

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Vasopressin-Rezeptorantagonist bei Hyponatriämie:
Tolvaptan**

**Bendamustin – antitumorales N-Lost-Derivat mit
klinischen Besonderheiten**

**Aktualisierte IDSA-Leitlinie zur Behandlung
invasiver Candida-Infektionen**



Orale MS-Therapie mit Fingolimod oder Cladribin

**Vorhofflimmern: Clopidogrel plus ASS versus
ASS-Monotherapie**

**Trastuzumab: Gezielte Therapie für das metastasierte
Magenkarzinom**

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
28. Jahrgang · Heft 4
April 2010

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2008
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Jürgen Schölmerich, Regensburg

Brauchen wir bessere oder andere klinische Studien? 109

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Peter Gross, Dresden, und Susanne Heinzl, Reutlingen

Vasopressin-Rezeptorantagonisten bei Hyponatriämie 110

Tolvaptan als erster Vertreter eines neuen Therapieprinzips

Übersichten

Jürgen Barth und Mathias J. Rummel, Gießen

Bendamustin – antitumorales N-Lost-Derivat mit klinischen Besonderheiten 114

Cordula Lebert, Günther Scherbel und Rainer Höhl, Nürnberg

Aktualisierte IDSA-Leitlinie zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen 123

Kommentierte Zusammenfassung

Zertifizierte Fortbildung



133

Klinische Studien

Multiple Sklerose: Orale Therapie mit Fingolimod 135

Multiple Sklerose: Orale Therapie mit Cladribin 138

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise

141

Nebenwirkungen bei älteren Menschen: Sturzrisiko unter häufig eingesetzten Arzneistoffklassen – Vorhofflimmern: Clopidogrel plus ASS versus ASS-Monotherapie – Pharmakovigilanz: Arzneimittelinteraktionen aktuell

Kongresse, Symposien, Konferenzen

144

Trastuzumab: Gezielte Therapie für das metastasierte Magenkarzinom – Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom Stadium III: In Kombination mit Oxaliplatin ist Capecitabin Fluorouracil/Folsäure überlegen – Chronische myeloische Leukämie: Nilotinib in der Erstlinientherapie besser wirksam als Imatinib – Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Moderne Therapie verlängert Überleben

Impressum

148

Beilagenhinweis: Dieser Ausgabe liegt eine Beilage der Firma Conventus-Congressmanagement & Marketing, 07743 Jena, bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Brauchen wir bessere oder andere klinische Studien?

Klinische Studien gelten als Basis des therapeutischen Handelns in der Medizin. In der Regel werden klinische Studien zur Erprobung von therapeutischen Substanzen von der pharmazeutischen Industrie finanziert und mit Hilfe von entsprechenden Studienfirmen und Prüfarzten in Klinik und Praxis durchgeführt. Legitimerweise werden natürlich seitens der Industrie nur dann Studien durchgeführt, wenn sie bei positivem Ausgang einen ökonomischen Gewinn erwarten lassen. Ebenso verständlich werden diese Studien so angelegt, dass mit möglichst geringem Aufwand ein signifikanter Effekt zu erreichen ist. Dies führt dazu, dass häufig nicht die Alltagssituation in den Ein- und Ausschlusskriterien abgebildet werden kann, sondern eine eher seltenere Situation, die beispielsweise eine Monotherapie oder auch die Nutzung eines Placebos zulässt.

Selten werden Alternativen gegeneinander getestet, Kombinationen, wie in der Praxis der Hypertoniebehandlung üblich, werden praktisch nie verglichen. „Problempatienten“, die gerade der neuen Therapie bedürfen, werden bei Studien zu nicht malignen Erkrankungen oft ausgeschlossen. In der klinischen Medizin werden komplexe Situationen, wie die Komplikationen der Leberzirrhose oder die Sepsis, die auch außerhalb regulärer Arbeitszeiten auftreten und behandelt werden müssen, deutlich weniger gern studiert als beispielsweise die Therapie der chronischen Hepatitis C (Hepatology 2008;48:1–3). Kombinierte Endpunkte werden immer häufiger benutzt, ohne dass die einzelnen Ereignisse in ihrer Bedeutung gewichtet werden. Meist werden Endpunkte geringerer Relevanz häufiger erreicht und nehmen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis, auch wenn die „harten Endpunkte“ gar keinen Unterschied zeigen.

Wir haben daher eine Schiefelage der „Evidenz“, da für alle alten und ökonomisch nicht attraktiven Prinzipien wenige oder gar keine Studiendaten nach heutigen Kriterien existieren, was dann als geringerer Evidenzlevel zur Stigmatisierung in Leitlinien führt.

Erweitert wird das Problem durch die Frage der interessensfreien und vollständigen Veröffentlichungen. Studien mit negativem Ausgang werden kaum zur Publikation eingereicht und schlechter begutachtet (Arch Int Med 2009;169:1022–3). Studien, die industriegesponsert sind, haben deutlich häufiger ein positives Ergebnis als andere, wie in einer Analyse von 1 140 Studien mit einem Odds-Ratio für ein positives Ergebnis von 3,6 deutlich gezeigt wurde (JAMA 2003;289:454–65). Es erscheint daher zwingend nötig, dass mit Mitteln der öffentlichen Hand und denen der Kostenträger klinische Studien finanziert und durchgeführt werden, die die reale Situation des Patienten und seines Therapeuten abbilden. Daher ist die Tatsache, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein gemeinsames Studienprogramm mit 30 Millionen Euro/Jahr finanzieren, ebenso wie die kürzliche Ausschreibung des BMBF von 54 Millionen Euro für Versorgungsforschung und schließlich die Schaffung von Konsortien zur Gesundheitsforschung, die sich den großen Volkskrankheiten mit translationalen Ansätzen widmen sollen, sehr zu begrüßen. Ähnliche Ziele verfolgt die Schaffung von 60 Zentren für translationale Forschung durch die National Institutes of Health in den USA. Angesichts der vielen ungelösten Probleme bei zahlreichen Erkrankungen wird aber deutlich, dass dies bislang nur kleine Schritte auf einem wichtigen Weg sind. Bessere, alltagsentsprechende Studien zur Therapie vieler Erkrankungen sind dringendes Desiderat.

Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich,
Regensburg

Vasopressin-Rezeptorantagonisten bei Hyponatriämie

Tolvaptan als erster Vertreter eines neuen Therapieprinzips

Peter Gross, Dresden, und Susanne Heinzl, Reutlingen

Eine der häufigsten Serumelektrolytstörungen ist die Hyponatriämie (Serumnatriumkonzentration < 136 mmol/l), die oft als Folge des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) auftritt. Sie verursacht primär zerebrale Symptome wie Konzentrationsstörungen, Apathie, Lethargie, Desorientiertheit, Erbrechen, Schwindel und Übelkeit. Für die Behandlung der eu- und hypervolämischen Hyponatriämie befindet sich eine neue Substanzklasse in klinischer Entwicklung, die Vasopressin-Rezeptorantagonisten oder „Vaptane“. Mit Tolvaptan (Samsca[®], Otsuka) ist seit September 2009 der erste Vertreter aus dieser Gruppe im Handel verfügbar.

Arzneimitteltherapie 2010;28:110-3.

Die Hyponatriämie gilt als eine häufige Elektrolytstörung. Ihre Inzidenz bei Krankenhauspatienten wird mit 7 bis 22% angegeben [1]. Eine Hyponatriämie liegt dann vor, wenn die Serumnatriumkonzentration unter 136 mmol/l sinkt. Die Symptome der Hyponatriämie werden häufig übersehen, es sind: Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Apathie, Lethargie, Appetitlosigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und in fortgeschrittenen Fällen Desorientiertheit und generalisierte Krämpfe. Der Schweregrad der Symptomatik hängt nicht nur vom Ausmaß der Hyponatriämie ab, sondern auch davon, ob eine akute Form vorliegt (< 48 h Dauer; stärker ausgeprägte Symptomatik aufgrund von Hirnödemen) oder eine chronische Hyponatriämie besteht (> 48 h Dauer; kein Hirnödem, Patienten können weitgehend adaptiert sein und nur leichte Symptome haben) [1].

Während bei akuter schwerer Hyponatriämie (Serumnatrium < 120 mmol/l, Dauer < 36 – 48 h), die mit Bewusstseins-trübung oder Koma einhergeht, eine Therapie unabdingbar ist, besteht bei leichten bis moderaten chronischen Hyponatriämien (Serumnatrium 132–125 mmol/l, Dauer > 36 h) eine gewisse Unsicherheit, ob eine Behandlung notwendig ist. Dies liegt vor allem daran, dass es bislang keine spezifische Therapie gibt, mit der eine Hyponatriämie adäquat korrigiert und damit entsprechende Symptome gebessert werden können [1].

Ursachen der Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist in erster Linie Folge einer Störung der Osmolalität, sie ist also auf einen relativen Wasserüberschuss zurückzuführen [2]. Die Plasmaosmolalität wird normalerweise in einem engen Bereich konstant gehalten (280 bis 300 mosmol/kg). Diese präzise Regulation wird ermöglicht über Durst, Flüssigkeitszufuhr, Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) und renale Wasserausscheidung. Störungen der Osmoregulation (Hypo-/Hypernaträmie) sind deshalb in erster Linie auf Veränderungen der ADH-

Sekretion, des Durstmechanismus oder der renalen Ausscheidung von Wasser zurückzuführen. Hiervon ist die pathologisch vermehrte sogenannte nicht-osmotische ADH-Sekretion die häufigste Ursache der Hyponatriämie [2].

ADH (antidiuretisches Hormon, Adiuretin, Vasopressin) wird im Hypothalamus produziert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert. Seine physiologische Wirkung besteht darin, nach Bindung an die V_2 -Vasopressinrezeptoren in den Sammelrohren der Nieren die Wasserresorption zu steigern.

Erhöhte Plasma-ADH-Konzentrationen treten bei verschiedenen klinischen Störungen wie fortgeschrittener Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und Plasmavolumenmangel auf [2]. Die vermehrte ADH-Sekretion wird dabei durch Barorezeptorsignale vermittelt. Auslöser der Barorezeptorsignale ist vermutlich der mangelnde Füllungs-zustand der arteriellen Zirkulation [1].

Die Hyponatriämie beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ist dagegen auf eine primär gesteigerte ADH-Sekretion zurückzuführen. Beim SIADH wird ADH häufig direkt aus Tumorzellen, zum Beispiel paraneoplastisch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, freigesetzt [1].

Bei Hyponatriämie liegt immer auch ein gestörtes Durstempfinden vor. Obwohl die Patienten hyponatriämisch und damit meist auch hypoosmolar sind, bleibt paradoxerweise ihr Durst bestehen. Erst durch die Kombination aus ADH-Überschuss und Trinken werden sie hyponatriämisch [2]. Der Durst kann bei den Hyponatriämien mit Barorezeptorstimulation auf diese selbst zurückzuführen sein. Beim SIADH hingegen ist der anhaltende Durst unerklärt [1].

