrationen wurden drei bis sechs Stunden nach der Einnahme der Retardtabletten beobachtet. Zwar war die Bioverfügbarkeit von Tapentadol bei Einnahme nach kalorien- und fettreicher Nahrung erhöht, dies wurde jedoch als nicht klinisch relevant beurteilt. Entsprechend kann Tapentadol unabhängig von der Nahrungszufuhr eingenommen werden. Empfohlen wird die zweimal tägliche Einnahme im Abstand von etwa 12 Stunden [13].

Die Metabolisierung von Tapentadol erfolgt überwiegend über direkte Glucuronidierung (Phase-II-Metabolismus) zu Tapentadol-O-Glucuronid. Es entstehen keine Metabolite, die für die analgetische Wirkung von Tapentadol relevant sind. Da Tapentadol nur zu einem geringen Teil oxidativ metabolisiert wird, sind Cytochrom-P450-basierte klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen unwahrscheinlich [4, 10]. Tapentadol und seine Metaboliten werden zu 99% über die Nieren ausgeschieden; die terminale Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 4 Stunden [13].

Behandlung chronischer Schmerzen des Bewegungsapparats mit Tapentadol

Tapentadol in Retardformulierung wurde gezielt zur Behandlung starker chronischer Schmerzen entwickelt, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen beeinflusst werden können. Im klinischen Prüfprogramm wurde bei mehr als 3600 Patienten untersucht, ob der kombinierte, synergistische Wirkungsmechanismus von retardiertem Tapentadol Vorteile gegenüber einem klassischen Opioid-Analgetikum bei der Behandlung starker chronischer Schmerzen zeigt. Dabei bildete der starke chronische Schmerz des Bewegungsapparats einen Fokus [7].

Gepoolte Auswertung von drei Studien zu chronischen Schmerzen des Bewegungsapparats

Zum Thema Schmerzen des Bewegungsapparats wurden die Daten dreier großer Studien mit Tapentadol zusammenfassend ausgewertet: zwei Studien zur Arthrose des Knies [1, NCT00486811] und eine Studie zu chronischen Rückenschmerzen [3]. In allen Studien wurde Tapentadol mit Placebo und Oxycodon verglichen (Wirkstoffe jeweils als Retardformulierung). Auch bei Einzeldarstellungen zeigten sich signifikante Werte für Tapentadol. Ziel der gepoolten Auswertung war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tapentadol bei einer großen Anzahl von Patienten zu bewerten. Dadurch können sekundäre Endpunkte, die in der Praxis häufig eine ebenso große Relevanz haben wie der primäre Wirksamkeitsendpunkt, mit einer höheren Aussagekraft dargestellt werden. In diesem Fall waren dies beispielsweise die Therapieabbrüche, deren Rate über die Akzeptanz der Therapie durch den Patienten Auskunft geben kann, oder auch die Bewertung von Gesundheitsstatus und Lebensqualität, wodurch eine ganzheitlichere Betrachtung eines neuen Medikaments ermöglicht wird.

Studiendesign

Insgesamt konnten knapp 3000 Patienten in die Auswertung einbezogen werden [6]. Die initialen Patientencharakteristika in den drei Behandlungsgruppen (Placebo, Tapentadol und Oxycodon) waren ausgewogen. Das mittlere Alter lag bei etwa 57 Jahren, wobei rund 73% der Patienten jünger als 65 Jahre waren – dies entspricht dem Alter, in dem die Therapie chronischer Schmerzen des Bewegungsapparats eine besonders große Herausforderung darstellt, denn hier gilt es häufig noch eine Arbeitsfähigkeit zu erhalten. Der Anteil der Frauen war etwas höher (63%). Etwa zwei Drittel der Patienten litten unter Gonarthroseschmerz, rund ein Drittel unter chronischen Rückenschmerzen. Einen Über-

Tab. 1. Patientencharakteristika bei Studienbeginn (Intention-to-treat-(ITT)-Population) [1, 3, 6]

Charakteristika	Placebo (n=991)	Tapentadol (n=978)	Oxycodon (n=999)
Alter (MW±SA [Jahre]):	57,0±12,03	56,8±12,22	56,7±12,39
Altersgruppe (n [%]):			
• < 65 Jahre	718 (72,5)	719 (73,5)	731 (73,2)
• ≥ 65 Jahre	273 (27,5)	259 (26,5)	268 (26,8)
Geschlecht (n [%]):			
• Frauen	640 (64,6)	639 (65,3)	601 (60,2)
• Männer	351 (35,4)	339 (34,7)	398 (39,8)
Schmerzart (n [%]):			
• Gonarthroseschmerz	674 (68,0)	663 (67,8)	673 (67,4)
• Rückenschmerz	317 (32,0)	315 (32,2)	326 (32,6)
Schmerzintensitätsscore [#] (MW±SA):	7,4±1,25	7,4±1,26	7,3±1,21
Schmerzintensität [§] (n [%]):			
• Leicht	0	2 (0,2)	0
• Mittel	143 (14,5)	119 (12,2)	123 (12,3)
• Schwer	845 (85,5)	854 (87,6)	873 (87,7)
Vorangegangene Opioid-Erfahrung [°] (n [%]):			
• Nein	649 (65,5)	641 (65,5)	681 (68,2)
• Ja	342 (34,5)	337 (34,5)	318 (31,8)

[#] Die Baseline-Schmerzintensität ergab sich aus dem Durchschnitt der Schmerzscores auf der numerischen Bewertungsskala (11-Punkte-NRS), aufgenommen während der letzten 72 Stunden vor Randomisierung; [§] Placebo n=988, Tapentadol n=975, Oxycodon n=996; [¶] Leichte Schmerzintensität war definiert als Werte zwischen 1 und <4 auf der numerischen Bewertungsskala, mittlere Schmerzintensität als Werte zwischen ≥4 und <6 und schwere Schmerzintensität als Werte ≥6; [°] Vorangegangene Opioid-Erfahrung war definiert als die Einnahme von Opioid-Analgetika während der letzten 3 Monate vor dem Screening

blick über die wesentlichen Patientencharakteristika in den Studien gibt **Tabelle 1**.

Die Patienten wurden nach Auftitration 12 Wochen lang mit Tapentadol 100 bis 250 mg 2-mal täglich oder mit Oxycodon 20 bis 50 mg 2-mal täglich behandelt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der durchschnittlichen Schmerzintensität gegenüber dem Ausgangswert in der 12. Woche der Erhaltungsphase sowie über die gesamte 12-wöchige Erhaltungsphase, gemessen anhand einer 11-Punkte-NRS (NRS: numerische Rating-Skala). Ebenfalls bestimmt wurden die Responderate auf die Behandlung, die Veränderung auf der PGIC (Patient global impression of change)-Skala sowie der weitere Gesundheitsstatus und die Lebensqualität, die anhand des fünfdimensionalen EuroQol™-Fragebogens (EQ-5D) und des Short-Form-36-Fragebogens (SF-36) erhoben wurden [6].

Ergebnisse zur Wirksamkeit

In allen drei Behandlungsgruppen verringerte sich die durchschnittliche Schmerzintensität im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert. In beiden Verum-Armen nahm die durchschnittliche Schmerzintensität in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert sowie über die gesamte 12-wöchige Studiendauer signifikant mehr ab als unter Placebo ($p < 0,001$). Tapentadol war Oxycodon in beiden primären Wirksamkeitsendpunkten nicht unterlegen ($p < 0,001$). Die Änderung der durchschnittlichen Schmerzintensität im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert ist in **Abbildung 1** dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Ausgangswerte für alle drei Studien praktisch identisch waren [6].

Unter Tapentadol war die Anzahl der Responder in der 12. Woche der Erhaltungsphase sowohl im Vergleich zu Placebo als auch verglichen mit Oxycodon signifikant höher ($p = 0,006$ bzw. $p < 0,001$) [6].

Bei der Befragung der Patienten anhand der Patient-global-impression-of-change-Skala zeigte sich, dass die Patienten

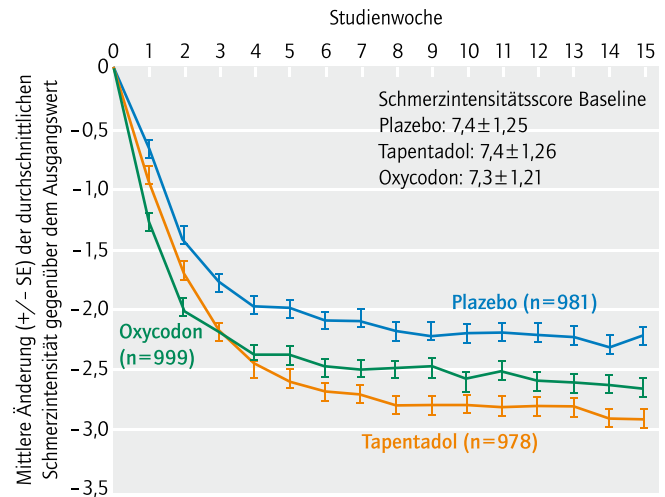


Abb. 1. Mittlere Änderung der durchschnittlichen Schmerzintensität gegenüber dem Ausgangswert über die Zeit unter Verwendung der Last-observation-carried-forward (LOCF)-Methode (ITT-Population) [6]

von beiden aktiven Behandlungen profitierten und ihren Zustand signifikant häufiger als „deutlich verbessert“ bzw. „sehr deutlich verbessert“ empfanden als unter Placebo. Dabei war Tapentadol Oxycodon überlegen ($p < 0,001$). Mehr als die Hälfte der Patienten empfanden unter der Behandlung mit Tapentadol eine deutlich positive Veränderung ihres allgemeinen Befindens [6].

Im SF-36-Fragebogen, anhand dessen die Verbesserung des körperlichen und seelischen Wohlbefindens beurteilt und somit Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten gezogen werden können, war Tapentadol Oxycodon und Placebo in verschiedenen Subkategorien überlegen (**Abb. 2**). Eine Unterlegenheit von Tapentadol gegenüber Placebo konnte in den Bereichen „psychisches Wohlbefinden“ und „Summe der psychischen Komponenten“ gezeigt werden [6] (**Abb. 2**).

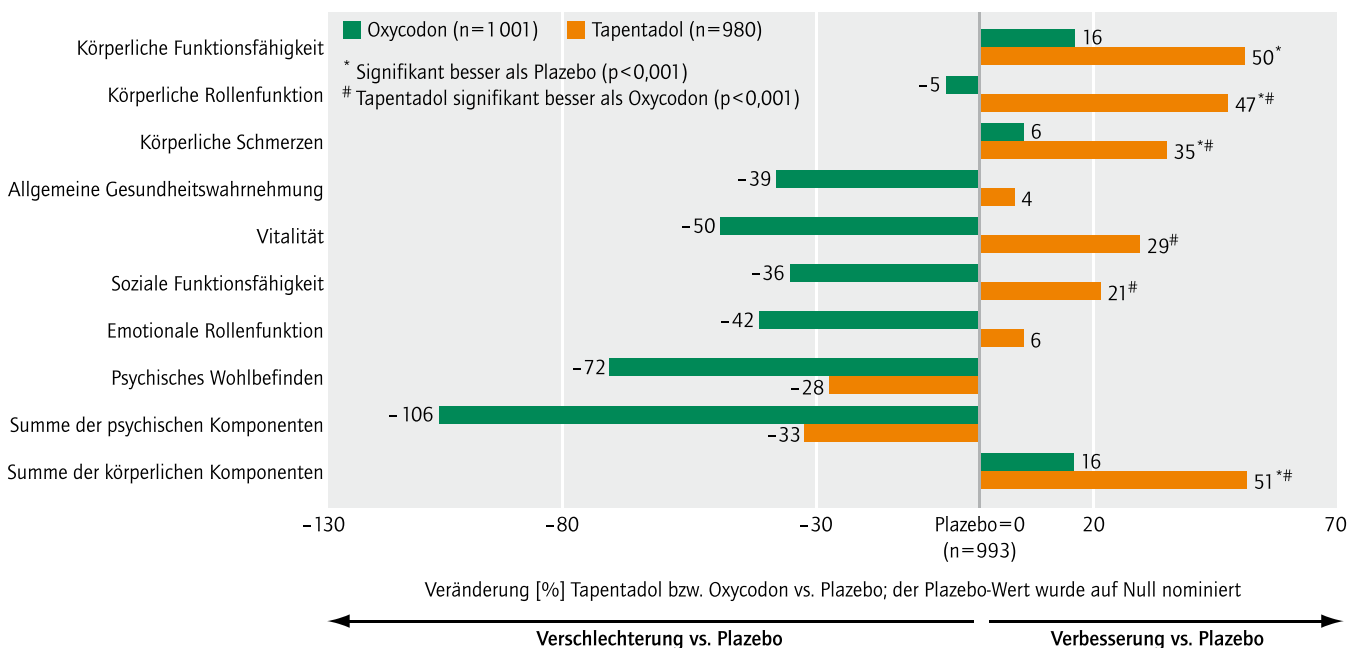


Abb. 2. Verbesserung der Lebensqualität (SF-36) unter Tapentadol bzw. Oxycodon im Vergleich mit Placebo (modifiziert nach [6])

Ergebnisse zur Verträglichkeit

Sowohl Obstipation (16,9% vs. 33,0%) als auch Übelkeit (20,7% vs. 36,2%) und Erbrechen (8,2% vs. 21,0%) traten unter Tapentadol signifikant seltener auf als unter Oxycodon ($p < 0,001$). Zudem war die Zeitdauer bis zum Auftreten dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Tapentadol signifikant länger als unter Oxycodon ($p < 0,001$). Häufigste Ursache für Therapieabbrüche waren unerwünschte Wirkungen. Die Abbruchrate war in der Tapentadol-Gruppe deutlich geringer als im Oxycodon-Arm (43,5% vs. 61,7%) [6].