Prof. Dr. med. Peter Gross, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik III, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: peter.gross@uniklinikum-dresden.de
Dr. rer. nat. Susanne Heinzl, Fachapotheke für Arzneimittelinformation, Aulberstr. 8, 72764 Reutlingen, E-Mail: sh@medpharm-text.de

Eine weitere wichtige Ursache von Hyponatriämien ist die Dauertherapie mit Thiaziddiuretika. Schleifendiuretika verursachen dagegen nur sehr selten eine Hyponatriämie.

Klinische Formen der Hyponatriämie

Meist geht die Hyponatriämie mit einer Hypoosmolalität einher. Selten findet man gleichzeitig einer Hyperosmolalität, zum Beispiel bei unkontrolliertem Diabetes mellitus. Von Bedeutung sind folgende Formen der hypoosmolaren Hyponatriämie:

- Hyponatriämien bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose (wegen der klinisch auffälligen Ödeme auch als „hyper-volämische“ Hyponatriämie bezeichnet)
- Hyponatriämie bei SIADH („eu-volämische“ Hyponatriämie)
- Hyponatriämie bei Plasmavolumenmangel (z.B. nach sehr starker Diarrhö; „hypovolämische“ Hyponatriämie) [1]

Bei allen Formen liegt die Urinosmolalität ADH-bedingt über 100 mosmol/kg. Die Nieren sind nicht in der Lage, maximal verdünnten Harn und damit überschüssiges Wasser auszuschleiden und so die Hyponatriämie zu korrigieren. In der Therapie der Hyponatriämie hat die Entwicklung oraler V_2 - und V_{1a}/V_2 -Vasopressin-Rezeptorantagonisten neue, spezifische und vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten eröffnet.

Vasopressin-Rezeptorantagonisten

Im Jahr 1992 gelang es erstmals, einen nichtpeptidischen, oral applizierbaren V_2 -Vasopressin-Rezeptorantagonisten, Mozavaptan, zu charakterisieren [1]. Seither wurden weitere nichtpeptidische oral applizierbare V_2 - und V_{1a}/V_2 -Vasopressin-Rezeptorantagonisten entwickelt, wie Conivaptan (V_{1a}/V_2) oder die nur an V_2 -Rezeptoren wirkenden Substanzen Satavaptan, Lixivaptan oder Tolvaptan. Tolvaptan ist ein Benzazepin-Derivat (Abb. 1) und steht seit September 2009 als Samsca® im Handel zur Verfügung.

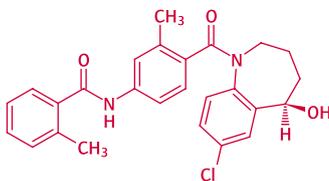


Abb. 1. Vasopressin-Rezeptorantagonist Tolvaptan (Samsca®, Otsuka)

Pharmakologie von Tolvaptan

Pharmakodynamik

Tolvaptan ist ein selektiver Vasopressin- V_2 -Rezeptorantagonist mit einer 1,8-fach größeren Affinität zum V_2 -Rezeptor als natives Arginin-Vasopressin. Die Affinität von Tolvaptan zum V_2 -Rezeptor ist 29-fach stärker als zum V_{1a} -Rezeptor [3].

Bei oraler Verabreichung antagonisieren 15 bis 60 mg Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin und führen zu einer Zunahme der Wasserausscheidung mit dem Harn, also zu

einer verstärkten Aquarese, die wiederum zu verringerter Osmolalität des Urins und erhöhten Serumnatriumkonzentrationen führt. Die Ausscheidung von Natrium- und Kaliumionen mit dem Harn und die Kaliumionenkonzentration im Serum sind nicht signifikant verändert.

Weil sie eine Diurese ohne gleichzeitige Verstärkung der Elektrolytausscheidung induzieren, werden V_2 -Rezeptorantagonisten wie Tolvaptan auch als *Aquaretika* bezeichnet [3].

Innerhalb von 2 Stunden nach oraler Verabreichung von Tolvaptan in Dosen von 15 bis 120 mg kam es zu einer signifikanten Zunahme der Harnausscheidung. Das 24-Stunden-Urinvolumen nahm dosisabhängig zu. Nach oralen Einzeldosen von 15 bis 60 mg kehrten die Harnausscheidungsraten nach 24 Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurück. Wesentlich höhere Dosen von Tolvaptan erzeugen länger anhaltende Reaktionen, ohne die Ausscheidungsmenge zu beeinflussen, da über längere Zeit aktive Konzentrationen von Tolvaptan vorliegen.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Tolvaptan ist bei Dosierungen von 15 bis 60 mg linear.

Nach oraler Gabe wird Tolvaptan im Magen-Darm-Trakt resorbiert, die absolute *Bioverfügbarkeit* liegt bei 56%. *Plasmaspitzenpiegel* sind nach etwa 2 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration.

Die reversible *Bindung an Plasmaproteine* ist mit 98% hoch. Tolvaptan wird umfangreich von der Leber *verstoffwechselt*, und zwar bevorzugt über Cytochrom P450 (CYP) 3A. Weniger als 1% des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei Versuchen mit radioaktiv markiertem Tolvaptan wurden 40% der Radioaktivität im Urin wiedergefunden, während 59% mit den Fäzes ausgeschieden wurden, wo unverändertes Tolvaptan 32% der Radioaktivität ausmachte. Die *terminale Eliminationshalbwertszeit* liegt bei etwa 8 Stunden [4–6].

Die *Clearance* von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst [4].

In einer Analyse zur Gruppenpharmakokinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschieden sich die Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit leichter (Creatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) oder mittelschwerer (Creatinin-Clearance 20 bis 50 ml/min) *Niereninsuffizienz* nicht signifikant von den Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 80 bis 150 ml/min). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 10 ml wurde noch nicht untersucht und ist daher unbekannt [4].

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten *Leberfunktion* (Child-Pugh-Stadien A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedener Ursachen untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor [4].

Wirkungen bei Hyponatriämie

In zwei zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien (SALT-1 und SALT-2 – Study of ascending levels of tolvaptan in hyponatremia) wurden Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie (Serumnatrium < 135 mmol/l) aufgrund verschiedener Grundursachen (unter anderem Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) 30 Tage mit Tolvaptan (n=225) oder Placebo (n=223) in einer Anfangsdosis von 15 mg/Tag behandelt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Ansprechen unter Verwendung eines 3-Tage-Titrationsschemas auf 30 und 60 mg/Tag erhöht werden. Die mittlere Serumnatriumkonzentration bei Aufnahme in die Studie betrug 129 mmol/l (Bereich 114 bis 136).

Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Serumnatriumkonzentration von der Ausgangswert-Erhebung bis Tag 4 und bis Tag 30, gemessen anhand der durchschnittlichen täglichen AUC (area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve – hier von Natrium im Serum). Tolvaptan war Placebo in beiden Studien in beiden Zeiträumen überlegen ($p < 0,0001$) (Abb. 2). Diese Wirkung zeigte sich bei allen Patienten, in den Untergruppen mit schwerer (Serumnatrium: < 130 mmol/l) und leichter (Serumnatrium: 130 bis < 135 mmol/l) Erkrankung und in den Untergruppen aller Krankheitsätiologien (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, SIADH). Sieben Tage nach Ende der Be-

Tab. 1. Nebenwirkungen, die mit Tolvaptan in klinischen Studien bei Patienten mit Hyponatriämie beobachtet wurden [4]

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Polydipsie Dehydratation Hyperkaliämie Hyperglykämie Verminderter Appetit	
Nervensystem			Dysgeusie
Gefäße/ Kreislauf		Orthostatische Hypotonie	
Gastrointestinal-trakt	Übelkeit	Obstipation Mundtrockenheit	
Haut		Ekchymosis Pruritus	
Nieren und Harnwege		Pollakisurie Polyurie	

handlung fielen die Natriumwerte auf die Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten [7].

Die gepoolte Auswertung der beiden Studien ergab, dass sich nach dreitägiger Behandlung bei fünfmal mehr Tolvaptan-Patienten die Serumnatriumkonzentrationen normalisierten als bei Placebo-Patienten (49% vs. 11%). Diese Wirkung setzte sich bis Tag 30 fort, an dem mehr Tolvaptan- als Placebo-Patienten noch immer normale Konzentrationen aufwiesen (60% versus 27%). Die Effekte zeigten sich bei den Patienten unabhängig von der Grunderkrankung. Die Ergebnisse des mit dem SF-12 Health Survey für mentale Scores selbst beurteilten Gesundheitszustands zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für Tolvaptan im Vergleich zu Placebo [7].

Die Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Tolvaptan wurden über bis zu 106 Wochen in einer offenen klinischen Studie (SALTWATER – Safety and sodium assessment of long-term tolvaptan with hyponatremia: A year-long, open-label trial to gain experience under real-world conditions) mit Patienten, die zuvor eine der zulassungsrelevanten Hyponatriämie-Studien abgeschlossen hatten, gesammelt. Insgesamt begannen 111 Patienten in der offenen Verlängerungsstudie mit der Behandlung mit Tolvaptan, unabhängig von ihrer vorherigen Randomisierung. Verbesserungen der Serumnatriumkonzentrationen zeigten sich schon am ersten Tag nach Verabreichung der Dosis und hielten in Untersuchungen während der Behandlung bis Woche 106 an. Bei Abbruch der Behandlung sanken die Serumnatriumkonzentrationen etwa auf die Ausgangswerte [4].

Sicherheit und Verträglichkeit

Die aufgrund der Pharmakodynamik vorhersagbaren am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen sind Durst, Mundtrockenheit und Pollakisurie.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit Hyponatriämie beobachtet wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst [4].

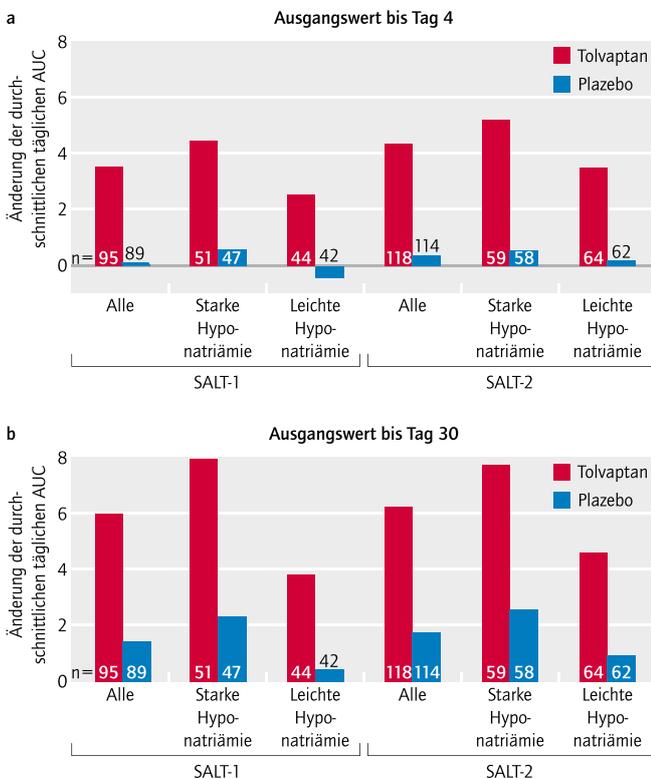


Abb. 2. Wirkungen von Tolvaptan 15 mg bis 60 mg/Tag bei Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie [7]

Tolvaptan war Placebo in beiden Zeiträumen bei allen Patienten sowie in den Untergruppen mit schwerer (Serumnatrium < 130 mmol/l) und leichter (Serumnatrium 130 bis < 135 mmol/l) Hyponatriämie überlegen ($p < 0,0001$). AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, hier von Natrium im Serum

Zur Wirkung in Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine ausreichenden Daten vor. Deshalb ist Tolvaptan hier kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter müssen für einen ausreichenden Empfängnischutz sorgen [4].

Wechselwirkungen

Tolvaptan wird in der Leber hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmern oder -Induktoren ist deshalb Vorsicht geboten. So steigen die Plasmakonzentrationen nach Gabe starker CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika, Diltiazem oder Grapefruitsaft. Patienten, die Tolvaptan nehmen, sollten auf Grapefruitsaft verzichten [4].

Bei gleichzeitiger Gabe von Induktoren wie Rifampicin oder Barbituraten kann die Plasmakonzentration von Tolvaptan um bis zu 87% (AUC) verringert werden.

Tolvaptan hat als CYP3A4-Substrat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A4-Substrate wie Warfarin oder Amiodaron gezeigt. Die Plasmaspiegel von Lovastatin wurden allerdings um das 1,3- bis 1,5-Fache erhöht. Dieser Anstieg hat zwar klinisch keine Bedeutung, er zeigt jedoch, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten erhöhen kann [4].

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht. Patienten, die Digoxin erhalten, sollten deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan auf verstärkte Digoxin-Wirkungen untersucht werden [4].

Indikation, Dosierung, Handhabung und Therapiekosten

Indikation

Tolvaptan ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

Dosierung

Die Behandlung mit Tolvaptan sollte im Krankenhaus eingeleitet werden, weil eine Dosistitutionsphase mit engmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels erforderlich ist [4].

Die Behandlung mit Tolvaptan soll mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich begonnen werden. Die Einnahme der Tabletten erfolgt vorzugsweise morgens, unabhängig von den Mahlzeiten. Sie müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Serumnatriumspiegel zu erreichen. In der Titrationsphase sind Serumnatrium und Volumenstatus der Patienten sorgfältig zu überwachen. Falls der Serumnatriumspiegel nicht ausreichend steigt, sind andere Behandlungsoptionen statt Tolvaptan oder zusätzlich zu Tolvaptan in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit angemessenem Anstieg des Serumnatriumspiegels sind die Grunderkrankung und der Serumnatriumspiegel regelmäßig zu überwachen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Tolvaptan bewerten zu können. Bei Hyponatriämie hängt die Behandlungsdauer von der

Grunderkrankung und ihrer Behandlung ab. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Tolvaptan so lange dauert, bis die Grunderkrankung angemessen behandelt wurde oder bis die Hyponatriämie kein klinisches Problem mehr ist [4].

Handhabung

Die Patienten sollten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sein, Wasser in ausreichender Menge zu trinken. Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung weisen ein erhöhtes Risiko für eine akute Retention auf [4].

Kosten der Therapie

Eine Packung mit 10 Tabletten Samsca® zu 15 mg kostet 1 152,97 Euro. Der sehr hohe Preis dürfte einem breiteren Einsatz der Substanz im Wege stehen.

Zusammenfassung, Bewertung und Fazit

Das Präparat bessert störende Symptome einer Hyponatriämie schneller und zuverlässiger als alle anderen Maßnahmen. Solche Symptome sind Verwirrtheit, Somnolenz, Konzentrationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen und Fallneigung sowie gestörte Feinmotorik zum Beispiel der Hände. Das Medikament bedeutet für Betroffene eine große Erleichterung, weil die sonst erforderliche (unangenehme) Flüssigkeitsrestriktion entfallen kann. Derartige symptomatische Hyponatriämien gibt es gelegentlich bei ambulanten Patienten mit SIADH, häufiger jedoch stationär in der onkologischen Tumorthherapie, besonders bei erforderlichen Begleitinfusionen, in der Strahlentherapie, auf traumatologischen Stationen (Fraktur bei Hyponatriämiebedingtem Sturz), in der Neurologie und in der Psychiatrie. Der unerwartet hohe Preis wird allerdings Schwierigkeiten bei der Anwendung des Medikaments nach sich ziehen.

Literatur

1. Palm C, Gross P. Hyponatriämie und Vaptane. *Nephrologie* 2008;3:375–83.
2. Gross P, Ketteler M, Hausmann C, Reinhard C, et al. Role of diuretics, hormonal derangements, and clinical setting of hyponatremia in medical patients. *Klin Wochenschr* 1988;66:662–9.
3. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC. Pharmacology of vasopressin antagonists. *Heart Failure Rev* 2009;14:75–82.
4. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/samsca/H-980-Pi-de.pdf>. (Zugriff am 15. Dezember 2009)
5. Rangasetty UC, Gheorghiadu M, Uretsky BF, Orlandi C, et al. Tolvaptan: a selective vasopressin type 2 receptor antagonist in congestive heart failure. *Exp Opin Invest Drugs* 2006;15:533–40.
6. Shoaf SE, Wang Z, Bricmont P, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of tolvaptan, a nonpeptide AVP antagonist, during ascending single-dose studies in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1498–507.
7. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–112.

Bendamustin – antitumorales N-Lost-Derivat mit klinischen Besonderheiten

Jürgen Barth und Mathias J. Rummel, Gießen

Alkylanzien sind vielfach die Basis einer antitumoralen Chemotherapie. Innerhalb der Substanzklasse der Stickstoff-Lost-Abkömmlinge nimmt Bendamustin eine besondere Stellung hinsichtlich Toxizität, Verträglichkeit und klinischer Wirksamkeit ein. Bendamustin wird in Deutschland mit langjähriger Erfahrung eingesetzt. Haupteinsatzgebiet sind hämatologische Krebserkrankungen (v. a. Non-Hodgkin-Lymphome), es wird aber auch – meist im Rahmen von Salvage-Therapien, nach Versagen der Standards – bei soliden Tumoren angewendet (Mamma- und kleinzelliges Bronchialkarzinom). Der Einsatz von Bendamustin in der Mono- und Kombinationstherapie von Lymphomen ist Gegenstand mehrerer aktueller Studien. Beispielsweise hat es sich in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) in Kombination mit Rituximab in der Primärtherapie von Patienten mit niedrigmalignen und Mantelzell-Lymphomen gegenüber der Standardtherapie CHOP/Rituximab als mindestens gleichwertig erwiesen.

Arzneimitteltherapie 2010;28:114–22.

Innerhalb der Gruppe der Alkylanzien lassen sich nach verschiedenen Kriterien Subklassifikationen wie Aziridine, Bismethanosulfonate, N-Lost-Abkömmlinge (Bischlorethylamine), substituierte N-Lost-Derivate (Oxazaphosphorine) und andere mehr unterteilen. Die Bis-(2-chlorethyl)-Partialstruktur (N-Lost) ist in mehreren Zytostatika enthalten. Einige Lost-Derivate zeigen eine nur noch geringe lokale Reizwirkung und stehen deshalb teilweise in oralen Darreichungsformen zur Verfügung (Chlorambucil, Cyclophosphamid, Melphalan, Trofosfamid) [1].

Bei *Bendamustin* (Ribomustin®; **Abb. 1**) ist die reaktive Bis-2-Chlorethylamin-Gruppe an ein Benzimidazol gekoppelt. Durch die Bindung an das aromatisch-heterozyklische Ringsystem nimmt die Reaktivität (Basizität) der Lost-Gruppe so weit ab, dass die typische Toxizität der Lose sinkt [2].

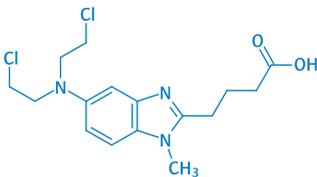


Abb. 1. Bendamustin

Pharmakodynamik

Bendamustin gehört zu den alkylierenden, bisfunktionalen Stickstoff-Lost-Verbindungen. Diese gehen kovalente Bindungen mit funktionellen, elektronenreichen Atomgruppen wie Phosphatgruppen der DNS oder Carbonylgruppen von Proteinen ein. Durch die Bisfunktionalität kann es zu Quervernetzungen von DNS und Funktionsproteinen kommen. Können diese Mutationen nicht repariert werden,

tritt über verschiedene Signalwege der Zelltod ein. Neben dem programmierten Zelltod stimulieren Alkylanzien eine von apoptotischen Effektoren (*p53*, *Bax*, *Bak*, Caspasen) unabhängige regulierte Nekrose [3].

Der Benzimidazolpartialstruktur wird ein Beitrag zur Pharmakodynamik unterstellt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Antimetaboliten mit Puringrundgerüst (Cladribin, Fludarabin, Mercaptopurin, Thioguanin) wird für Bendamustin eine Antimetabolitenfunktionalität angenommen [2]. Diese Hypothese ist jedoch nie überprüft worden, allerdings zeigten die bekannten Bendamustin-Derivate ohne Stickstoff-Lost-Gruppierung keinerlei zytotoxische Aktivität [4].

Pharmakokinetik

Obwohl Bendamustin eine orale Bioverfügbarkeit von 100% nach Nüchterneinnahme und von 63% bei Einnahme nach/ mit Mahlzeiten aufweist [4], gibt es nur eine intravenöse Darreichungsform.

Die Plasmaproteinbindung liegt unabhängig von Konzentration, Plasmaalbuminspiegel, Alter (> 70 Jahre) und Tumorstadium bei 94 bis 96%. Das Verteilungsvolumen V_D beträgt 20 bis 25 Liter, im Steady-State etwa 25 Liter. Die Verteilung aus dem Plasma ist mit einer Verteilungshalbwertszeit von 7 Minuten recht schnell [5]. Die Gewebeerzeugung ist ungleichmäßig. Versuche mit ^{14}C -markiertem Bendamustin zeigten bei Mäusen in Leber und Niere eine stärkere Anreicherung als in Lunge, Herz, Milz oder Mus-

Jürgen Barth, StiL-Studienzentrale, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Gießen, Klinikstraße 36, 35385 Gießen, E-Mail: Juergen.Barth@innere.med.uni-giessen.de
Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Rummel, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Gießen, Klinikstraße 36, 35385 Gießen

kel [6]. Die „wahre“ Eliminationshalbwertszeit ist aufgrund der raschen Metabolisierung und der auf Konvention basierenden Analytik (Radioaktivitätsmessungen) schwer zu bestimmen [7–9]. Es wurde eine „intermediäre“ Halbwertszeit von 40 Minuten als effektive Halbwertszeit nach einer einstündigen Infusion mit 120 mg/m² festgelegt [10]. Die Clearance liegt bei 700 ml/min. Bendamustin verteilt sich frei in humanen Erythrozyten [4, 10–14].