Langzeitstudienresultate zur Verträglichkeit

Die Verträglichkeit bei dauerhafter Anwendung ist gerade bei Patienten mit chronischen Schmerzen für die Akzeptanz der Therapie von entscheidender Bedeutung.

In einer Studie zum Vergleich von Tapentadol und Oxycodon bei mittelstarken bis starken Schmerzen aufgrund einer Gonarthrose oder chronischen Rückenschmerzen erhielten die Patienten ($n = 1117$) randomisiert im Verhältnis 4:1 entweder Tapentadol in einer Dosierung von 100 bis 250 mg 2-mal täglich oder Oxycodon 20 bis 50 mg 2-mal täglich, jeweils über bis zu 12 Monate. Neben der durchschnittlichen Schmerzintensität (11-Punkte-NRS) wurden unerwünschte Wirkungen und die Anzahl der Therapieabbrüche evaluiert [11].

Die mittlere Behandlungsdauer mit Tapentadol war mit 268 Tagen deutlich länger als unter Oxycodon mit 59 Tagen. Die analgetische Wirksamkeit war in beiden Gruppen vergleichbar, die Therapie mit Tapentadol zeigte sich jedoch insbesondere bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen als besser verträglich: Obstipation, Übelkeit und Erbrechen sowie Schwindel und Pruritus waren unter Tapentadol seltener. Darüber hinaus traten Übelkeit, Erbre-

chen oder Obstipation unter der Oxycodon-Therapie signifikant früher auf ($p < 0,001$). Mundtrockenheit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Somnolenz, Nasopharyngitis und Schlaflosigkeit waren dagegen unter Tapentadol etwas häufiger als unter Oxycodon. Einen Überblick über die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einer Studiengruppe auftraten, gibt **Abbildung 3**.

Insgesamt brachen unter Tapentadol weniger Patienten die Therapie ab als unter Oxycodon (53,8% vs. 65,0%). Auch in dieser Studie waren unerwünschte Wirkungen die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch, wobei Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter Tapentadol seltener waren als unter Oxycodon (22,1% vs. 36,8%). Insbesondere brachen unter Tapentadol weniger Patienten die Studie aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen ab (8,6% vs. 21,5%). Obstipation war unter Oxycodon 4,5-mal häufiger Ursache eines Therapieabbruchs verglichen mit Tapentadol.

Ergänzend wurden im Rahmen der Langzeitstudie Untersuchungen zur physischen Opioid-Abhängigkeit durchgeführt, die auf ein niedriges Risiko für eine physische Abhängigkeit unter Langzeittherapie mit Tapentadol hinweisen.

Verträglichkeit und Sicherheit bei neuropathischem Schmerz

In einer randomisierten Phase-III-Studie mit 588 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wurden die Patienten während einer dreiwöchigen offenen Titrationsphase mit retardiertem Tapentadol (100 bis 250 mg 2-mal täglich) behandelt. Diejenigen Patienten, deren Schmerzintensität um mindestens einen Punkt auf der 11-Punkte-NRS zurückgegangen war ($n = 395$), erhielten anschließend über eine 12-wöchige doppelblinde Phase randomisiert entweder Tapentadol in optimaler Dosierung oder Placebo. Primärer Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen Schmerzintensität.

Die durchschnittliche Schmerzintensität nahm bis zum Studienende unter Tapentadol signifikant stärker ab als unter Placebo ($p < 0,001$). Von den randomisierten Patienten berichteten 53,6% eine mindestens 30%ige Verbesserung der Schmerzintensität von Studienbeginn bis zum Ende der 12-wöchigen doppelblinden Phase. Insgesamt wurde Tapentadol gut vertragen; die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Angst, Diarrhö und Schwindel [12].

Zusammenfassung

Mit Tapentadol steht eine neue Therapieoption zur Behandlung starker chronischer Schmerzen des Bewegungsapparats zur Verfügung. Tapentadol repräsentiert die nächste Generation zentral wirksamer Analgetika im Sinne einer neuen Substanzklasse und weist eine besondere Pharmakologie auf. Zwei synergistisch wirkende Mechanismen, μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, in einem Molekül kombiniert, führen zu einer den Opioiden mindestens vergleichbaren Analgesie bei deutlich verbessertem gastrointestinalem Nebenwir-

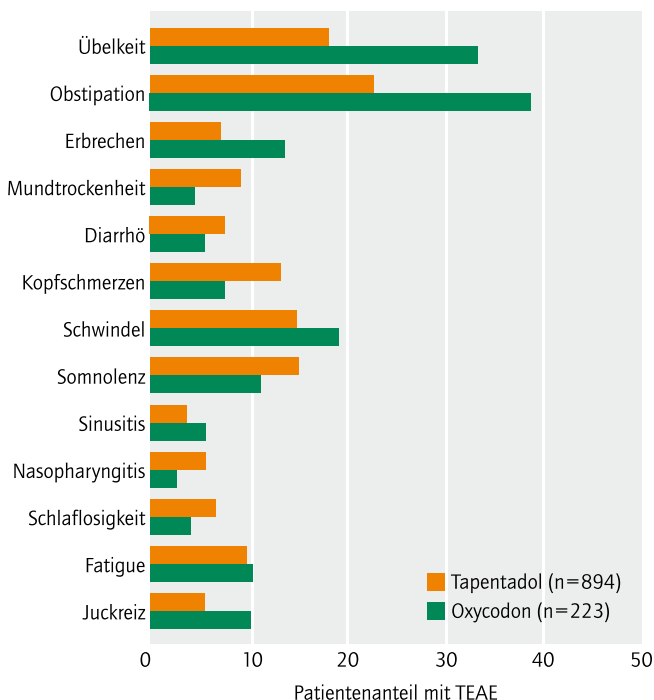


Abb. 3. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten (nach [11])

TEAE: treatment-emergent adverse events

kungsprofil. Weniger Nebenwirkungen, eine höhere Ansprechrate, weniger Therapieabbrüche und eine deutlich verbesserte Lebensqualität geben Hoffnung, dem Teufelskreis aus Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen und daraus resultierender mangelnder Analgesie zu entkommen. Die oben dargestellten Daten sprechen dafür, Tapentadol in die tägliche Praxis der Behandlung von Patienten mit starken chronischen Schmerzen aufzunehmen.

Tapentadol, an innovative therapeutic option in chronic pain

Tapentadol is regarded as the first substance in a new pharmacological class ("MOR-NRI") and combines two mechanisms of action, μ -opioid receptor agonism (MOR) and noradrenaline re-uptake inhibition (NRI) in a single molecule. Due to the synergism of these two active components tapentadol should achieve at least similar analgesia with a significantly better tolerability profile than classic opioids. This assumption could be confirmed in studies on patients with severe chronic musculoskeletal pain. Tapentadol PR (PR: prolonged release) proved to be at least equivalent to oxycodone CR (CR: controlled release) in respect of its analgesic effect, but showed a better tolerability profile, particularly in the field of gastrointestinal side effects. Discontinuations of treatment were unfrequent and the health status and quality of life of patients were better under tapentadol. Tapentadol is a new promising treatment option for patients with severe chronic pain.

Key words: Tapentadol, MOR-NRI, μ -opioid receptor agonism, noradrenaline re-uptake inhibition, synergism, severe pain, quality of life

Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat im Jahr 2010 einen wissenschaftlichen Vortrag zum Thema für die Firma Grünenthal gehalten.

Literatur

1. Afilalo M, Kuperwasser B, Kelly K, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release (ER) for chronic pain due to osteoarthritis of the knee: results of a phase 3 study. *Pain Pract* 2009;9:159.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2010;10:287–333.
3. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787–804.
4. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett* 2008;2:67–75.
5. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: Is there a new pharmacological class of centrally acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010;14:781–3.
6. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27:381–99.
7. Produktmonographie Tapentadol, GRT, 2010.
8. Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM, Jahnel U, et al. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanism of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010;14:814–21.
9. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Göhler K. Pharmacokinetics, excretion and metabolism of tapentadol HCL, a novel centrally acting analgesic in healthy subjects. 2006. Poster presented at the 25th Annual Meeting of the American Pain Society, May 3–6, 2006, San Antonio, Texas, USA.
10. Terlinden R, Kögel B, Englberger W, Tzschentke TM. In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32:31–8.
11. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, et al. Long-term safety and tolerability of Tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* 2010;10:416–27.
12. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–62.
13. Fachinformation Palexia® retard Retardtabletten, Stand August 2010.

Klinische Studie

Hepatitis D

Behandlungsmöglichkeit mit Peginterferon alfa-2a und Adefovir

Die Hepatitis-Delta-Virusinfektion zeichnet sich durch einen aggressiven Verlauf aus. Mit einer Wirkstoffkombination aus Peginterferon alfa-2a und Adefovir konnte erstmals bei mehr als einem Viertel der behandelten Patienten eine Ausheilung der Hepatitis-Delta-Virusinfektion erzielt werden, so die Ergebnisse einer Studie des deutschen Kompetenznetzes Virushepatitis.

Beim Hepatitis-Delta-Virus (HDV) handelt es sich um ein RNS-Virus, das für seine Replikation das vom Hepatitis-B-Virus stammende Oberflächenprotein (HBsAg) als Virushülle benötigt. Eine Hepatitis-D-Virusinfektion kommt deshalb immer nur in Kombination mit einer Hepatitis B vor. Weltweit sind etwa 10 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-D-Virus infiziert. In Deutschland ist Hepatitis D jedoch selten und im Wesentlichen auf Risikogruppen beschränkt. Im Jahr 2010 wurden 10 Fälle an das Robert-Koch-Institut gemeldet. Übertragen wird eine Hepatitis-D-Virusinfektion in erster Linie durch Blut und Blutprodukte, intravenösen Drogenabus und Sexualkontakte. Die chronische Hepatitis-D-Infektion gilt als die aggressivste aller Virushepatitisformen und schreitet oft

zu einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom fort. Vermutlich gibt es acht HDV-Genotypen, wobei der HDV-Genotyp 1 in Europa, im mittleren Osten, in Nordamerika und in Nordafrika am weitesten verbreitet und mit einem schwereren Krankheitsverlauf verknüpft ist als der Genotyp 2. In Zentraleuropa sind insbesondere Migranten mit dem Hepatitis-D-Virus infiziert, die aus Ländern mit einer hohen Virus-Durchseuchung einwandern. Eine standardisierte Therapie der Hepatitis D gibt es derzeit nicht. Allerdings schützt eine Impfung gegen Hepatitis B auch vor Hepatitis D. Für antiviral wirksame Nucleosid- und Nukleotidanaloge wie Adefovir (Hepsera®), Entecavir (Baraclude®), Telbivudin (Selbivo®) und Tenofovir

(Viread®), die bei der chronischen Hepatitis B eingesetzt werden, gibt es momentan noch keine klinischen Daten zur Wirksamkeit bei Hepatitis D. Es konnte eine Reduktion der kovalent geschlossenen zirkulären DNS (ccDNS) in Hepatozyten gezeigt werden, die als Vorlage für die HBsAg-Synthese dient. Das Langzeiterfolg und -überleben von Patienten mit Hepatitis D kann durch eine hoch dosierte Therapie mit Interferon alfa-2a verbessert werden.

Studienziel und -design

In der randomisierten und kontrollierten Studie HIDIT (Hep-net-international delta hepatitis intervention trial), die vom deutschen Kompetenznetz Virushepatitis durchgeführt wurde, wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a plus Adefovir im Vergleich mit einer alleinigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a oder Adefovir untersucht. Zwischen März 2004 und September 2006 wurden 90 Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer Hepatitis-D-Infektion rekrutiert. Die Patienten hatten eine kompensierte Lebererkrankung und Blutuntersuchungen ergaben für mindestens sechs Monate einen positiven HBsAg-Titer, seit mindestens drei Monaten an-

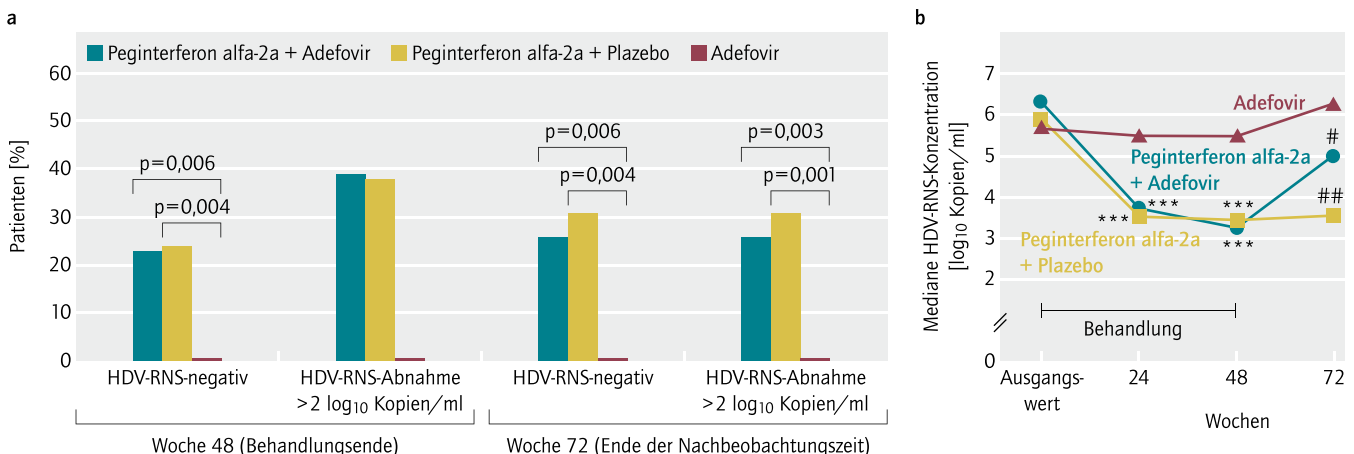


Abb. 1. a) Virologisches Ansprechen in den verschiedenen Behandlungsgruppen: Anteil der Patienten mit negativen HDV-RNS-Serumspiegeln und einer Abnahme der HDV-RNS-Konzentration um > 2 log₁₀ Kopien/ml
b) Virologisches Ansprechen in den verschiedenen Behandlungsgruppen: mediane HDV-RNS-Konzentrationen; *** p < 0,001 vs. Ausgangswert; # p = 0,02 vs. Ausgangswert; ## p = 0,03 vs. Ausgangswert

ti-HDV-Antikörper und einen positiven Nachweis von HDV-RNS im PCR-Assay. Die Patienten wurden randomisiert folgenden drei Studienarmen zugeteilt:

- Peginterferon alfa-2a wöchentlich 180 µg plus Adefovir täglich 10 mg (n=31)
 - Peginterferon alfa-2a wöchentlich 180 µg plus Placebo (n=29)
 - Adefovir wöchentlich 10 mg (n=30)
- Die Studienmedikation wurde jeweils über 48 Wochen verabreicht. Die Nachbeobachtung wurde über weitere 24 Wochen durchgeführt.

Primärer Endpunkt war der Abfall der HDV-RNS-Konzentration unter die Nachweisgrenze in Kombination mit einer Normalisierung der Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Konzentration nach 48 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten die HDV-RNS-Konzentration, die ALT-Werte und die Konzentration des HBsAg nach 48 und 72 Wochen sowie histologische Befunde aus Biopsiematerial.

Studienergebnisse

Zehn Patienten brachen die Studie vorzeitig ab, davon sechs aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung (hepatozelluläres Karzinom oder hepatische Dekompensation). Der primäre Endpunkt, die Normalisierung der ALT-Spiegel und der Abfall der HDV-RNS-Konzentration unter die Nachweisgrenze nach 48 Wochen, wurde von zwei Patienten (7%) in der Kombinationsgruppe und zwei Patienten (7%) unter Peginterferon alfa-2a plus Placebo, aber von keinem der nur mit Adefovir behandelten Patienten erreicht.

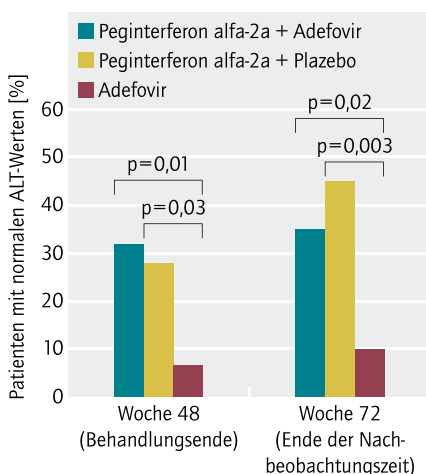


Abb. 2. Anteil der Patienten mit normalen Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Serumkonzentrationen [%]

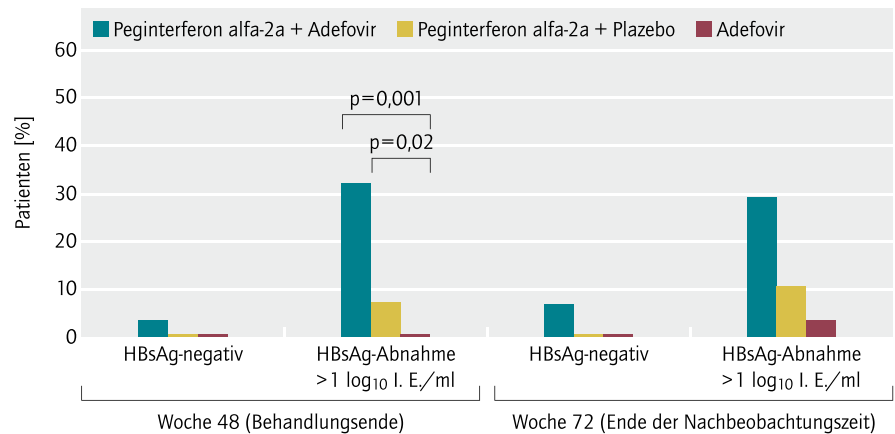


Abb. 3. Änderungen der Konzentration des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg): Anteil der Patienten mit einer Clearance oder Abnahme um $> 1 \log_{10}$ I.U./ml

Nach 48 Wochen waren die HDV-RNS-Werte bei 7 Patienten (23%) der Peginterferon-alfa-2a/Adefovir-Gruppe, bei ebenfalls 7 Patienten (24%) der Peginterferon-alfa-2a/Placebo-Gruppe und bei keinem Patienten der Adefovir-Gruppe negativ (Abb. 1a). Die Ergebnisse nach 72 Wochen sind ebenfalls in Abbildung 1a dargestellt.

Bei den Patienten, die Peginterferon alfa-2a erhielten (mit oder ohne Adefovir), waren die medianen HDV-RNS-Spiegel nach 24, 48 und 72 Wochen signifikant niedriger als der Ausgangswert (Abb. 1b). Eine Reduktion um $\geq 2 \log_{10}$ Kopien/ml nach 72 Wochen wurde von 8 Patienten (26%) der Peginterferon-alfa-2a/Adefovir-Gruppe, von 9 Patienten (31%) der Peginterferon-alfa-2a/Placebo-Gruppe und von keinem Patienten der Adefovir-Gruppe erreicht (Abb. 1a).

Nach dem Behandlungsende hatten zwei Patienten (ein Patient in jeder Peginterferon-alfa-2a-Gruppe) einen Rückfall mit einem erneuten Nachweis von HDV-RNS.

In Woche 48 hatten 32% der Patienten der Kombinationsgruppe, 28% der mit Peginterferon alfa-2a und 7% der mit Adefovir allein behandelten Patienten normale ALT-Spiegel (Abb. 2). Die Werte nach 72 Wochen sind ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt.

Eine deutliche Abnahme der HBsAg-Konzentration zeigte sich nur mit der Kombinationstherapie (Abb. 3). Die mittlere Abnahme gegenüber dem Ausgangswert betrug $0,89 \log_{10}$ I.U./ml nach 48 Wochen ($p=0,002$) und $1,12 \log_{10}$ I.U./ml nach 72 Wochen ($P < 0,001$).

Von 65% der Patienten stand Biopsiematerial vor und nach der Behandlung zur Verfügung. Es wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten mit Peginterferon alfa-2a häufiger auf als mit Adefovir. Dabei waren diese Effekte typisch für eine Therapie mit Interferon alfa oder Adefovir, darunter grippeartige Symptome, Fieber, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden und Hautreaktionen. Unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht registriert.

Fazit

In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Wirkstoffkombination aus Peginterferon alfa-2a und Adefovir eine sichere und wirksame Therapie bei Hepatitis D darstellt. Etwa 30% der Patienten, die mit Peginterferon alfa-2a allein oder in Kombination mit Adefovir behandelt wurden, hatten 24 Wochen nach Behandlungsende signifikant reduzierte HDV-RNS-Spiegel.

Besonders hervorzuheben ist der Einfluss auf die HBsAg-Spiegel: die Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2a und Adefovir führte zu der stärksten Abnahme der HBsAg-Spiegel – bei etwa einem Drittel der Patienten um mehr als $1 \log_{10}$ I.U./ml. Da das Hepatitis-D-Virus HBsAg für seine Replikation benötigt, ist die Reduktion der HBsAg-Spiegel (bestenfalls unter die Nachweisgrenze) nicht nur für Patienten,

die an Hepatitis B erkrankt sind, sondern auch für Hepatitis-D-Patienten von besonderer Bedeutung: ist das Antigen nicht mehr nachweisbar, so gilt der Patient als geheilt.

In Folgestudien sollte geklärt werden, inwieweit eine Optimierung der Medikation, beispielsweise eine Verlängerung der Behandlungsdauer, zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse führt.

Quelle

Wedemeyer H, et al. Peginterferon plus Adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med 2011;364:322–31.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Neurootologie

Behandlung des akuten Hörsturzes mit Glucocorticoiden

Bei Patienten mit akutem Hörsturz ist eine systemische Glucocorticoid-Behandlung genauso wirksam wie die Injektion von Methylprednisolon ins Mittelohr.

Der Hörsturz tritt mit einer Inzidenz von 5 bis 20 pro 100 000 Personen auf. Am häufigsten kommt das Krankheitsbild im Alter zwischen 45 und 55 Jahren vor; etwa ein Drittel der Patienten hat zusätzlich vestibuläre Symptome. Ähnlich wie bei der Neuritis vestibularis wird als Ursache eine Entzündung des VIII. Hirnnervs vermutet. Daher werden Patienten in der Regel mit Glucocorticoiden behandelt.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer lokalen und einer systemischen Glucocorticoid-Therapie verglichen.