Die Ausscheidung von Bendamustin erfolgt größtenteils über die Fäzes. Etwa 20% der verabreichten Dosis werden binnen 24 Stunden in folgenden Anteilen im Urin wiedergefunden: Monohydroxybendamustin > Bendamustin > Dihydroxybendamustin > Gamma-Hydroxybendamustin (M3) > N-Desmethylbendamustin (M4) (Abb. 2) [12]. Weniger als 10% werden *unverändert* mit dem Urin ausgeschieden [13]. In älterer Literatur finden sich viel höhere Raten der renalen Elimination, was analytisch bedingt sein könnte. Nach heutiger Sachlage ist die Aussage, dass Bendamustin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird [8, 11], falsch und widerspricht auch der beschriebenen Dosisunabhängigkeit von der Nierenfunktion [15].

Dosierung

Dosierungsempfehlungen

Bendamustin ist als Ribomustin® in Deutschland und als Treanda® in den USA für unterschiedliche Indikationen und daher auch in unterschiedlichen Dosierungen zugelassen. Die „flexibelste“ Dosierungsspanne resultiert aus der deutschen Zulassung: In der Fachinformation werden für die verschiedenen Anwendungsgebiete (Primärtherapie fortgeschrittener indolenter Non-Hodgkin-Lymphome im Kombinationsprotokoll, fortgeschrittenes multiples Myelom in Kombination mit Prednisolon, chronische lymphatische Leukämie) lediglich Beispiele für verschiedene Dosierungen oder Regimes angegeben. [12]. Die Dosierungen rangieren zwischen 60 mg/m² über fünf Tage und 150 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Hingegen definiert die US-amerikanische Zulassung eine Dosierung von 100 bis 120 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eines 28- bzw. 21-Tagezyklus und bis zu 5 bzw. 7 Wiederholungen (also 6 oder 8 Gaben) [10]. Eigene umfangreiche klinische Erfahrungen, insbesondere bei Kombinationsschemata, weisen auf ein Dosisoptimum von 90 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in Kombination mit Rituximab (MabThera®) hin.

Dosismodifikationen

Da Bendamustin einschließlich seiner Metaboliten (siehe oben) zu maximal 20% renal eliminiert wird, ist eine Dosisanpassung bei *Niereninsuffizienz* nicht nötig. Die deutsche Fachinformation empfiehlt daher auch keine Dosisanpassung, wenn die Creatinin-Clearance > 10 ml/min beträgt. Die US-amerikanische Fachinformation empfiehlt aufgrund mangelnder klinischer Daten, Bendamustin nicht bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 40 ml/min zu verwenden [10, 12].

Bei Patienten mit 30 bis 70% Tumor-/Metastasenbefall der *Leber* und normaler oder leicht verminderter Leberfunktion (Serumbilirubin < 1,2 mg/dl) muss keine Dosisanpassung

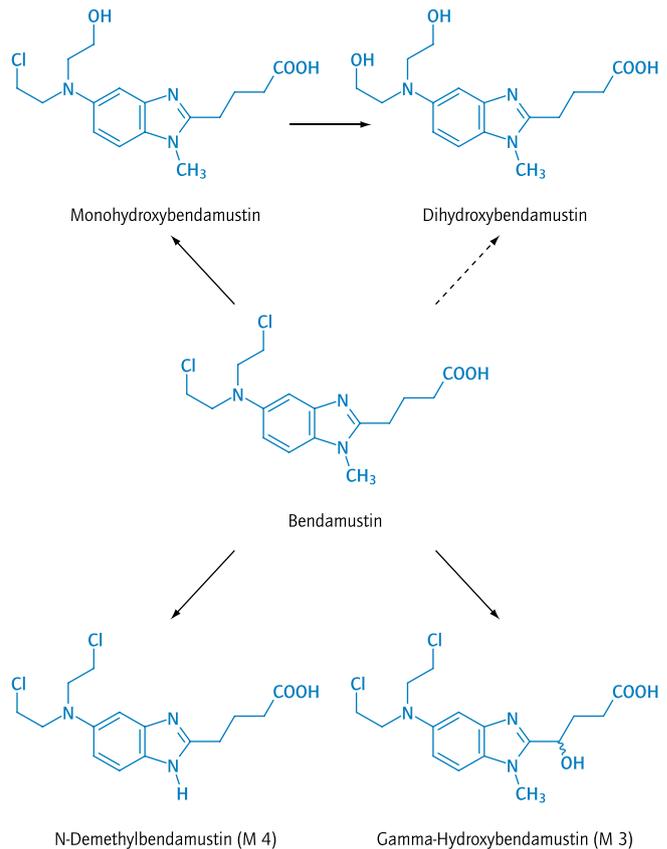


Abb. 2. Bendamustinabbauprodukte

Mono- und Dihydroxybendamustin entstehen spontan durch Hydrolyse (Dehalogenierung). Über CYP1A2 entstehen Gamma-Hydroxybendamustin (M3) und N-Desmethylbendamustin (M4). Eine β -Oxidation am Buttersäurerest findet entgegen früherer Hypothesen nicht statt [nach 7, 16, 17].

erfolgen. Bei Tumor-/Metastasenbefall von 30 bis 70% und moderat verminderter Leberfunktion (Serumbilirubin 1,2–3,0 mg/dl) wird eine 50%ige Dosisreduktion empfohlen [12]. Die US-amerikanische Fachinformation empfiehlt, Bendamustin wegen fehlender Daten nicht bei moderaten Transaminasenerhöhungen (über das 2,5- bis 10-Fache des oberen Normlimits) und einem Gesamtbilirubin über dem 1,5- bis 3-Fachen des oberen Normlimits oder bei einer isolierten Bilirubinerhöhung über das 3-Fache des oberen Normwerts anzuwenden [10].

Als drittes Organ muss hinsichtlich Dosismodifikationen das *Knochenmark* berücksichtigt werden, insbesondere nach vorangegangenen myelosuppressiven Zyklen oder Therapien. Bei bestehender Myelosuppression muss eine Dosisreduktion oder Intervallverlängerung vorgenommen werden. Lag die Ausgangsdosis bei 90 bis 100 mg/m², ist eine Reduktion auf 70 mg/m² zu empfehlen. Dosierungen unter 50 mg/m² gelten als subtherapeutisch. Diese Empfehlungen gelten auch für eine verlängerte Grad-3/4-Thrombozytopenie. Ab einer länger anhaltenden Grad-3-Neutropenie kann die Hinzunahme eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) erwogen werden.

Interaktionen

Da an der Metabolisierung von Bendamustin das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 1A2 beteiligt ist, kann es zu In-

teraktionen mit Arzneimitteln kommen, die ebenfalls über CYP1A2 verstoffwechselt werden oder/und diese Oxidoreduktase induzieren oder inhibieren. Die Inhibitoren erhöhen die Plasmakonzentration von Bendamustin, während die der aktiven Metaboliten reduziert wird. CYP1A2-Induktoren kehren dieses Verhältnis um – Bendamustin wird schneller metabolisiert. Auf der Basis von In-vitro-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Bendamustin die CYP-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C10, 2D6, 2E1, 3A4 oder 3A5 hemmt oder induziert [10, 12].

Der Einfluss aktiver Transportsysteme wie des p-Glykoproteins 170, des Breast-Cancer-Resistance-Proteins (BCRP) oder des organischen Anionen-Transporter-Polypeptids (OATP) auf die Biodistribution von Bendamustin ist derzeit ungeklärt.

Toxizität im klinischen Alltag

Bendamustin wird meist gut vertragen. Im Folgenden werden die klinisch relevanten Nebenwirkungen besprochen und Hinweise für die Praxis gegeben.

Hämatologische Toxizität

Bendamustin verursacht die für Alkylanzien typische, aber reversible *Myelosuppression*. Insbesondere bei den oft intensiv vorbehandelten Patienten kann die Myelosuppression auch den Grad 3/4 erreichen. Febrile Neutropenien treten dennoch bei deutlich unter 10% dieser Patienten auf [13, 18–20].

Nichthämatologische Toxizität

Die nichthämatologische Toxizität ist üblicherweise leicht ausgeprägt (überwiegend Grad 1 bis 2).

Nausea/Emesis

Hinsichtlich seines emetogenen Potenzials ist Bendamustin niemals klassifiziert worden. Im Jahr 2009 tauchte es erstmals in Guidelines auf (Multinational Association of Supportive Care in Cancer [MASCC], Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin [ASORS], National Comprehensive Cancer Network [NCCN]).

Nach klinischer Erfahrung ist Bendamustin moderat emetogen. Zu akutem Erbrechen unter oder binnen 24 Stunden nach der Infusion kommt es selten (sofern kein weiterer, emetogener Kombinationspartner appliziert wird). Grad-3- oder -4-Toxizität wird praktisch nie gesehen. Auch wenn die systematische Datenlage zur Emetogenität von Bendamustin recht spärlich ist, darf die verzögert eintretende Übelkeit doch nicht unterschätzt werden. Bendamustin wird häufig an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ambulant appliziert. Schätzungsweise ein Drittel aller Patienten erleidet trotz Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (+ Dexamethason) verzögerte Übelkeit für bis zu eine Woche nach Ende der Bendamustin-Therapie. Die Patienten sollten daher grundsätzlich an jedem Tag einer Bendamustin-Infusion einen 5-HT₃-Antagonisten erhalten. Kommt es dennoch zu verzögerter Übelkeit, so ist in der Folge eine Prophylaxe mit dem lang wirksamen Palonosetron (Aloxi®) an Tag 1 der Bendamustin-Therapie oder die Hinzunahme

eines Neurokinin-1-(NK₁-)Rezeptorantagonisten (derzeit nur Aprepitant [Emend®]) zu empfehlen.

Dermatotoxizität

Alopezie ist allerhöchstens minimal oder tritt nach klinischen Erfahrungen – im Gegensatz zu den in der Fachinformation angegebenen Häufigkeiten – gar nicht auf.

Eine *Nageltoxizität* ist nicht beschrieben.