Studiendesign und Ergebnisse

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie, die an 16 akademischen Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde. Bei den teilnehmenden 250 Patienten mit einem einseitigem Hörsturz lag der Beginn der Symptome maximal 14 Tage zu-

rück. Die Patienten erhielten entweder über 14 Tage 60 mg Prednison p. o., das anschließend über 5 Tage ausgeschlichen wurden (n=121), oder 4 Injektionen innerhalb von 14 Tagen mit 40 mg Methylprednisolon in das Mittelohr (n=129). Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Der primäre Studienendpunkt war die Änderung der Hörfunktion nach 2 Monaten. Nichtunterlegenheit war definiert als eine Differenz im Hörvermögen von weniger als 10 Dezibel zwischen den beiden Therapien.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 51 Jahre, Männer waren häufiger betroffen als Frauen. Der initiale Hörverlust in Dezibel war erheblich (≥ 50 dB). In der systemisch therapierten Gruppe verbesserte sich die Hörschwelle um 30,7 Dezibel verglichen mit 28,7 Dezibel in der „Injektionsgruppe“. Das Hörvermögen betrug 2 Monate nach der Behandlung 56,0 versus 57,6 Dezibel.

Kommentar

Es ist sehr wertvoll, dass inzwischen in zunehmendem Maße prospektive, randomisierte Studien zu entzündlichen Erkrankungen einzelner Hirnnerven durchgeführt werden. So konnte die Überlegenheit einer Glucocorticoid-Therapie gegenüber Placebo für die periphere Facialisparese, die Neuritis vestibularis und den Hörsturz nachgewiesen werden. Die vorliegende Studie zeigt, dass die unkomplizierte und zudem wesentlich preisgünstigere orale Therapie mit Prednison genauso wirksam ist wie die aufwendige intratympanale Injektion von Methylprednisolon. Das bedeutet, dass nach Ausschluss anderer Ursachen eines Hörsturzes die Behandlung problemlos im ambulanten Bereich durchgeführt werden kann.

Quellen

Rauch SD, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. JAMA 2011;305:2071–9.

Prof. Dr. H.-C. Diener,
Essen

Vorschau:

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

- Therapie des Reizdarmsyndroms
- Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms mit Gefitinib

Aus Forschung und Entwicklung

Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Neue Wirkstoffe beeinflussen den Lipid- und Glucose-Haushalt

Die Mortalität von Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom ist trotz leitliniengerechter Therapie gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Um das Risiko erneuter kardiovaskulärer Ereignisse zu reduzieren, werden unter anderem CSE-Hemmer eingesetzt, die die LDL-Cholesterolspiegel senken. Dalcetrapib hemmt die Aktivität des Cholesterolester-Transferproteins (CETP) und bewirkt so eine Erhöhung des HDL-Cholesterolspiegels. Der duale PPAR- α/γ -Agonist Aleglitazar wirkt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämie positiv auf den Glucosestoffwechsel aus und hat zugleich einen günstigen Einfluss auf die Blutfettwerte. Beide Wirkstoffe werden aktuell in Phase-III-Studien untersucht. Sie wurden bei einem Presseworkshop der Roche Pharma AG in Frankfurt/Main vorgestellt.

Kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind in Deutschland nach wie vor für rund 40 % aller Todesfälle verantwortlich. Zur Sekundärprävention erneuter kardiovaskulärer Ereignisse werden bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter anderem Lipidsenker eingesetzt, allen voran Wirkstoffe aus der Gruppe der CSE-Hemmer („Statine“). Diese senken zwar den Gesamtcholesterolspiegel sowie die LDL-Cholesterolverte und haben darüber hinaus weitere positive Wirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko, aber das verbleibende Risiko ist weiterhin erheblich [1, 2].

Low-Density-Lipoproteine (LDL) transportieren Cholesterin überwiegend über die Blutbahn in die Peripherie und nur zu einem geringen Teil zurück in die Leber. Im Unterschied dazu transportieren High-Density-Lipoproteine (HDL) große Mengen an Cholesterin aus Körperzellen zurück zur Leber, von der es über die Gallenwege ausgeschieden werden kann. Eine inverse Korrelation zwischen den HDL-Cholesterolverten und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wurde bereits durch mehrere epidemiologische Studien belegt [3]. Eine Anhebung des HDL-Cholesterolspiegels scheint daher ein Ansatz für eine Senkung des kardiovaskulären Risikos zu sein.

Erhöhung der HDL-Spiegel

Das Cholesterolester-Transferprotein (CETP) überträgt Cholesterin von HDL auf LDL-Partikel. Durch die Aktivität dieses Enzyms verbleibt Cholesterin also eher in der Peripherie und wird weniger zur Leber zurücktransportiert. Da sich Cholesterin in der Peripherie unter anderem in Gefäßwänden ablagern kann, trägt das Cholesterolester-Transferprotein zur Entstehung einer Atherosklerose bei. Eine Hemmung dieses Enzyms könnte demnach eine antiatherogene Wirkung haben und zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterolspiegel führen.

Daneben hat das Cholesterolester-Transferprotein weitere Funktionen: Es überträgt Triglyceride von verschiedenen anderen Lipoproteinen auf HDL und ist am Lipidtransfer innerhalb verschiedener HDL-Fractionen beteiligt. Weiterhin trägt es zur Entstehung von Prä- β -HDL-Partikeln bei, die den Abtransport von Cholesterin aus damit beladenen Makrophagen in der Gefäßwand fördern.

Der selektive CETP-Hemmer *Dalcetrapib* (Abb. 1) scheint nach den bisherigen Untersuchungen nur die Übertragung von Cholesterin von HDL auf LDL-Partikel zu hemmen, während die anderen Funktionen des CETP wahrscheinlich nicht beeinflusst werden. Ob der Wirkstoff das kardiovaskuläre

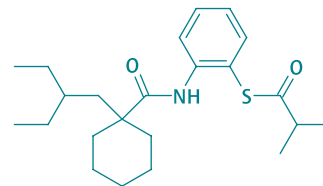


Abb. 1. Dalcetrapib

Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder kürzlich aufgetretenem akutem Koronarsyndrom ergänzend zu einer Standardtherapie weiter senken kann, wird derzeit untersucht. Erste Ergebnisse von Phase-III-Studien werden 2013 erwartet [1, 3, 4].

Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Wenn bei diesen Patienten bereits ein akutes Koronarsyndrom eingetreten ist, ist das Risiko für ein kardiovaskuläres Folgeereignis zusätzlich erhöht. Rund drei Viertel aller Diabetiker versterben schließlich an den Folgen von Herzerkrankungen.

Die Thiazolidindione (Glitazone, Insulinsensitizer) sind seit über 10 Jahren verfügbar. Glitazone wirken als Agonisten am Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR- γ). Sie verringern die Insulinresistenz und wirken dadurch antidiabetisch. Einen Nutzen von einer Therapie mit einem Glitazon haben vor allem Patienten mit metabolischem Syndrom, denn Pioglitazon kann neben dem Blutzucker auch die Blutfettwerte senken. Allerdings kann es unter der Therapie mit einem Glitazon zu Wassereinsparungen im Gewebe und einer vermehrten Bildung von Unterhautfettgewebe kommen [1, 6, 7].

Eine Weiterentwicklung der Glitazone sind die Glitazare: Sie wirken als duale PPAR- α/γ -Agonisten und könnten die Vorteile der Glitazone mit denen der Fibrate, die als Agonisten am PPAR- α -Rezeptor wirken, kombinieren. Fibrate wie Bezafibrat (z.B. Bezafibrat Stada®) oder Fenofibrat (z.B. Lipidil®)

werden bei Fettstoffwechselstörungen eingesetzt. Sie senken die Triglyzerid-, Gesamtcholesterol- und LDL-Spiegel und können die HDL-Cholesterolverte erhöhen. Glucose- und Fettstoffwechselstörungen mit einem einzigen Wirkstoff behandeln zu können, ist ein vielversprechender Ansatz, da Typ-2-Diabetiker häufig auch erhöhte Blutfettwerte haben. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des dualen PPAR- α/γ -Agonisten *Aleglitazar*

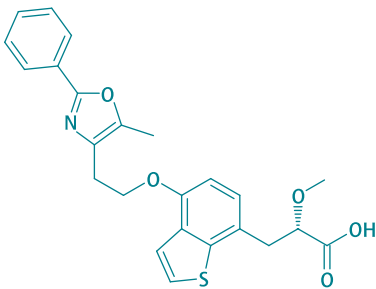


Abb. 2. Aleglitazar

bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kürzlich erlittenem akutem Koronarsyndrom wird derzeit in Phase-III-Studien untersucht [1, 5].

Fazit

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in Deutschland nach wie vor an der Spitze der Todesursachen. Parallel dazu steigt die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 immer weiter. Der Lebensstil in Industrieländern begünstigt diese Entwicklungen und es scheint kein Ende in Sicht. Die Wirkstoffe Dalcetrapib und Aleglitazar sind zwei neue Therapieansätze. Erste Ergebnisse aus den Phase-III-Studien werden in den nächsten Jahren erwartet.

Quellen

1. Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg, Prof. Dr. Andreas Pfützner, Mainz. Presse-Workshop

1. „Kardiovaskuläres Risikomanagement: Innovative Therapieoptionen in der Sekundärprävention“. Frankfurt/M., 3. März 2011, veranstaltet von Roche Pharma AG.
2. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *Am Coll Cardiol* 2005;46:1225–8.
3. Barter P, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–10.
4. Chapman MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J* 2010;31:149–64.
5. www.ClinicalTrials.gov (Zugriff am 7.9.2011).
6. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
7. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. Berlin, 2011 (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2011/>; Zugriff am 7.9.2011).

Dr. Claudia Heß,
Mainz

Therapiehinweise

Frühgeborenenretinopathie

Bevacizumab ist Laserkoagulation überlegen

In einer US-amerikanischen Studie war die intravitreale Bevacizumab-Injektion bei Säuglingen mit einer Frühgeborenenretinopathie im Stadium 3⁺ der derzeitigen Standardtherapie, einer konventionellen Lasertherapie, überlegen. Dies galt für Säuglinge mit einer Erkrankung der Zone I, bei der das Risiko für ein Therapieversagen besonders hoch ist.

Mit einer Inzidenz von 1/820 Kindern ist die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum) eine der häufigsten Erblindungsursachen bei Kindern in Industrieländern. Die Erkrankung betrifft hauptsächlich Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1250 Gramm; in Entwicklungsländern sogar Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von bis zu 2000 Gramm.

Die Vaskularisierung der Netzhautoberfläche beginnt in der 16. Gestationswoche beim inneren Sehnerv und erreicht den Rand der temporalen Netzhaut in der 40. Gestationswoche. Wenn bei Frühgeborenen die Reti-

na noch unvollständig mit Gefäßen versorgt ist und es nach der Geburt zu einer Sauerstoffunterversorgung, insbesondere im Rahmen einer Beatmung, kommt, unterbleibt die weitere Gefäßausreifung. Einige Wochen nach der Geburt kann es unter dem Einfluss von VEGF (Vascular endothelial growth factor) zu einer überschießenden und unkontrollierten Gefäßneubildung kommen, die letztendlich zur Netzhautablösung und Erblindung führen kann. VEGF ist somit ein Schlüsselfaktor für die Entstehung der Frühgeborenenretinopathie.

Nach der derzeit gültigen internationalen Klassifikation wird die Netzhaut

zur Lokalisation der Veränderungen zunächst in drei Zonen unterteilt (Abb. 1):

- Zone I: Zentrale Netzhaut, begrenzt durch einen Kreis um die Papille mit dem Radius des doppelten Papillen-Makula-Abstands; Bereich, der für das spätere Sehen am wichtigsten ist
- Zone II: Netzhautbereich peripher der Zone I, begrenzt durch einen Kreis um die Papille, dessen Radius dem Abstand von der Papille zur nasalen Ora serrata entspricht
- Zone III: Peripherer retinaler „Restbezirk“

Die Ausdehnung der Netzhautveränderung wird anhand von Zeitstunden beschrieben (Abb. 1). Je nach Ausprägung der Erkrankung unterscheidet man die Stadien 1 bis 5 (Tab. 1).

Für Frühgeborene mit einer Retinopathie im Stadium 3⁺ steht seit 1988 die Kryotherapie zur Verfügung und seit den 1990er-Jahren die Laserkoagulation. Durch diese Behandlungen werden VEGF-produzierende Zellen der Retina zerstört. Die Lasertherapie ist bei ungefähr 50% der Frühgeborenen, bei denen Zone 1 betroffen ist, erfolgreich. Jedoch erleiden die Kinder einen

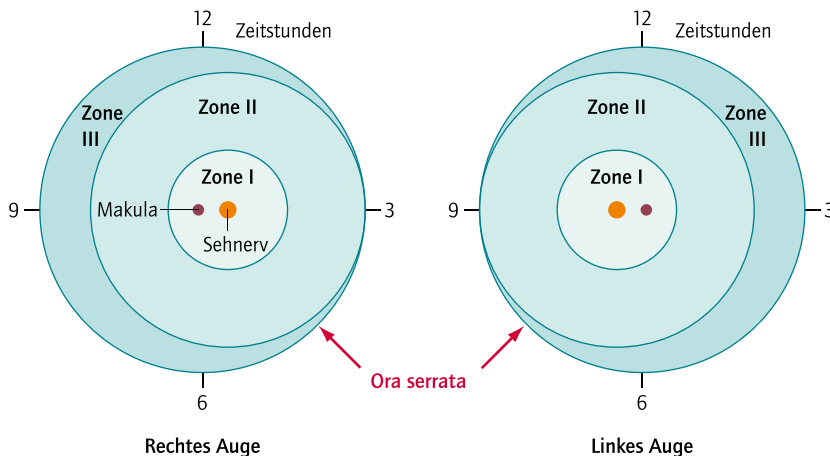


Abb. 1. Lokalisation und Ausdehnung der Frühgeborenenretinopathie (nach [3])

permanenten Verlust des peripheren Gesichtsfelds und zudem häufig eine signifikante Myopie. Wenn die Lasertherapie keinen Erfolg hat, ist eine Vitrektomie erforderlich.

Die Behandlung der Frühgeborenenretinopathie mit antiangiogenen Wirkstoffen, die Wachstumsfaktoren wie VEGF oder PEDF (Pigment epithelial derived factor) hemmen, stellt einen neuen Therapieansatz dar. Der Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) ist derzeit für die Behandlung verschiedener Karzinome zugelassen. Schwere Fälle der Frühgeborenenretinopathie im Stadium 3⁺, 4 oder 5 wurden bereits off Label mit intravitreal appliziertem Bevacizumab behandelt; als Monotherapie oder in Kombination mit konventioneller Lasertherapie

oder einer Vitrektomie. Bei einer zu späten Behandlung mit Bevacizumab kann es allerdings durch Membrankontraktionen zur Netzhautablösung kommen.

In der randomisierten, multizentrischen BEAT-ROP (Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity)-Studie wurde die Wirksamkeit einer intravitreal applizierten Bevacizumab-Monotherapie mit der einer konventionellen Lasertherapie bei Säuglingen mit einer Frühgeborenenretinopathie im Stadium 3⁺, bei denen die Zonen I oder II betroffen waren, verglichen.

Studienziel und -design

Säuglinge mit einem Geburtsgewicht von maximal 1500 Gramm und einem Gestationsalter (Tab. 2) von 30 Wochen oder weniger wurden entweder vier Wochen nach der Geburt oder in der 31. postmenstruellen Woche, je nachdem, welcher Zeitpunkt der spätere war, untersucht.

Fortlaufende Augenuntersuchungen wurden entsprechend den Protokollen der Fachgesellschaften durchgeführt und anhand des internationalen Klassifizierungssystems ausgewertet [3].

Die Kinder hatten eine Frühgeborenenretinopathie im Stadium 3⁺ in beiden Augen, wobei die Zone I oder die posteriore Zone II betroffen war. Patienten mit einer Retinopathie im Stadium 4 oder 5 wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Jeweils 75 Säuglinge erhielten randomisiert entweder Bevacizumab (0,625 mg/0,025 ml) oder eine konventionelle Lasertherapie. In der Bevacizumab-Gruppe war bei 33 Säuglingen die Zone I und bei

42 Säuglingen die Zone II betroffen. In der Lasertherapie-Gruppe waren es 34 bzw. 41 Patienten.

Daten aus anderen Studien weisen auf das Wiederauftreten der Frühgeborenenretinopathie im Stadium 3⁺ nach einer peripheren Netzhautablösung vor der 55. postmenstruellen Woche hin. Primärer Endpunkt war deshalb das Therapieversagen: Neovaskularisierung in einem oder beiden Augen, ausgehend von den Retinagefäßen, die eine erneute Therapie vor der 54. postmenstruellen Woche erforderlich macht. Die Bilder zur Beurteilung der Retinopathie wurden mit dem digitalen Bildsystem RetCam aufgenommen und von sechs unabhängigen Experten ausgewertet. Dies geschah jeweils eine Woche und einen Monat nach der Initialbehandlung und nach jeder weiteren Behandlung sowie in der 54. postmenstruellen Woche.

Studienergebnisse

Die Rezidivrate war bei gemeinsamer Auswertung der Patienten mit einer Retinopathie der Zone I und der Patienten, bei denen die posteriore Zone II betroffen war, in der Lasertherapie-Gruppe mit 26% signifikant höher als in der Bevacizumab-Gruppe (6%) (Odds-Ratio [OR] 0,17; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,05–0,53; p=0,002). Bei alleiniger Auswertung der Patienten mit einer Frühgeborenenretinopathie der Zone I ergab sich eine Rezidivrate von 42% bei Laserbehandlung im Vergleich mit 6% in der Bevacizumab-Gruppe (OR 0,09; 95%-KI 0,02–0,43; p=0,003). Bei den Patienten, bei denen die posteriore Zone II betroffen war, unterschieden sich die Rezidivraten zwischen den beiden Behandlungsmethoden nicht signifikant.

Komplikationen traten bei vier Säuglingen der Lasertherapie-Gruppe auf, bei denen die Zone II betroffen war (ein Fall mit Corneatrübung und drei Fälle mit Linsentrübungen).

Tab. 1. Stadien der Frühgeborenenretinopathie (nach [3])

Stadium 1:	Dünne, weiße Demarkationslinie zwischen vaskulärer und avaskulärer Retina
Stadium 2:	Erhabener weißer bis pinkfarbener Grenzwall zwischen normaler und unreifer Netzhaut
Stadium 3:	Bildung neuer Gefäße und weiterer Wucherungen von Bindegewebe am Rand des Grenzwalls; neu gebildete Gefäße wachsen extraretinal (z. B. in den Glaskörper)
Stadium 4:	a: Partielle Netzhautablösung; Makula anliegend b: Partielle Netzhautablösung; Makula abgehoben
Stadium 5:	Komplette Netzhautablösung
Plus(+)-Erkrankung:	Dilatierete und geschlängelte Gefäße im Bereich des hinteren Pols der zentralen Netzhaut

Tab. 2. Altersbegriffe (nach [4])

Gestationsalter:	Schwangerschaftsdauer ab dem 1. Tag der letzten Regelblutung
Postnatales Alter:	Lebensalter seit der Geburt
Postmenstruelles Alter:	Summe aus Gestationsalter und postnatalem Alter

Bei der konventionellen Lasertherapie werden die Blutgefäße der peripheren Retina permanent zerstört, während nach einer Bevacizumab-Behandlung ein weiteres Wachstum der Blutgefäße in die periphere Retina stattfinden kann. Das konnte in dieser Studie durch Aufnahmen ein Jahr nach der Behandlung bei zwei Kindern mit einer Retinopathie der Zone I bestätigt werden.

Sieben Frühgeborene (5 in der Bevacizumab-Gruppe und 2 in der Lasertherapie-Gruppe) sind während der Studie verstorben. Die Ursachen waren unter anderem Hypoxie, Sepsis und Atemversagen.

Diskussion

Wirkstoffe, die gegen VEGF gerichtet sind, werden bereits erfolgreich bei neovaskulären Augenerkrankungen wie der altersabhängigen Makuladegeneration angewendet. Nun wurde in einer multizentrischen US-amerikanischen Studie mit Frühgeborenen mit einer Retinopathie im Stadium 3⁺ der Zone I oder II die Überlegenheit von intravitreal appliziertem Bevacizumab im Vergleich mit einer konventionellen Lasertherapie demonstriert. Das Risiko für eine Neovaskularisierung der Retina bis zur 54. postmenstruellen

Woche war bei den Säuglingen der Bevacizumab-Gruppe um 20 Prozentpunkte niedriger. Ein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate zwischen den beiden Behandlungsmethoden ergab sich allerdings nur, wenn die Zone I betroffen war; bei Frühgeborenen mit einer Retinopathie der posterioren Zone II unterschieden sich die Rezidivraten zwischen den beiden Behandlungsmethoden nicht signifikant. Da die Frühgeborenenretinopathie der Zone I besonders schwer zu behandeln und die Inzidenz für einen behandlungsbedürftigen Rückfall hier besonders hoch ist, sind die Ergebnisse dieser Studie sehr vielversprechend.

Eine besonders unerwünschte Wirkung bei einer ablativen, konventionellen Lasertherapie, vor allem bei Säuglingen mit einer Retinopathie der Zone I, ist ein signifikanter Gesichtsfeldverlust. Dieses Risiko ist bei einer Behandlung mit Bevacizumab geringer.

Allerdings ist bei der Bevacizumab-Therapie der richtige Zeitpunkt der Anwendung entscheidend. Bei einer zu frühen Injektion kann die notwendige Vaskularisierung gestört werden, bei einer zu späten Injektion kann die Bildung von Narbengewebe beschleunigt werden, was schließlich zur Netzhautablösung führen kann. Deshalb ist

trotz der im Vergleich mit der Lasertherapie einfachen Anwendung von Bevacizumab, bei der beispielsweise keine Narkose erforderlich ist, ein genaues Wissen über die Pathophysiologie der Erkrankung erforderlich.

Bei einer Bevacizumab-Behandlung besteht die Möglichkeit, dass der Wirkstoff über die Blut-Retina-Schranke in die systemische Zirkulation aufgenommen wird. Bislang sind bei dieser Therapie keine systemischen unerwünschten Wirkungen aufgetreten. Dennoch sind größere Studien mit mehr Patienten erforderlich, um Aussagen über die Sicherheit von Bevacizumab bei der Therapie der Frühgeborenenretinopathie treffen zu können.

Quellen

1. Mintz-Hittner HA, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3⁺ retinopathy of prematurity. *N Eng J Med* 2011;364:603–15.
2. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Eng J Med* 2011;364:677–8.
3. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991–9.
4. Clemens S, et al. Leitlinie zur augenärztlichen Screening-Untersuchung von Frühgeborenen. *Ophthalmologe* 1999;96:257–63.

Dr. Tanja Sauße,
Besigheim

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Rivaroxaban – eine neue Alternative zu Warfarin

Der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban ist in der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern eine wirksame Alternative zu Warfarin. Das ergab die ROCKET-AF-Studie, die jetzt veröffentlicht wurde. Die Ergebnisse einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie zur Wirksamkeit in der Sekundärprävention wurden bei einem Pressegespräch der Bayer Vital GmbH am 23. Mai 2011 in Hamburg vorgestellt.

Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämisch bedingte Schlaganfälle. Die mit einem Vorhofflimmern assoziierten Schlaganfälle verlaufen häufig schwerer als

Schlaganfälle anderer Genese und gehen daher auch häufiger mit schweren bleibenden Behinderungen einher.

Ein gut für die Abschätzung des Schlaganfallrisikos geeignetes Instrument ist

der CHADS₂-Score: Bei diesem Punktesystem werden die Risikofaktoren klinisch manifeste Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter über 75 Jahre, Diabetes mellitus und Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke in der Anamnese berücksichtigt. Um noch differenzierter vorhersagen zu können, welche Patienten einen Nutzen von einer Antikoagulation zur Schlaganfallprävention haben, werden derzeit differenziertere Scores diskutiert, bei denen weitere prädiktive Faktoren wie vorbestehende Gefäßerkrankungen und weibliches Geschlecht einfließen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und weiteren Risikofaktoren für einen Schlaganfall gelten Vitamin-K-Antago-

nisten wie Warfarin (Coumadin®) oder Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) als Standardtherapeutika. Obwohl sie sich als wirksam erwiesen haben, werden sie in der Praxis trotz entsprechender Indikation häufig nicht eingesetzt. Grund hierfür ist vor allem die schmale therapeutische Breite: Bei relativer Überdosierung besteht ein hohes Blutungsrisiko [1].