Hautreaktionen wie Pruritus, Rash (Grad 1 bis 2), bullöse Exantheme bis hin zu toxischer epidermaler Nekrolyse sind aufgetreten. Die beiden Letztgenannten wurden bei Patienten beobachtet, die weitere Arzneistoffe eingenommen haben, für die solche Reaktionen als typisch zu erachten sind (Allopurinol, Antibiotika, Rituximab). Der Beitrag von Bendamustin zu diesen Nebenwirkungen ist unbekannt. Dennoch mussten diese Symptome im April 2009 in die amerikanische Fachinformation aufgenommen werden [21]. Da Bendamustin selbst leichte Nebenwirkungen an der Haut verursachen kann, können durch andere, im weiteren Sinne dermatotoxische Medikamente hervorgerufene Hautreaktionen durch Bendamustin verschlimmert werden. Umgekehrt können diese Medikamente als „Trigger“ für Hautreaktionen unter Bendamustin wirken. Um schwerere Hautreaktionen zu vermeiden, sollte deshalb – wann immer möglich – auf derartige Komedikationen verzichtet werden:

- Insbesondere *Allopurinol* sollte nicht grundsätzlich eingesetzt werden, sondern allenfalls bei leukämischen Verläufen eines Lymphoms oder wenn ein Tumorlysesyndrom real zu befürchten ist. Bei nichtleukämischen niedrigmalignen Lymphomen kommt ein Tumorlysesyndrom – anders als beispielsweise bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), bei aggressiven Lymphomen oder beim Burkitt-Lymphom – nur sehr selten vor. Dass unter Allopurinol dermatologische Komplikationen auftreten können, ist seit über zehn Jahren bekannt [22]. Die Allopurinol-bedingte, teilweise schwere bis lebensbedrohliche Dermatotoxizität hat sich seither in einer großen europäisch-israelischen Studie bestätigt und zu weiteren Warnmeldungen geführt [23, 24].
- Eine *antibiotische Prophylaxe* sollte nicht regelmäßig und nur in einer streng gehaltenen Indikationsstellung eingesetzt werden. Dies auch im Hinblick auf die Tatsache, dass unter einer Therapie mit Bendamustin/Rituximab nur in etwa 11% der Fälle Grad-3/4-Neutropenien auftreten (Ergebnis zur Toxizität aus der NHL-1-2003-Studie B-R vs. CHOP-R [31]). Vor allem Gyrasehemmstoffe und Cotrimoxazol sind als dermatotoxisch anzusehen und können zusammen mit Bendamustin zur Verstärkung einer möglichen Dermatotoxizität beitragen. Insbesondere ist eine *routinemäßige* Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie- (PCP-)Prophylaxe mit Cotrimoxazol entbehrlich. So sind PCP-Fälle im Rahmen der StiL-Studien (siehe Kasten) zur Primärtherapie (z. B. NHL 1-2003) nicht aufgetreten.
- *Hemmstoffe des Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2* bewirken erhöhte Bendamustin-Spiegel. Länger erhöhte Spiegel können – theoretisch – auch das Risiko von Hautreaktionen fördern. Dermatotoxische CYP1A2-Hemmstoffe oder Konkurrenzsubstrate sind beispielsweise Amitriptylin*, Clomipramin*, Clozapin(*), Estradiol(*), Fluvoxamin(*),

Haloperidol*, Imipramin (N-Demethyl-Metabolit)*, Mexiletin*, Naproxen*, Olanzapin*, Propranolol*, Theophyllin* und Verapamil*, wobei Hautreaktionen bei den mit * gekennzeichneten Arzneistoffen laut Fachinformation sehr häufig (> 1/10) bis häufig (> 1/100, < 1/10) und bei den mit (*) gekennzeichneten Arzneistoffen selten/gelegentlich (> 1/10 000, < 1/100) bis sehr selten (< 1/10 000) auftreten.

Weitere

Es gibt Berichte über *Tumorlysesyndrome* unter einer Bendamustin-Therapie. Diese betreffen Patienten mit CLL [5]. Eine regelhafte Hyperurikämieprophylaxe vor oder bei Bendamustin-Gabe ist – insbesondere bei nichtleukämischen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) – nicht angezeigt.

In Bezug auf *Paravasate* wird Bendamustin als Irritans klassifiziert und wirkt nach vorliegender Datenlage nicht nekrotisierend [25].

Konsequenzen für die Verabreichung

Die übliche Sequenz des Schemas „B-R“ ist Rituximab (nebenwirkungsrisikoreichere Substanz, längere Infusionsdauer) gefolgt von Bendamustin an Tag 1 (d₁). Hat ein Patient einmal auf Rituximab an Tag 1 reagiert (Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Fremdeiweiß wie Schüttelfrost, Fieber, Atemnot, anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen), so lautet die StIL-Empfehlung aufgrund klinischer Erfahrung, das Schema von

- Rituximab d₁ plus Bendamustin d₁₊₂ auf
- Rituximab d₁ plus Bendamustin d₂₊₃ zu modifizieren.

Klinische Wirksamkeit

Bendamustin verfügt über eine breite antitumorale Wirksamkeit sowohl gegen hämatologische Krebserkrankungen als auch gegen solide Tumoren und wird in Deutschland, auch aufgrund der langjährigen Erfahrungen, breit eingesetzt. Zu nennende Indikationen sind in erster Linie indolente Non-Hodgkin-Lymphome (follikuläres Lymphom, Immunozytom, Marginalzonen-Lymphom, Mantelzell-Lymphom), die chronische lymphatische Leukämie, das multiple Myelom, aber auch aggressive (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, anaplastisches Lymphom, Burkitt-Lymphom) und Hodgkin-Lymphome sowie Mammakarzinome und kleinzellige Bronchialkarzinome. Hervorzuheben ist dabei, dass mit Bendamustin auch in der Rituximab-refraktären Krankheitssituation – auch bei Resistenzen gegen Alkylanzien und Antimetabolite – Erfolge erzielt werden.

Mono-/Kombinationstherapie bei CLL

Noch in der ehemaligen DDR durchgeführte Phase-II-Studien mit nur kleinen Patientenzahlen ergaben Hinweise auf ein gutes Ansprechen auf Bendamustin bei gleichzeitig günstigem Toxizitätsprofil.

In einer europäischen Intergroup-Studie wurde Bendamustin (100 mg/m² an Tag 1 und 2) randomisiert gegen orales Chlorambucil (0,8 mg/kg an den Tagen 1 und 15) geprüft. Die überzeugenden Ergebnisse der Phase-III-Studie (Tab. 1) führten zur Zulassung von Bendamustin in den USA und wurden im *Journal of Clinical Oncology* publiziert [26].

StIL – Studiengruppe indolente Lymphome

Die Studiengruppe indolente Lymphome (StIL) ist ein deutschlandweiter Zusammenschluss hämatologisch-onkologischer Kliniken und Schwerpunktpraxen. Wissenschaftlicher Schwerpunkt der Studiengruppe ist die Durchführung prospektiver randomisierter Studien/Phase-II-Studien zu modernen Therapieverfahren, mit dem Ziel der Therapieoptimierung. Die Studienzentrale befindet sich am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde die Kombination von Bendamustin (70 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und Rituximab (375 mg/m² an Tag 1 des ersten Kurses, nachfolgend 500 mg/m²) (B-R) bei 81 Patienten mit rezidivierender CLL geprüft. Die Patienten hatten im Median zwei Vortherapien, das mediane Alter lag bei 66 Jahren. Bei den ersten 31 auswertbaren Patienten lag die Gesamtansprechrate (ORR; Rate an Komplettremissionen [CR] plus Partialremissionen [PR]) bei 65%, wobei 13% der Patienten eine Komplettremission erreichten, allerdings ohne molekulare Remission gemäß Durchflusszytometrie. Hauptnebenwirkung bei diesen Patienten war eine reversible Grad-3/4-Myelosuppression inklusive Anämie in 6,3% der Fälle. Drei Patienten starben an Infektionen [47].

Auf der Basis präklinischer Daten und der Resultate der Kombination Fludarabin plus Rituximab (FR) oder der Dreierkombination mit Cyclophosphamid (FCR) initiierte die deutsche CLL-Studiengruppe die CLL2M-Studie, eine multi-zentrische Phase-II-Studie zum Einsatz von Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit bislang unbehandelter oder rezidivierender CLL.

Ermutigt durch die Ergebnisse der CLL2M-Studie werden in der laufenden CLL10-Studie (Phase III) die Kombinationen Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab und Bendamustin/Rituximab (Bendamustin-Dosis hier: 90 mg/m²) bei unbehandelten Patienten mit CLL verglichen.

Monotherapie bei indolenten und transformierten NHL

Auch bei diesen Entitäten gab es Daten aus der ehemaligen DDR. Diese stimulierten zu Studien im wiedervereinigten Deutschland. So wurde Bendamustin in einer Dosierung von 120 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle

Tab. 1. CLL: Studienergebnisse Bendamustin vs. Chlorambucil [26]

Parameter	Bendamustin 100 mg/m ² Tag 1 und 2	Chlorambucil 0,8 mg/kg Tag 1 und 15
Gesamtansprechrate (ORR) [%]	68	39
- Bei Binet B [%]	70	47
- Bei Binet C [%]	61	22
Komplettremissionen (CR) [%]	30	2
- Bei Binet B [%]	34	3
- Bei Binet C [%]	22	0
Progressionsfreies Überleben (PFS) [Monate] (median)	21,7	9,3
Remissionsdauer [Monate] (median)	18,9	6,1
Häufigkeit von Infektionen [%]	5,8	3,5

drei Wochen 52 Patienten mit indolenten, therapierefraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen appliziert. Die Gesamtansprechrate betrug 73%, wobei 6 Patienten (11%) eine Komplettremission erreichten. Die mediane Remissionsdauer betrug 16 Monate [27].

Basierend auf den zwischenzeitlich verfügbaren, Erfolg versprechenden Daten einer Phase-II-Studie zur Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab, wurden in den USA zwei Phase-II-Studien mit einer Bendamustin-Monotherapie durchgeführt:

Die Studie von Friedberg et al. umfasste 76 Patienten mit Rituximab-rezidierten oder -refraktären indolenten (80%) und transformierten (20%) Non-Hodgkin-Lymphomen. Dabei war „rezidiert oder refraktär“ definiert als Progress innerhalb von sechs Monaten nach der ersten Gabe von Rituximab, Rituximab + Chemotherapie oder einer Rituximab-Erhaltungstherapie. Bendamustin wurde auch hier mit einer Basisdosierung von 120 mg/m² an zwei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Wochen für im Median 5 Zyklen gegeben. Das mediane Alter der Studienteilnehmer lag bei 63 Jahren. 88% der Patienten waren im Erkrankungsstadium III oder IV und hatten im Median zwei Vortherapien (Streubreite: eins bis fünf). Bei den 74 auswertbaren Patienten lag die Gesamtansprechrate bei 77%, davon waren 34% Komplettremissionen. 61% der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, galten als Alkylanzien-refraktär. Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 7,1 Monate (8,3 Monate bei indolenten und 4,2 Monate bei transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen). Die Dauer des medianen Ansprechens betrug 6,7 Monate (9 Monate bei indolenten und 2,3 Monate bei transformierten Non-Hodgkin-Lymphomen). 33% der Patienten mit indolenten Lymphomen blieben für zwei Jahre erkrankungsfrei [19].

Diese Daten wurden durch eine weitere Studie mit über 100 Patienten mit Rituximab-refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen in den USA und Kanada bestätigt. Das Bendamustin-Regime war identisch, allerdings wurden 6 bis 8 Zyklen verabreicht. 76% der Patienten befanden sich im Erkrankungsstadium III oder IV und hatten im Median drei Chemotherapien erhalten, davon zwei mit Rituximab. 24% der Patienten waren zuvor mit einer Radiochemotherapie behandelt worden. Es wurde eine Gesamtansprechrate von 84% erreicht, davon 32% Komplettremissionen. Das mediane Therapieansprechen betrug 9,3 Monate mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,7 Monaten [28]. Diese Studien belegen die Wirksamkeit von Bendamustin bei Rituximab-refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen.

Kombinationstherapien bei indolenten NHL

Im Rahmen von Studien fand Bendamustin auch als Kombinationspartner von konventionellen Chemotherapien Anwendung. Das *BOP-Schema* (Bendamustin + Vincristin + Prednison) mit 60 mg/m² Bendamustin an Tag 1 bis 5 hat heutzutage jedoch keine klinische Bedeutung. Ein weiteres Schema besteht aus *Bendamustin* (90 mg/m² Tag 1 und 2) plus *Mitoxantron* (10 mg/m² Tag 1) plus *Rituximab* (375 mg/m² Tag 8) (BMR). Mitoxantron scheint jedoch keine Effektivitätssteigerung im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab zu bringen. Allerdings führt es zu größerer Toxizität, insbesondere zu Leukopenien vom WHO-Grad 3/4 [18]. Aus In-vitro-

Studien gibt es zudem Hinweise auf einen Antagonismus zwischen Bendamustin und Mitoxantron [29].