Neues Antikoagulans Rivaroxaban

Ein möglicher neuer Kandidat für die orale Antikoagulation ist der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®). Es ist bisher zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Derzeit wird die Substanz bei weiteren akuten und chronischen thromboembolischen Erkrankungen untersucht, so auch zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern. Im Unterschied zu Vitamin-K-Antagonisten muss die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban nicht durch Laborkontrollen überwacht werden.

Da Rivaroxaban unter anderem über das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln nicht auszuschließen. Rivaroxaban sollte daher bei einer bestehenden Medikation mit starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut nur mit Vorsicht eingesetzt werden, da die Wirksamkeit von Rivaroxaban bei einer solchen Kombination verringert sein könnte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rivaroxaban und starken CYP3A4-Inhibitoren wie einigen Azol-Antimykotika oder HIV-Proteasehemmern kann das Blutungsrisiko erhöht sein. Häufige unerwünschte Wirkungen sind Blutungen, Übelkeit, periphere Ödeme und erhöhte Leberwerte. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung [1, 2].

Die ROCKET-AF-Studie

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban in der Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wurden in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ROCKET AF (The rivaroxaban once

daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) im Vergleich mit Warfarin untersucht. Eingeschlossen waren 14264 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mäßigem bis hohem Schlaganfallrisiko. Sie erhielten randomisiert entweder einmal täglich 20 mg Rivaroxaban (bzw. 15 mg bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion) oder dosisangepasstes Warfarin (Ziel-INR: 2,0–3,0). Primärer Wirksamkeitsempunkt war die Kombination aus Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemischer Embolie. Die Studie war auf Nichtunterlegenheit angelegt.

Wirksamkeit

In der Intention-to-treat-Population erlitten 269 Patienten unter Rivaroxaban und 306 Patienten unter Warfarin einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie, entsprechend einer Häufigkeit von 2,1 bzw. 2,4% pro Jahr (Hazard-Ratio [HR] 0,88; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–1,03; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,12$ für Überlegenheit, Abb. 1). Rivaroxaban war also mindestens genauso wirksam wie Warfarin.

Die Intention-to-treat-Population umfasste nahezu alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie über den vorgesehenen Zeitraum mit dem jeweiligen Antikoagulans behandelt wurden oder nicht. Bei Patienten, bei denen die Studienmedikation vorzeitig abgesetzt wurde, traten allerdings

nach dem Absetzen der Antikoagulanzen vermehrt Schlaganfälle und systemische Embolien auf. Daher wurde die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts Schlaganfall und systemische Embolie auch bei denjenigen Patienten ausgewertet, die die Medikation tatsächlich wie vorgesehen bis zum Studienende eingenommen hatten (Gruppe „Safety while on treatment“). Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin (HR 0,79; 95%-KI 0,66–0,96; $p = 0,02$ für Überlegenheit).

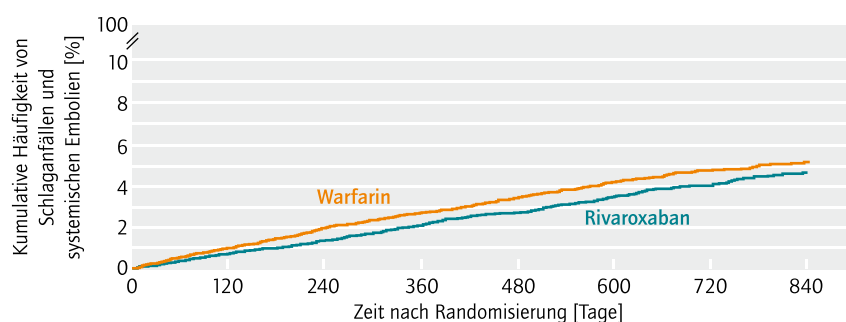
Sicherheit

Beim kombinierten primären Sicherheitsendpunkt, der Häufigkeit von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen, waren beide Substanzen vergleichbar (Tab. 1). Intrakranielle Blutungen und tödliche Blutungen waren unter Rivaroxaban seltener als unter Warfarin [1, 3].

Sekundärprävention

In einer vorab geplanten Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie wurde die Wirksamkeit von Rivaroxaban und Warfarin speziell bei Patienten untersucht, die bereits vor Studienbeginn einen Schlaganfall erlitten hatten. Die Gruppe der „Sekundärpräventionspatienten“ umfasste 55 % der gesamten Studienpopulation.

Das Risiko für den kombinierten Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie war bei diesen Patienten in der Per-Protokoll-Auswertung („Safety while on treatment“) unter Riva-



Personen unter Risiko

Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

Abb. 1. Kumulative Häufigkeit des primären Endpunkts Schlaganfall oder systemische Embolie unter Rivaroxaban (15–20 mg/Tag) und Warfarin (INR 2,0–3,0) in der ROCKET-AF-Studie (Intention-to-treat-Population) (nach [3])

Tab. 1. Häufigkeit von Blutungskomplikationen in der ROCKET-AF-Studie (Auswahl) (nach [3])

	Rivaroxaban (N=7 111) [n (%)]	Warfarin (N=7 125) [n (%)]	Hazard-Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutungen*	1 475 (20,7)	1 449 (20,3)	1,03 (0,96–1,11)	0,44
Alle schweren Blutungen	395 (5,6)	386 (5,4)	1,04 (0,90–1,20)	0,58
Intrakranielle Blutungen	55 (0,8)	84 (1,2)	0,67 (0,47–0,93)	0,02
Tödliche Blutungen	27 (0,4)	55 (0,8)	0,50 (0,31–0,79)	0,003

* Primärer Sicherheitsendpunkt, KI: Konfidenzintervall

roxaban um 13% niedriger als unter Warfarin (2,26 vs. 2,60 Ereignisse pro 100 Patientenjahre für Rivaroxaban vs. Warfarin; HR 0,87; 95 %-KI 0,69–1,10). Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds war in dieser Subgruppenanalyse nicht vorgesehen. Die Sicherheit war wie in der gesamten ROCKET-AF-Studie unter beiden Wirkstoffen vergleichbar.

Diese Subgruppenanalyse ist ein Hinweis darauf, dass Rivaroxaban nicht nur zur Primärprävention von Schlaganfällen, sondern auch in der Sekundärprävention eine wirksame und sichere Alternative zu Warfarin sein könnte. Behandlungsalternativen sind für diese Patienten besonderes wichtig, weil sie mit den Standardtherapien schwieriger zu behandeln sind als

Patienten ohne Schlaganfall in der Anamnese [1, 4].

Fazit

Rivaroxaban hat sich in der ROCKET-AF-Studie als sichere und gut handhabbare Alternative zu Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit persistierendem und permanentem Vorhofflimmern erwiesen. Der Antrag auf Zulassung für diese Indikation wurde eingereicht.

Ein Vorteil von Rivaroxaban gegenüber Warfarin ist, dass auf ein Gerinnungsmonitoring verzichtet werden kann. Dieser Unterschied könnte sich positiv auf die Compliance der Patienten auswirken. In der ROCKET-AF-

Studie fiel dieser Aspekt wegen der in beiden Studiengruppen zwecks Verblindung verlangten Kontrolluntersuchungen nicht ins Gewicht.

Quellen

1. Prof. Dr. Christoph Bode, Freiburg, Prof. Dr. Dr. h. c. Werner Hacke, Heidelberg, Meet-the-Expert-Pressesgespräch „Neue Dimension der Antikoagulation: Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern“, veranstaltet von Bayer HealthCare, Hamburg, 23. Mai 2011.
2. Fachinformation Xarelto®, Stand Juli 2011.
3. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med, Epub ahead of print (doi: 10.1056/NEJMoa1009638).
4. Presseinformation von Bayer HealthCare zur Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie vom 25. Mai 2011.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Neues orales Antikoagulans

Apixaban überzeugt in der VTE-Prophylaxe

Mit Apixaban (Eliquis®) steht seit dem 18. Mai 2011 ein drittes oral anwendbares Antikoagulans in Deutschland zur Verfügung. Genau wie Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®) erhielt der neue Faktor-Xa-Inhibitor zunächst die europaweite Zulassung zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. In mehreren Head-to-Head-Studien war Apixaban in seiner Wirksamkeit dem europäischen Standard Enoxaparin (Clexane®) statistisch signifikant überlegen – bei tendenziell geringerem Blutungsrisiko. Das zeigten die Studienergebnisse, die bei einem Pressegespräch der Firmen Bristol-Myers Squibb und Pfizer im Juni 2011 in München präsentiert wurden.

Apixaban ist ein reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor von Faktor Xa. Das Molekül bindet an das aktive Zentrum des Enzyms und hemmt damit sowohl den freien als auch den im Prothrombinase-Komplex und im Thrombus gebundenen Faktor Xa. Folge dieser Blockade ist eine verminderte Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, die wiederum in einer re-

duzierten Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin resultiert. Dabei bleibt die Thrombinaktivität unbeeinflusst, so dass die Funktion des bereits gebildeten Thrombins nicht beeinträchtigt und somit die Hämostase aufrechterhalten wird.

Das neue Antikoagulans wird zweimal täglich in einer Einzeldosierung von 2,5 mg verabreicht. Die Einnahme der

ersten Dosis erfolgt – im Gegensatz zur präoperativen s.c. Applikation von Enoxaparin – in einem Zeitfenster von 12 bis 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff. Anschließend wird die Apixaban-Gabe zweimal täglich für 32 bis 38 Tage (nach Hüftoperation) bzw. 10 bis 14 Tage (nach Knieoperation) fortgesetzt. Angesichts der raschen, vom pH-Wert des Magens unbeeinflussten Resorption kann der Faktor-Xa-Hemmer unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Dosisanpassungen bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz sind nicht erforderlich, da die Substanz nur zu etwa 25% renal ausgeschieden wird. Ein Monitoring der Blutgerinnungsparameter ist verzichtbar.

ADVANCE-2-/ADVANCE-3-Studie

Zulassungsrelevant waren zwei europäische randomisierte, doppelblinde Head-to-Head-Multicenterstudien, die ein nahezu identisches Design aufwiesen: ADVANCE-2 und ADVANCE-3

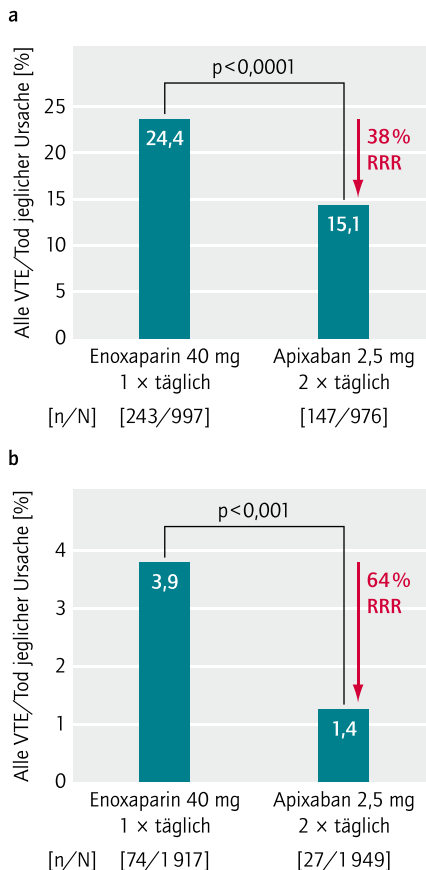


Abb. 1. In den beiden zulassungsrelevanten europäischen randomisierten, doppelblinden Multicenterstudien ADVANCE-2 (a) und ADVANCE-3 (b) war Apixaban hinsichtlich symptomatischer oder asymptomatischer tiefer Venenthrombose, nichttödlicher Lungenembolie und Tod jeglicher Ursache (= primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt) Enoxaparin bei Patienten nach totaler elektiver Kniegelenkersatzoperation (a) bzw. totaler elektiver Hüftgelenkersatzoperation (b) signifikant überlegen. VTE: venöse Thromboembolie; RRR: relative Risikoreduktion

(ADVANCE: Apixaban dosed orally versus anticoagulation with enoxaparin). In beiden Studien, die insgesamt 8464 Patienten nach elektiver totaler Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation umfassten, wurde Apixaban mit subkutan verabreichtem Enoxaparin unter der Maßgabe verglichen, die Nichtunterlegenheit des Faktor-Xa-Inhibitors zu dokumentieren, um im zweiten Schritt seine Überlegenheit gegenüber dem niedermolekularen Heparin zu prüfen. Der Nachweis gelang: Sowohl nach Hüft- als auch nach Kniegelenkersatzoperation war Apixaban im primären Wirksamkeitsendpunkt der beiden Studien – symptomatische oder asymptomatische tiefe Venenthrombose, nichttödliche Lungenembolie und Tod jeglicher Ur-

sache – der herkömmlichen VTE-Standardprophylaxe statistisch signifikant überlegen:

In ADVANCE-2 (totaler elektiver Kniegelenkersatz) erhielten 3057 Patienten über 12 Tage entweder Apixaban in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg (n=1528) oder einmal täglich 40 mg Enoxaparin s.c. (n=1529). Die Enoxaparin-Prophylaxe begann mit Erstinjektion 12±3 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff und wurde 12 bis 24 Stunden nach der Operation weitergeführt. Die Gabe von Apixaban erfolgte 12 bis 24 Stunden nach Wundverschluss.

ADVANCE-3 umfasste 5407 Patienten (totaler elektiver Hüftgelenkersatz), denen die beiden Verumpräparate in gleicher Dosierung und nach adäquatem Anwendungsmodus wie in ADVANCE-2 verabreicht wurden, wobei die Behandlungsdauer hier bei 35 Tagen lag.

In beiden Studien war die relative Risikoreduktion (RRR) zugunsten des oralen Faktor-Xa-Hemmers signifikant (ADVANCE-2: RRR 38%, p<0,0001; ADVANCE-3: RRR 64%, p<0,001; Abb. 1). Gleichzeitig traten starke oder klinisch relevante, nicht starke Blutungen unter Apixaban tendenziell seltener auf (ADVANCE-2: p=0,09; ADVANCE-3: p=0,72). Die Rate an sonstigen unerwünschten Ereignissen war vergleichbar.

Weitere Indikationen für einen potenziellen Einsatz von Apixaban, die derzeit im Rahmen des ausgedehnten EXPANSE-Studienprogramms weltweit untersucht werden, umfassen die

Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern, die Therapie von akuten tiefen Venenthrombosen (TVT) bzw. Lungenembolien sowie die VTE-Prophylaxe bei akut erkrankten, hospitalisierten Patienten.

Fazit

Apixaban überzeugt nicht nur durch ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil, sondern auch durch seine Praktikabilität. Da die erste Einnahme des oralen Faktor-Xa-Inhibitors 12 bis 24 Stunden nach Wundverschluss erfolgt, kann die Antikoagulation in aller Regel am Morgen nach dem chirurgischen Eingriff begonnen werden. Für den Arzt besteht so die Möglichkeit, den Patienten vor der Thromboseprophylaxe zu beobachten, um potenzielle Risiken durch Nachblutungen besser abschätzen zu können. Zudem kann die natürliche Hämostase eintreten. Bei der oralen Gabe sind weder die Einbindung medizinischen Personals noch eine Patientenschulung zur eigenständigen Heparin-Applikation erforderlich. Das neue Antikoagulans fügt sich somit gut in den Klinikablauf ein.

Quelle

Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Darmstadt, Prof. Dr. Andreas Kurth, Mainz. Pressegespräch „Faktor-Xa-Inhibition mit Elikvis® – eine neue Option in der oralen Antikoagulation“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb und Pfizer, München, 21. Juni 2011.

Marianne E. Tippmann,
Ober-Mörlen

Invasive Mykosen

Gute Ansprechrate auf Anidulafungin bei praxisrelevantem Patientenkollektiv

Nicht nur invasive bakterielle Infektionen, sondern auch invasive Mykosen beeinträchtigen die Prognose von Patienten auf Intensivstationen. Das Echinocandin Anidulafungin war in einer aktuellen Studie, die im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Pfizer am 04. April 2011 in Berlin vorgestellt wurde, bei fast 70 % der meist schwer erkrankten Patienten wirksam.

Die Inzidenz invasiver – meist nosokomialer – Infektionen ist deutlich gestiegen. So hat sich von 1997 bis 2006 bei stationären postoperativen

Patienten die Zahl der Sepsis-Fälle verdoppelt, die Anzahl schwerer Sepsen hat sich sogar vervierfacht [1]. Einer internationalen prospektiven Punkt-

prävalenz-Studie zufolge leidet jeder zweite Intensivpatient an einer Infektion und das Erregerspektrum scheint sich zu verschieben: Während bei 47% der Infizierten grampositive Bakterien nachgewiesen wurden, fand man bei 62% gramnegative Bakterien und bei 19% Pilze (weit überwiegend *Candida* spp.) Einige Patienten wiesen multiple Infektionen auf [2].

Zu den Risikogruppen für invasive Mykosen gehören Patienten mit einer Verletzung der Integrität von Haut- oder Schleimhautbarrieren sowie Personen unter Immunsuppression, invasiven Therapiemaßnahmen oder Breitspektrum-Antibiose. Häufig sind Frühgeborene oder Personen über 65 Jahre betroffen [3, 4]. *C. albicans* ist mit 40 bis 50% derzeit noch der häufigste Erreger von Candidämien. Bei Frühgeborenen spielt zudem *C. parapsilosis* und bei älteren Patienten *C. glabrata* eine wichtige Rolle [5]. Invasive Candidosen gehen mit einer Mortalität von mehr als 50% einher, bei inadäquater Initialtherapie beträgt diese sogar mehr als 90% [6].

Pharmakologische Vorteile von Anidulafungin

Zur Behandlung wird meist Fluconazol (z. B. Diflucan®) eingesetzt, aber auch Echinocandine haben einen hohen Stellenwert. So weist Anidulafungin (Ecalta®) einige besondere Vorteile auf: Es wirkt fungizid und ist auch gegen *C. glabrata* uneingeschränkt wirksam. Es zeigt dosisab-

hängige Plasmakonzentrationen mit geringer interindividueller Variabilität und keine nennenswerten Interaktionen. Anidulafungin ist kein klinisch relevantes Substrat, kein Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450-Isoenzymen. Das bedeutet, bei einer Komedikation mit Ciclosporin, Voriconazol oder Tacrolimus müssen diese nicht in ihrer Dosis angepasst werden und die Anidulafungin-Dosis muss nicht adjustiert werden, wenn es zugleich mit Amphotericin B oder Rifampicin verabreicht wird. Außerdem ist seine Pharmakokinetik unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion.

Zugelassen ist Anidulafungin zur Behandlung invasiver Candidosen bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten.

Gute Wirksamkeit bei Schwerkranken

In einer aktuellen exploratorischen, prospektiven, offenen, nichtvergleichenden, multizentrischen Phase-IIIb-Studie wurde Anidulafungin 216 erwachsenen Intensivpatienten (Per-Protocol-Population, PPP) mit Candidämie bzw. invasiver Candidose verabreicht. Dabei handelte es sich um ein für chirurgische Intensivstationen typisches Patientenkollektiv mit klinischen Merkmalen wie Zustand nach Abdominaloperation, solide Tumorerkrankung, Leberversagen, Nierenversagen/Dialyse, Zustand nach Organtransplantation, Neutropenie unter 0,5 Gpt/l und/oder Alter über 65 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 62,2 Jahre. Jeder Vierte hatte eine sehr schlechte Prognose mit einem APACHE-II-Score (siehe Kasten) über 20 Punkte. Die „modified intention to treat“- (MITT)-Population (= Patienten mit nachgewiesener Candidämie/invasiver Candidose, die mindestens eine Dosis Anidulafungin erhalten haben) umfasste 170 Patienten.

Alle Patienten erhielten initial 200 mg Anidulafungin i. v. Ab Tag 2 bis mindestens Tag 10 (maximal Tag 42) wurde die Therapie mit 100 mg/Tag Anidulafungin i. v. fortgeführt. Nach mindestens zehn Tagen unter Anidulafungin konnte bei symptomatischer Besserung und Vorliegen von zwei negativen Blutkulturen ein Wechsel zu oralem Fluconazol bzw. Voriconazol

(Vfend®) erfolgen; dies war bei 44 bzw. 14 Patienten der Fall. Die Gesamttherapiedauer betrug im Median 20 Tage, maximal 56 Tage.

Auf die Behandlung mit Anidulafungin sprachen 69,5% der Patienten an: Sie zeigten bei Therapieende eine Heilung oder signifikante Besserung der Symptome bzw. eine Erreger-Eradikation. Dieser Erfolg war gleichermaßen in fast allen vordefinierten Subgruppen zu verzeichnen, unabhängig von einer oralen Anschlusstherapie. Ein geringeres Ansprechen wurde lediglich bei Patienten mit Neutropenie (50%, n=12) beobachtet. Auch bei Patienten nach einer Organtransplantation war die Ansprechrage geringer (37,5%, n=8). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Anidulafungin oder den oralen Anschlusstherapien traten bei 33 der 216 Patienten auf, führten aber nicht zum Therapieabbruch. Insgesamt wurde Anidulafungin gut vertragen.

Quellen

- Prof. Dr. med. Eckhard Müller, Herne, Prof. Dr. med. Markus Ruhnke, Berlin. Pressegespräch „Mykosen in der Intensivmedizin – worauf kommt es in der antimykotischen Therapie an?“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH, Berlin, 4. April 2011.
- Invasive Candidiasis Intensive Care (ICE) Study, präsentiert auf der Tagung der Society of Critical Care Medicine (SCCM) in San Diego, USA, 15.–19. Januar 2011, noch unveröffentlicht.

Literatur

1. Bateman BT, et al. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology* 2010;112:917–25.
2. Vincent JL, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
3. Laupland KB, et al. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:532–7.
4. Horn DL, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695–703.
5. Pfaller MA, et al. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:278–83.
6. Kumar A, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237–48.

Simone Reisdorf,
Erfurt-Linderbach

APACHE-II-Score

Der APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation)-II-Score wird zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf Intensivstationen verwendet. Bei der Punktevergabe werden aktuelle Befunde (Körpertemperatur, mittlerer arterieller Druck, Herz-/Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH-Wert, verschiedene Laborparameter und Glasgow-Coma-Scale), das Patientenalter und anamnestiche Faktoren (Vorerkrankungen im Bereich von Herz, Lunge, Leber, Niere oder Immunsystem; die Punktevergabe erfolgt in Abhängigkeit vom operativen Status) berücksichtigt. Es können insgesamt zwischen 0 und 71 Punkte erreicht werden; bei einer Gesamtpunktzahl > 34 beträgt die Todesrate etwa 85%.

Red.

— Bücherforum —

PET/CT-Atlas**Interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik**

Von Wolfgang Mohnike, Gustav Hör und Heinrich Schelbert (Hrsg.). 2. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg 2011. XIV, 1 263 Seiten, 1 284 Farbbildungen. Mit CD-ROM. Gebunden. 199,95 Euro.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht es, Stoffwechselvorgänge im menschlichen Körper abzubilden. Für die anatomische Zuordnung ist ein zusätzliches Schnittbildverfahren, beispielsweise die Computertomographie (CT), notwendig. Die Kombination dieser Verfahren (PET/CT) kommt in der onkologischen Diagnostik immer häufiger zum Einsatz und liefert gleichzeitig Informationen zu Stoffwechselfunktionen und Anatomie.