Bendamustin/Rituximab

Die Kombination bestehend aus 90 mg/m² Bendamustin an Tag 1 und 2 und 375 mg/m² Rituximab an Tag 1 wurde erstmalig im Jahr 2000 von der Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) bei Patienten mit rezidierten oder refraktären Lymphomen geprüft. Ein Drittel der 63 Patienten war Chemotherapie-refraktär, hauptsächlich gegenüber CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin [Hydroxydaunorubicin] + Vincristin [Oncovin®] + Prednisolon). Eine Rituximab-haltige Vortherapie war damals nicht zulässig. Bendamustin/Rituximab wurde alle vier Wochen über bis zu 4 Zyklen gegeben. Zusätzlich wurde Rituximab eine Woche vor dem ersten und vier Wochen nach dem letzten Zyklus gegeben. Die Gesamtansprechrate betrug 90% mit einer Rate an Komplettremissionen von 60% und umfasste auch Mantelzell-Lymphome. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 24 Monaten (5 bis ≥44 Monate), die 4-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 55%. Eine Grad-3/4-Hämatotoxizität trat in 16% der Zyklen als Leukopenie, in 3% der Zyklen als Thrombozytopenie und in 1% der Zyklen als Anämie auf. Es wurden keine weiteren Organtoxizitäten beobachtet [20]. Diese Daten wurden durch eine US-amerikanische multizentrische Studie mit Patienten mit folliculären, anderen niedrigmalignen und Mantelzell-Lymphomen bestätigt. Die Patienten dieser Studie hatten nach einer Chemotherapie mit (56%) oder ohne Rituximab ein Rezidiv entwickelt, waren jedoch nicht Rituximab-refraktär. Bendamustin/Rituximab wurde in der Dosierung 90 mg/m² an Tag 2 und 3 (Bendamustin) und 375 mg/m² an Tag 1 (Rituximab) gegeben. 82% der Patienten befanden sich im Erkrankungsstadium III/IV. Die Gesamtansprechrate aller Patienten betrug 92%, 55% der Patienten erreichten eine Komplettremission. Bei den Patienten, die in der Vorgeschichte Rituximab erhalten hatten, betrug die Gesamtansprechrate 86%, die Rate an kompletten Remissionen lag bei 35% [30]. Auf dieser Datenbasis initiierte die StiL zwei prospektive randomisierte Phase-III-Studien, in denen Bendamustin/Rituximab mit zwei Standardregimen verglichen wird bzw. wurde:

Im Rahmen der *StiL-Studie NHL 1–2003* sollte primär die Frage beantwortet werden, ob Bendamustin in der Primärtherapie niedrigmaligner und Mantelzell-Lymphome der etablierten, jedoch recht toxischen Polychemotherapie mit CHOP, jeweils in Kombination mit Rituximab, in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) gleichwertig ist. Bei dieser auf Nichtunterlegenheit angelegten Studie sollte das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren nicht mehr als 10% abweichen dürfen. Sekundäre Studienziele waren die Ansprechraten, die Zeit bis zur nächsten Therapie, das ereignisfreie und das Gesamtüberleben, die Akut- und Spättoxizität und die infektiösen Komplikationen sowie die Fähigkeit zur Stammzellmobilisation bei jungen Patienten (siehe unten). Über die Hälfte der Patienten (54%) hatte ein folliculäres Lymphom, 18% ein Mantelzell-Lymphom, das bekanntermaßen eine besonders schwer zu behandelnde Subgruppe darstellt. Die einzelnen NHL-Entitäten waren in beiden Studienarmen gleich verteilt. Das mediane Alter

der Patienten betrug 64 Jahre. 513 Patienten waren für das Ansprechen und die Verträglichkeit auswertbar, 260 von ihnen waren mit Bendamustin/Rituximab, 253 mit CHOP/Rituximab behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate. Zwar waren die Gesamtansprechraten mit 92,7% unter Bendamustin/Rituximab und 91,3% unter CHOP/Rituximab vergleichbar, jedoch war die Rate an kompletten Remissionen mit 39,6% unter Bendamustin/Rituximab signifikant höher als unter CHOP/Rituximab (30,0%; $p=0,0262$). Die Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm lebten im Median rund 20 Monate länger progressionsfrei als die Patienten, die CHOP/Rituximab erhalten hatten: Das mediane progressionsfreie Überleben im Bendamustin/Rituximab-Arm betrug 54,9 Monate im Vergleich zu 34,8 Monaten unter CHOP/Rituximab ($p=0,00012$) (Abb. 3).

Auch die Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT) war unter Bendamustin/Rituximab signifikant länger. Sie lag unter CHOP/Rituximab im Median bei 37,5 Monaten, unter Bendamustin/Rituximab ist dieser Zeitpunkt noch nicht für alle Patienten erreicht ($p=0,000022$). Die TTNT ist ein aussagekräftiger Marker für die Progression, da sie nicht vom Untersucher abhängig ist, sondern vom tatsächlich vorliegenden und behandlungsbedürftigen Rezidiv.

Auch bei der Qualität der Remissionen zeigten sich Unterschiede: Während unter CHOP/Rituximab erwartungsgemäß die Patienten mit einer kompletten Remission das längste progressionsfreie Überleben aufwiesen, spielte unter Bendamustin/Rituximab die Art der erzielten Remission (komplette oder partielle Remission) keine Rolle. Das mediane progressionsfreie Überleben war auch bei Patienten, die Bendamustin/Rituximab erhalten und eine partielle Remission erzielt hatten, signifikant besser als bei den Patienten mit einer Partialremission unter CHOP/Rituximab ($p<0,0001$). Der Vorteil im progressionsfreien Überleben unter Bendamustin/Rituximab erstreckte sich auf alle Subentitäten, einschließlich Patienten mit Mantelzell-Lymphomen. In dieser Gruppe war nach 34 Monaten Nachbeobachtungszeit das mediane progressionsfreie Überleben mit 32,5 Monaten unter Bendamustin/Rituximab signifikant höher als unter CHOP/Rituximab (22,3 Monate; $p=0,0146$) (Tab. 2). Bei Patienten mit auf >240 U/l erhöhten Lactatdehydrogenase-(LDH)-Werten hatte man erwartet, dass sie auf das „aggressivere“ CHOP/Rituximab besser ansprechen würden – interessanterweise war Bendamustin/Rituximab jedoch auch in dieser Patienten-Gruppe überlegen.

Bendamustin/Rituximab erwies sich außerdem als deutlich besser verträglich als CHOP/Rituximab. Die Hämatotoxizität war unter CHOP/Rituximab deutlich stärker ausgeprägt. Leukopenien vom Grad 3 und 4 traten unter CHOP/Rituximab in 38,2% der Zyklen auf im Vergleich zu 12,1% unter Bendamustin/Rituximab ($p<0,0001$). Auch Neutropenien vom Grad 3 und 4 waren bei den mit CHOP/Rituximab behandelten Patienten häufiger (46,5% der Zyklen unter CHOP/Rituximab vs. 10,7% der Zyklen unter Bendamustin/Rituximab). So musste auch nur in 4% der Zyklen mit Bendamustin/Rituximab G-CSF gegeben werden im Vergleich zu 20% unter CHOP/Rituximab ($p<0,0001$). Während 96 Patienten unter Bendamustin/Rituximab eine Infektion erlitten, waren es

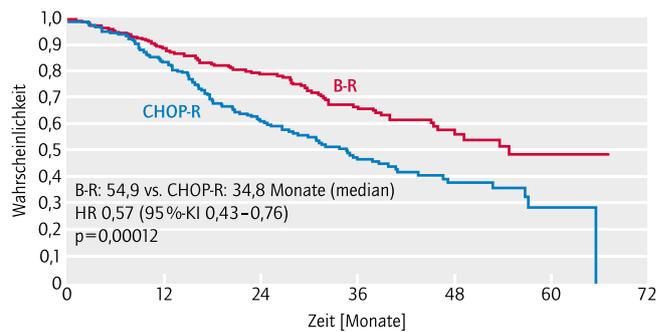


Abb. 3. Studie NHL 1-2003: Die Patienten des Bendamustin/Rituximab-Arms (B-R) hatten gegenüber den Patienten des CHOP/Rituximab-Arms im Median einen 20-monatigen Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) [31]

unter CHOP/Rituximab 127 Patienten ($p=0,0025$). Ein Patient aus dem Bendamustin/Rituximab-Arm erlitt eine lebensbedrohliche Sepsis im Vergleich zu acht Patienten im CHOP/Rituximab-Arm ($p=0,0190$). Von den Patienten subjektiv als belastend empfundene Nebenwirkungen wie Alopezie, periphere Neuropathie und Stomatitis waren unter Bendamustin/Rituximab wesentlich geringer ausgeprägt als unter CHOP/Rituximab. Die Patienten im Bendamustin/Rituximab-Arm erlitten keinen Haarausfall, während unter CHOP/Rituximab fast alle Patienten von einer Alopezie betroffen waren. Eine periphere Neuropathie trat nur bei 18 der mit Bendamustin/Rituximab behandelten Patienten auf gegenüber 73 Patienten im CHOP/Rituximab-Arm [31].

Das Einzigartige an dieser Studie ist, dass hier – anders als in heutigen Studien, in denen sich an die First-Line-Therapie immer eine Erhaltungstherapie anschließt, so dass sich nur der Effekt des Gesamtkonzepts messen lässt – ein Bendamustin-haltiges Schema ohne anschließende Erhaltungstherapie direkt mit dem Standard-First-Line-Schema CHOP/Rituximab verglichen wurde. Dieser direkte Vergleich zeigt, dass Bendamustin/Rituximab den derzeitigen Standard CHOP/Rituximab als First-Line-Therapie bei diesen NHL-Entitäten ablösen kann.

Der Effekt einer *Erhaltungstherapie* nach einer First-Line-Therapie mit Bendamustin/Rituximab wird in der derzeit laufenden StiL-Studie NHL 7-2008 geprüft, in der Bendamustin/Rituximab mit einer nachfolgenden zwei- oder vierjährigen Erhaltungstherapie mit Rituximab untersucht wird (Informationen: <http://www.stil-info.de/index.php?id=263>).

In der zweiten Studie, *StiL NHL 2-2003*, wird die Kombinationstherapie Bendamustin/Rituximab mit Fludarabin/Rituximab (FR) verglichen, wobei die Frage beantwortet werden

Tab. 2. Bendamustin/Rituximab (B-R) versus CHOP/Rituximab (CHOP-R): Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) in Subentitäten [31]

Lymphom-Subentitäten	Patienten [n]	Medianes PFS [Monate]		p-Wert
		B-R	CHOP-R	
Follikuläre Lymphome	279	n. y. r.	46,7	0,0281
Mantelzell-Lymphome	93	32,5	22,3	0,0146
Marginalzonen-Lymphome	67	n. y. r.	47,2	0,6210
Morbus Waldenström	41	n. y. r.	34,8	0,0024

n. y. r.: noch nicht erreicht

soll, ob in der Rezidivtherapie niedrigmaligner und Mantelzell-Lymphome die Kombination aus Bendamustin und Rituximab der bereits erprobten Anwendung von Fludarabin plus Rituximab bezüglich der ereignisfreien Überlebenszeit (EFS) gleichwertig oder überlegen ist (Informationen unter: <http://www.stil-info.de/index.php?id=257>).

Mono-/Kombinationstherapie aggressiver NHL

Die Datenlage zur Aktivität von Bendamustin bei hochmalignen Lymphomen (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, anaplastisches Lymphom, Burkitt-Lymphom) ist begrenzt, belegt aber eine Wirksamkeit von Bendamustin in der rezidierten und resistenten Situation sowohl in der Mono- als auch in Kombinationstherapien [18].

Kombinationstherapie bei multiplem Myelom

In einer randomisierten Studie mit 131 Patienten wurde Bendamustin (150 mg/m² an Tag 1 + 2) in Kombination mit Prednisolon (60 mg/m² an Tag 1 bis 4) mit Melphalan (15 mg/m² Tag 1) plus Prednisolon (60 mg/m² an Tag 1 bis 4), jeweils alle vier Wochen, verglichen. Ein Cross-over innerhalb von drei Monaten wegen Progression war erlaubt.

Die Gesamtansprechrate fiel ähnlich aus (75 % unter Bendamustin/Prednisolon vs. 70 % unter Melphalan/Prednisolon), wobei allerdings im Bendamustin-Arm 32 % der Patienten eine Komplettremission erreichten im Vergleich zu 13 % im Melphalan-Arm. Die Zeit bis zum maximalen Ansprechen war im Bendamustin-Arm kürzer (6,8 Zyklen vs. 8,6 Zyklen). Die Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to treatment failure, TTF) betrug im Bendamustin-Arm 14 Monate im Vergleich zu 10 Monaten im Melphalan-Arm. Das progressionsfreie Überleben war in beiden Armen gleich, Unterschiede in der Toxizität gab es keine [32].

Kombinationstherapie bei soliden Tumoren

In der ehemaligen DDR wurde Bendamustin (Cytostasan®) auch beim *Mammakarzinom* eingesetzt. Im Rahmen des Nachzulassungsverfahrens wurde eine vergleichende Mammakarzinom-Studie, in der das Cyclophosphamid im CMF-Protokoll (M=Methotrexat, F=Fluorouracil) gegen Bendamustin ausgetauscht wurde, erfolgreich beendet [33]. Die Zulassungsbehörde war der Ansicht, dass bei einer solchen wichtigen Indikation eine einzelne Studie nicht ausreichend sei. Die Ergebnisse zeigten zwar eine Überlegenheit des BMF-Arms hinsichtlich der Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT), allerdings auch eine höhere Toxizität. Die Studie lief zu lange und das CMF-Schema war unter dem Eindruck der vielen neuen Substanzen und Kombinationen in dieser Indikation (Anthracycline, Taxane, Trastuzumab) zum Zeitpunkt der Einreichung der Unterlagen nicht mehr die optimale Wahl. Eine solche Studie in kurzer Zeit aufzulegen und in vertretbarer Zeit beziehungsweise bis zum Fristende des Nachzulassungsverfahrens zu beenden war nicht möglich, so dass diese Indikation aufgegeben wurde. Weitere Studien bestätigen aber das Potenzial von Bendamustin in der Salvage-Therapie dieser Erkrankung [34–36].

Auch beim *kleinzelligen Bronchialkarzinom* konnte für Bendamustin eine Wirksamkeit gezeigt werden [37–39]. Nicht wirksam ist Bendamustin dagegen bei Melanomen [40], Keimzelltumoren [41], Weichteilsarkomen [42], Plattenepi-

thelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich [43] und hepatozellulären sowie Gallengangskarzinomen [44].

Mobilisation von CD34⁺-Blutstammzellen

Nach der Gabe von Alkylanzien (+ G-CSF) können autologe, periphere Blutstammzellen (CD34⁺-Zellen) für die autologe Stammzelltransplantation mobilisiert werden. Allerdings gelten einige Alkylanzien, wie auch einige Antimetaboliten, als besonders stammzelltoxisch. Das Mobilisationspotenzial von Bendamustin ist bislang noch nicht systematisch untersucht worden, zumal es vornehmlich nach Versagen anderer myelotoxischer Therapien eingesetzt wurde und wird. In-vitro-Daten zeigen allerdings ein geringeres stammzelltoxisches Potenzial als Fludarabin [45]. Im Rahmen der StiL-Studie NHL 1-2003 war ein sekundärer, explorativer Untersuchungsendpunkt die Möglichkeit der suffizienten Mobilisation peripherer Blutstamm- und Vorläuferzellen (Ziel: 2,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht) bei jüngeren Patienten nach Abschluss einer Therapie mit CHOP/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab. Weiterhin sollten die jeweiligen Ausbeuten verglichen werden. Von den 549 randomisierten Patienten waren 513 auswertbar (Bendamustin/Rituximab: 260; CHOP/Rituximab: 253). In jedem Arm konnten 23 Mobilisationen durchgeführt werden. Sowohl im Bendamustin/Rituximab-Arm als auch im CHOP/Rituximab-Arm erfolgten 18 Mobilisationen nach Abschluss der Chemotherapie; bei je fünf weiteren Patienten wurden periphere Blutstammzellen (PBSZ) im ersten Rezidiv separiert. Das mediane Alter der Patienten betrug 51 Jahre im Bendamustin/Rituximab-Arm und 53 Jahre im CHOP/Rituximab-Arm. Mobilisiert wurde überwiegend mit Cyclophosphamid + G-CSF (je 9 Patienten pro Arm) oder mit G-CSF allein (7 Patienten nach Bendamustin/Rituximab, 2 Patienten nach CHOP/Rituximab). Alternative Mobilisierungsregime bei den restlichen Patienten waren Dexamethason, BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan, DHAP (Dexamethason, High Ara-C, Cisplatin), ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) und andere.

Die mediane CD34⁺-Ausbeute unterschied sich nicht klinisch relevant zwischen den beiden Armen. Sie betrug in der Bendamustin/Rituximab-Gruppe 4,55 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg (Schwankungsbereich 1,68–12,35 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg). Im CHOP/Rituximab-Arm waren es 6,17 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg (Schwankungsbereich: 1,68–20,39 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg). Auch die Anzahl der notwendigen Apheresen unterschied sich im Median nicht klinisch relevant (Bendamustin/Rituximab: 1,85 vs. CHOP/Rituximab: 1,66). Lediglich drei Patienten waren nicht in der Lage, mehr als 2,0 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg zu mobilisieren. Ein Patient nach Bendamustin/Rituximab (1,68 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg) und zwei Patienten nach CHOP/Rituximab (1,68 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg). Bei einem Patienten war keine Mobilisierung möglich. Bei den Patienten mit erfolgreicher Mobilisation nach Beendigung der Erstlinientherapie (je 18 Patienten pro Arm) war ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied in den Ausbeuten festzustellen (Bendamustin/Rituximab: median 5,52 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg vs. CHOP/Rituximab: median 7,35 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg). Die Stammzellausbeute der jeweils fünf Patienten im Rezidiv war annähernd gleich

(Bendamustin/Rituximab: median $8,79 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg vs. CHOP/Rituximab: median $7,3 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg). Es zeigt sich also, dass eine suffiziente Menge an peripheren Blutstammzellen nach Bendamustin/Rituximab-Therapie mobilisierbar wird und dass die Ausbeute in der Größenordnung vorausgegangener CHOP/Rituximab-Chemotherapien liegt [46].

Zusammenfassung

Bendamustin ist mit über 40 Jahren ein altes, in Deutschland entwickeltes Produkt, dessen wahres Potenzial erst in neuerer Zeit – auch in den USA – erkannt wurde. Derzeitiges Haupteinsatzgebiet sind maligne Lymphome. Die Handhabung der Substanz ist einfach, so dass Bendamustin problemlos ambulant verabreicht werden kann. Bendamustin hat ein günstiges Toxizitätsprofil und ist gut verträglich. Eine antiemetische Begleitmedikation ist obligat (5-HT₃-Rezeptorantagonisten + Glucocorticoid ± NK₁-Rezeptorantagonist). Das Interaktionspotenzial hat sich in der Praxis als gering erwiesen und betrifft – potenziell – das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2. Bendamustin wirkt vielfach in der rezidierten und refraktären Situation, sei es als Monotherapie, als Kombinationspartner weiterer Zytostatika oder in Kombination mit Rituximab. Der Arzneistoff ist aktuell von hohem wissenschaftlichem und klinischem Interesse und wird auch in den USA weiter erforscht. Aufgrund der vielversprechenden Studienergebnisse sowie der guten Verträglichkeit in Kombination mit Rituximab könnte das Schema Bendamustin/Rituximab ein neuer Therapiestandard in der Lymphom-Therapie werden.

Das therapeutische Potenzial von Bendamustin, vor allem in der Erstlinientherapie, scheint noch nicht vollständig ausgeschöpft. Weiterhin ist das Potenzial zur Stammzellmobilisation nach einer Bendamustin-haltigen Chemotherapie (upfront) Gegenstand des aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Interesses und aktueller Untersuchungen.

Bendamustine – antitumoral N-lost-derivate with clinical particularities

Alkylating agents are often a backbone of an antitumoral chemotherapy. Within the class of N-lost-derivates, bendamustine has exceptional properties with respect to toxicity, tolerance and clinical effectiveness. Bendamustine is used in Germany with longstanding experience. Main indications are hematological cancers (primarily non-Hodgkin lymphomas), but it is also used – within the scope of salvage-therapies, after standard treatment failure – for solid tumors (breast cancer, non-small cell lung cancer). The usage of bendamustine as mono- and in combination chemotherapy of lymphomas is topic of several current studies. In a prospective, randomised phase-III-study, performed by the Study Group of indolent Lymphomas (StiL), bendamustine in combination with rituximab in first-line treatment of patients with low-grade and mantle cell lymphomas, compared to standard therapy CHOP/Rituximab, proved to be equipollent at least.

Key words: Bendamustine, toxicity profile, Non-Hodgkin lymphomas, low grade, blood stem cells

Literatur

- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. In: Mutschler E (Hrsg.). Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001.
- Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393 g-[1-Methyl-5-bis-[b-chloräthyl]-aminobenzimidazolyl-(2)]buttersäurehydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. Zbl Pharm 1971;110:1013–9.