Die 2. Auflage des Atlas zur modernen PET/CT-Diagnostik ist ein praxisorientiertes, anwenderfreundliches Buch, das übersichtlich strukturiert

ist. Das Layout ist bereits beim ersten Aufschlagen sehr ansprechend. Es wird zunächst eine Einführung über PET/CT, deren physikalischen und technischen Hintergrund sowie die verwendeten Tracer gegeben. Die weiteren Kapitel sind nach Fachrichtungen sortiert und jeweils nach dem gleichen Schema aufgebaut, was einen guten Überblick bietet. Für jede Tumortart werden Diagnostik, Therapie, Indikationen von PET/CT sowie Fallstricke bei der Befundung beschrieben. Es folgen in jedem Kapitel mehrere Kasuistiken mit Abbildungen, wozu die Autoren eine Vielzahl von aussagekräftigen Bildern mit hoher Detailerkennbarkeit ausgewählt haben. Gegenüber der Voraufgabe neu hinzugekommen sind die Fachgebiete Neurologie, Pädiatrie, Strahlentherapie und molekulare Onkologie. Neben den onkologischen werden in diesem Buch auch kardiovaskuläre Einsatzbereiche der PET/CT behandelt. Außerdem sind insgesamt über 15 000 Literaturstellen angegeben.



Dieser Atlas ist im deutschsprachigen Raum ein einzigartiges Werk, das fundierte Einblicke in die diagnostischen Möglichkeiten der PET/CT gibt und darüber hinaus zukünftige Entwicklungen dieser beiden bildgebenden Diagnoseverfahren, basierend auf dem Stoffwechsel der (Krebs-)Zelle, aufzeigt.

Eine elektronische Ausgabe in Form einer CD-ROM liegt dem Buch bei.

Dr. Felix Neunhoffer,
Tübingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 74,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 48,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 18,90 Ausland € 36,-); Einzelheft € 10,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Das Protokoll des CHMP-Meetings vom 15. bis 18. August 2011 lag bis Redaktionsschluss noch nicht vor. Relevante Meldungen werden in der November-Ausgabe der *Arzneimitteltherapie* veröffentlicht.

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von Brentuximab vedotin (Adcetris, Seattle Genetics of Bothell): Brentuximab vedotin ist für die Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom und dem seltenen systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (ALCL) beschleunigt zugelassen worden. Die Substanz ist ein sogenanntes Antikörper-Konjugat, das heißt, die Verbindung besteht aus zwei Teilen, einem Antikörper, der gegen das Tumorentigen CD30 gerichtet ist, und mehreren Molekülen des Zytostatikums Monomethylauristatin. Es ist zugelassen für Patienten mit Hodgkin-Lymphom, deren Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation oder nach zwei vorangegangenen Chemotherapien progredient ist, sowie bei Patienten mit ALCL, deren Erkrankung nach einer Chemotherapie fortschreitet.

Mitteilung der FDA vom 19.08.2011

Zulassung der fixen Kombination von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir DF (Complera, Gilead): Eine Tablette Complera enthält die beiden nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NRTI) Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir (300 mg) sowie den nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRTI) Rilpivirin (25 mg). Die Tablette beinhaltet somit ein vollständiges Regime zur Therapie einer Infektion mit HIV 1 und ist zugelassen bei erwachsenen nicht vorbehandelten Patienten. Die Einnahme erfolgt einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.

Mitteilung der FDA vom 11.08.2011

Zulassung für Icatibant (Firazyr, Shire Human Genetic Therapies): Icatibant ist zugelassen zur Behandlung akuter Attacken des hereditären Angioödems (HAE), einer seltenen Erbkrankheit, bei der es zu immer wiederkehrenden

Ödemen der Haut, Schleimhäute und der inneren Organe kommt, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können. Ursache ist ein genetischer Defekt, der zu einem Mangel an C1-Esterasehemmer (C1-INH) führt. Eine zentrale Rolle bei der Ödembildung spielt das Peptid Bradykinin, dessen Ausschüttung bewirkt, dass vermehrt Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Gewebe übertreten kann. Icatibant blockiert Bradykinin-B₂-Rezeptoren, so dass die Wirkung von körpereigenem Bradykinin unterdrückt wird. Die Applikation erfolgt subkutan und kann vom Patienten selbst durchgeführt werden. In Deutschland wurde Icatibant im Jahr 2008 zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 25.08.2011

Zulassung für Vemurafenib (Zelboraf, Roche): Vemurafenib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom. Allerdings nur bei Patienten mit einer bestimmten Protein-Mutation, der BRAF-V600-Mutation. Die Mutation muss durch den ebenfalls von der FDA zugelassenen Test „cobas 4800 BRAF V600“ nachgewiesen werden. Das BRAF-Protein ist normalerweise an der Regulation des Zellwachstums beteiligt und liegt etwa bei der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in mutierter Form vor. Diese mutierten Formen des BRAF-Proteins werden durch Vemurafenib gehemmt.

Mitteilung der FDA vom 17.08.2011

Zulassungserweiterung für Onabotulinumtoxin A (Botox, Allergan): Das hochwirksame Nervengift kann in den USA zukünftig auch als Injektion bei Harninkontinenz eingesetzt werden bei Patienten, die aufgrund neurologischer Erkrankungen wie etwa multipler Sklerose oder Verletzungen des Rückenmarks an Inkontinenz leiden. Die Substanz wird bei einer Blasen-Spiegelung in die Blase gespritzt und sorgt den Studien zufolge für bis zu neun Monate für eine Entspannung des Organs und eine Ausweitung der Speicherkapazität.

Mitteilung der FDA vom 25.08.2011

Sicherheitshinweis zu Citalopram (z. B. Cipramil) in hoher Dosierung: Das Antidepressivum Citalopram soll nicht mehr in Dosen höher als 40 mg pro Tag

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

angewendet werden, weil es zu einer QT-Zeit-Verlängerung im EKG kommen kann, die potenziell Ursache für fatale Herz-Rhythmusstörungen sein kann.

Mitteilung der FDA vom 24.08.2011

Sicherheitshinweis zu Fluconazol (z. B. Diflucan) in der Schwangerschaft: Bei Einnahme hoher Dosen von Fluconazol (400–800 mg/Tag) über einen längeren Zeitraum im ersten Trimester der Schwangerschaft könnte es in seltenen Fällen zu ausgeprägten Schäden beim Kind kommen. Diese Dosierung wird bei schweren, lebensbedrohlichen Pilzinfektionen eingesetzt. Die Fachinformationen werden entsprechend geändert. Für Dosierungen wie sie zur Behandlung einer vaginalen Candidose eingesetzt werden, besteht kein Grund zur Änderung der Risikoeinschätzung.

Mitteilung der FDA vom 03.08.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) wegen pulmona-

ler arterieller Hypertonie: Bei Behandlung mit dem Tyrosinkinasehemmer besteht ein potenzielles Risiko einer präkapillären, pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). In der Pharmakovigilanz-Datenbank des Herstellers wurden Fälle von PAH in Zusammenhang mit der Behandlung mit Dasatinib identifiziert. In dem Rote-Hand-Brief werden Empfehlungen gegeben, um das Risiko einer PAH zu minimieren. Die Fachinformation wurde entsprechend geändert.

Dasatinib ist in der EU seit November 2006 zugelassen bei neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinib sowie bei Ph⁺ akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 165 vom 04.08.2011

Rote-Hand-Brief zu pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx, Janssen-Cilag) wegen Lieferschwierigkeiten: Vermutlich kommt es in Deutschland über einen Zeitraum von mehreren Monaten zu Engpässen in der Patientenversorgung. Daher wird empfohlen, bereits mit Caelyx therapierte Patienten prioritär gegenüber Neueinstellungen zu behandeln. Behandlungsalternativen sollten in Betracht gezogen werden. Der wirksame Bestandteil von Caelyx ist Doxorubicin, ein zytotoxisches Anthracyclin-Antibiotikum. Zugelassen ist das Arzneimittel bei metastasierendem Mammakarzinom, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, progressivem multiplem Myelom und im Zusammenhang mit AIDS auftretendem Kaposi-Sarkom.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 167 vom 08.08.2011

Rote-Hand-Brief zu Rituximab (MabThera, Roche) wegen potenziell tödlichen Infusionsreaktionen: Zugelassen ist der gegen CD20 (wird auf B-Lymphozyten exprimiert) gerichtete Antikörper bei bestimmten Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen und chronisch lymphatischer Leukämie sowie zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Zu den wesentlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören infusionsbedingte Reaktionen. In seltenen

Fällen kann es zu schweren, auch tödlich verlaufenden infusionsbedingten Reaktionen kommen. Nach neuesten Erkenntnissen können solche Reaktionen auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis vorkommen. Die Fachinformationen werden derzeit entsprechend aktualisiert.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 166 vom 08.08.2011

Rote-Hand-Brief zu Vimpat-Sirup (Wirkstoff: Lacosamid, UCB Pharma) wegen Qualitätsmangels: Das Antiepileptikum ist indiziert zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren. Die Darreichungsform „Vimpat 15 mg/ml Sirup“ wird seit dem 15. September 2011 wegen eines Qualitätsmangels zurückgerufen. Aufgrund von Ausfällungen ist der Wirkstoff Lacosamid nicht homogen im Sirup verteilt, so dass es zu Über- oder Unterdosierungen kommen kann. Andere Darreichungsformen von Vimpat (Tabletten, Infusionslösung) sind nicht betroffen. Wenn möglich, sollten die Patienten von Sirup auf Tabletten umgestellt werden. Für Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, wird die Möglichkeit geprüft, die in den USA zugelassene Vimpat-Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) verfügbar zu machen. Falls von Lacosamid auf eine alternative Behandlung der Epilepsie umgestellt wird, ist ein schrittweises Absetzen empfohlen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 163 vom 29.07.2011

Sicherheitshinweis zu Metamizol (z. B. Novalgin) wegen Agranulozytosen: Anlass für die Erinnerung an die seit Langem bekannte, sehr seltene Nebenwirkung Agranulozytose ist der dramatische Fall einer 41-jährigen Patientin, die über etwa zehn Wochen wegen Rückenschmerzen 3-mal täglich 30 Tropfen Metamizol eingenommen hatte. Sie entwickelte eine Agranulozytose, im Verlauf entstanden mehrere Komplikationen, so dass die Frau erst nach fünf Wochen Krankenhausaufenthalt in die ambulante Betreuung entlassen werden konnte. Außerdem gibt es eine Zunahme der Meldungen von Agranulozytosen im Zusammenhang mit Metamizol in den letzten Jahren. Insgesamt sind zwischen 1990 und 2010

etwa 300 Fälle von Agranulozytosen im Zusammenhang mit Metamizol gemeldet worden, mit einem tödlichen Ausgang in etwa 20% der Fälle. Der große Anteil an letalen Verläufen ist wahrscheinlich auf einen sogenannten Reporting Bias zurückzuführen, da schwer beziehungsweise tödlich verlaufende Fälle eher als unkomplizierte Verläufe gemeldet werden.

Metamizol wurde in den 1970er Jahren in vielen Ländern aufgrund des Agranulozytose-Risikos vom Markt genommen (z. B. USA, Australien, Japan sowie in den meisten Ländern der Europäischen Union). In Deutschland wurden im Jahr 1987 alle Metamizol-haltigen Kombinationspräparate vom Markt genommen und die Monopräparate der Rezeptpflicht unterstellt. Darüber hinaus wurden die Indikationen eingeschränkt auf: akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Aufgrund der Gefahr von Schockreaktionen ist dabei die parenterale Anwendung von Metamizol ausdrücklich nur dann indiziert, wenn eine orale Applikation nicht infrage kommt.

Trotz dieser Indikationseinschränkungen verzehnfachte sich die Zahl der Metamizol-Verordnungen in Deutschland im ambulanten Bereich von etwa zehn Millionen Tagesdosen im Jahr 1990 auf mehr als 110 Millionen im Jahr 2009. Da es sich um eine sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt (<1 zu 10000), sieht die Mehrzahl der Ärztinnen und Ärzte auch bei langjähriger Verschreibung von Metamizol keinen Fall einer Agranulozytose. Dies trägt möglicherweise zur Unterschätzung des Risikos und zur Verordnung außerhalb der zugelassenen Indikationen bei.

Aus Sicht der AkdÄ sollte Metamizol strikt nur innerhalb der oben genannten zugelassenen Indikationen verordnet werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 168 vom 19.08.2011

Bettina Christine Martini,
Legau