- Zong WX, Ditsworth D, Bauer DE, Wang ZQ, et al. Alkylating DNA damage stimulates a regulated form of necrotic cell death. Genes Dev 2004;18:1272–82.
- Schwänen C, Karakas T, Bergmann L. Bendamustine in the treatment of low-grade Non-Hodgkin's lymphomas. Onkologie 2000;23:318–24.
- Reuters T. Micromedex – Medizinisches Informationssystem. In: Bendamustine. Vol. 141. Stuttgart: MedPharm Scientific Publishers, 2009.
- Bezdek S, Kukan M, Scasnar V, Lukacsova M, et al. Selective uptake of the anticancer drug bendamustine by liver and kidney tissues following its intravenous administration to mice. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1996;18:117–22.
- Chovan JP, Li F, Yu E, Ring SC. Metabolic profile of [(14)C]bendamustine in rat urine and bile: preliminary structural identification of metabolites. Drug Metab Dispos 2007;35:1744–53.
- Gandhi V. Metabolism and mechanisms of action of bendamustine: rationales for combination therapies. Semin Oncol 2002;29:4–11.
- Rasschaert M, Schrijvers D, Van den Brande J, et al. A phase I study of bendamustine hydrochloride administered day 1+2 every 3 weeks in patients with solid tumours. Br J Cancer 2007;96:1692–8.
- Cephalon. Full prescribing information treanda. In: Cephalon Inc. Frazer, PA 19355, 2009.
- Barman Balfour JA, Goa, KL. Bendamustine. Drugs 2001;61:631–8.
- Fachinformation Ribomustin®, Stand April 2009
- Plosker GL, Carter NJ. Bendamustine: a review of its use in the management of indolent non-Hodgkin lymphoma. Drugs 2008;68:2645–60.
- Cephalon. Bendamustine hydrochloride (CEP-18083) Investigator's Brochure; vertraulich. Data on file, 2008.
- Preiss R, Teichert J, Pönisch W, Niederwieser D, et al. Pharmacokinetics and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease. Hematol J 2003;4(Suppl 1):Abstract 394.
- Teichert J, Baumann F, Chao Q, et al. Characterization of two phase I metabolites of bendamustine in human liver microsomes and in cancer patients treated with bendamustine hydrochloride. Cancer Chemother Pharmacol 2007;59:759–70.
- Teichert J, Sohr R, Baumann F, et al. Synthesis and characterization of some new phase II metabolites of the alkylator bendamustine and their identification in human bile, urine, and plasma from patients with cholangiocarcinoma. Drug Metab Dispos 2005;33:984–92.
- Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. J Clin Oncol 2009;27:1492–501.
- Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204–10.
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favourable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:3383–9.
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-Related-DrugLabelingChanges/ucm154859.htm>. (Zugriff am 02.03.2010)
- AKdÄ/AddÄ. Arzneimittelinduzierte schwere Hautreaktionen. Dtsch Ärztebl 1998;95:A-3172.
- Haleyv S, Ghislain P-D, Mockenhaupt M, Fagot J-P, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol 2008;58:25–32.
- AKdÄ/AddÄ. „UAW-News International“ – Allopurinol ist die häufigste Ursache für Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse in Europa und Israel. Dtsch Ärztebl 2009;106:1753.
- Mader I, Fürst-Weger P, Mader R, Nogler-Semenitz E, et al. Paravasation von Zytostatika: Ein Kompendium für Prävention und Therapie. 3. Auflage. Wien: Springer Verlag, 2006.
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:4378–84.
- Heider A, Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Anticancer Drugs 2001;12:725–9.
- Kahl B. Persönliche Kommunikation. Cancer 2009: Zur Publikation eingereicht.
- Chow KU, Boehrer S, Geduldig K, et al. In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in low-grade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. Haematologica 2001;86:485–93.
- Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4473–9.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR

- rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study group indolent lymphomas, Germany) oral presentation at ASH Annual Meeting. Blood 2009;114:168 (Abstract 405).
32. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 2006;132:205–12.
 33. von Minckwitz G, Chernozemsky I, Sirakova L, et al. Bendamustine prolongs progression-free survival in metastatic breast cancer (MBC): a phase III prospective, randomized, multicenter trial of bendamustine hydrochloride, methotrexate and 5-fluorouracil (BMF) versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) as first-line treatment of MBC. Anticancer Drugs 2005;16:871–7.
 34. Eichbaum MH, Schuetz F, Khbeis T, et al. Weekly administration of bendamustine as salvage therapy in metastatic breast cancer: final results of a phase II study. Anticancer Drugs 2007;18:963–8.
 35. Höffken K, Merkle K, Schonfelder M, et al. Bendamustine as salvage treatment in patients with advanced progressive breast cancer: a phase II study. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124:627–32.
 36. Reichmann U, Bokemeyer C, Wallwiener D, Bamberg M, et al. Salvage chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a phase II study with bendamustine. Ann Oncol 2007;18:1981–4.
 37. Köster W, Heider A, Niederle N, et al. Phase II trial with carboplatin and bendamustine in patients with extensive stage small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:312–6.
 38. Köster W, Stamatis G, Heider A, et al. Carboplatin in combination with bendamustine in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). Clin Drug Investig 2004;24:611–8.
 39. Schmittel A, Knodler M, Hortig P, Schulze K, et al. Phase II trial of second-line bendamustine chemotherapy in relapsed small cell lung cancer patients. Lung Cancer 2007;55:109–13.
 40. Schmidt-Hieber M, Schmittel A, Thiel E, Keilholz U. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma. Melanoma Res 2004;14:439–42.
 41. Kollmannsberger C, Gerl A, Schleucher N, et al. Phase II study of bendamustine in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer. Anticancer Drugs 2000;11:535–9.
 42. Hartmann JT, Mayer F, Schleicher J, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with refractory soft tissue sarcoma: a non-comparative multicenter phase 2 study of the German sarcoma group (AIO-001). Cancer 2007;110:861–6.
 43. Bottke D, Bathe K, Wiegel T, Hinkelbein W. Phase I trial of radiochemotherapy with bendamustine in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Strahlenther Onkol 2007;183:128–32.
 44. Schoppmeyer K, Kreth F, Wiedmann M, Mossner J, et al. A pilot study of bendamustine in advanced bile duct cancer. Anticancer Drugs 2007;18:697–702.
 45. Schmidt-Hieber M, Busse A, Reufi B, Knauf W, et al. Bendamustine, but not fludarabine, exhibits a low stem cell toxicity in vitro. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135:227–34.
 46. Burchardt CA, Brugger W, Maschmeyer G, Kofahl-Krause D, et al. Peripheral blood stem cell mobilization after bendamustine containing therapy in indolent lymphomas is possible. Results from the phase III study of B-R vs. CHOP-R (NHL 1-2003 trial) of the StiL (Study group indolent lymphomas, Germany) (Poster at ASH Annual Meeting). Blood 2009;114: Abstract 2679.
 47. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)2008;112:330.

— Bücherforum —

Die Onkologie

Teil 1: Epidemiologie – Pathogenese – Grundprinzipien der Therapie

Teil 2: Solide Tumoren – Lymphome – Leukämien.

Herausgegeben von Wolfgang Hiddemann und Claus R. Bartram. 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg 2010. LXII, 11 916 Seiten. 218 Abbildungen. In 2 Bänden. Geb. 399,00 Euro.

Die Onkologie ist ein Fachgebiet mit einer stürmischen Entwicklung. Viele Fortschritte in der Grundlagenforschung, aber auch in Diagnose und Therapie der malignen Erkrankungen haben eine aktualisierte zweite Auflage des erstmals im Jahr 2003 erschienenen zweibändigen Werks „Die Onkologie“ erforderlich gemacht. Über 200 Experten waren an der Erstellung des Werks beteiligt, das durch seinen Umfang und vor allem seine Inhalte tief beeindruckt. Im Teil 1 werden die Grundlagen zu Epidemiologie und Pathogenese, die Grundprinzipien der Diagnostik und der Therapie sowie Komplikationen des malignen Wachstums auf rund 800 Seiten behandelt.

Der Abschnitt über Grundprinzipien der Therapie ist wiederum in 16 Unterkapitel gegliedert, eines davon befasst sich mit der zytostatischen Chemotherapie. In diesem Kapitel werden auch neue zielgerichtete Therapien abgehandelt, wobei auch Substanzen erwähnt sind, die sich noch in klinischer Prüfung befinden. Weitere Unterkapitel befassen sich beispielsweise mit Zytokinen, Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation, Blutersatz oder Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie. Im zweiten Band, dem speziellen Teil, werden die verschiedenen Tumorerkrankungen besprochen, wobei jedes Kapitel nach dem gleichen Raster aufgebaut ist. Zahlreiche Literaturzitate sind im Text mit Autor und Publikationsjahr verankert, was die Texte an vielen Stellen im Zusammenhang mit weiteren zahlreichen Klammereinschüben und unzähligen Abkürzungen nicht ganz einfach für das „rasche“ Lesen macht. Das Literaturverzeichnis selbst ist im Buch nicht enthalten, man findet es



im Internet. Die Literatur ist vorwiegend bis 2008 berücksichtigt, einige Arbeiten von 2009 sind ebenfalls aufgeführt. Das zeigt das größte Problem aller solcher Werke: die Aktualität. Dennoch: das zweibändige Werk ist für alle an onkologischen Fragestellungen tiefer Interessierten eine äußerst umfassende und fundierte Zusammenstellung von Basiswissen, von Ratschlägen und von Empfehlungen zu Ursachen, Komplikationen, Diagnostik und Therapie onkologischer Erkrankungen.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Aktualisierte IDSA-Leitlinie zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen

Kommentierte Zusammenfassung

Cordula Lebert, Günther Scherbel und Rainer Höhl, Nürnberg

Im Jahr 2000 hat die IDSA (Infectious Diseases Society of America) erstmalig Leitlinien zur Behandlung von Candida-Infektionen herausgegeben, die 2004 überarbeitet wurden. Die Einführung neuer antimykotischer Substanzen wie Anidulafungin und Micafungin, erweiterte Indikationsbereiche und die Ergebnisse neuer Studien erforderten nun eine weitere Aktualisierung [24]. Ziel dieser Arbeit ist eine Zusammenfassung der Empfehlungen unter dem Aspekt der Zulassungssituation und Epidemiologie in Deutschland und der Behandlungsmöglichkeiten für pädiatrische Patienten.

Arzneimitteltherapie 2010;28:123–32.

Inzidenz invasiver Pilzinfektionen

Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen ist in den letzten Jahren gestiegen. Candidämien sind heute in den USA etwa ebenso häufig wie Sepsisfälle durch Enterokokken [28]. Eine prospektive Studie in Deutschland konnte zeigen, dass Pilze in 17,8% der Fälle die Ursache einer schweren Sepsis waren [3]. Die Zunahme von Pilzinfektionen wird auf die vermehrte Behandlung multimorbider, älterer und immun-kompromittierter Patienten zurückgeführt. Als Risikofaktoren gelten invasive Verfahren (vor allem große operative Eingriffe), vermehrter Einsatz von Breitspektrumantibiotika, parenterale Ernährung sowie Anwendung innovativer Therapieoptionen insbesondere im Bereich der Hämatonkologie.

Möglicherweise hat auch die intensiverte und verbesserte mykologische Diagnostik zur Veränderung der Datenlage beigetragen. In der Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) nahm die Rate der Candida-Nachweise in Deutschland im Zeitraum von 2000 bis 2007 von 1,9% auf 5,6% zu [1, 27]. In Österreich ist die Zahl der Candidämien von 0,27 pro 1000 Aufnahmen im Jahr 2001 auf 0,77 pro 1000 Aufnahmen im Jahr 2006 gestiegen [25]. Invasive Pilzinfektionen sind mit einer hohen Letalitätsrate assoziiert [15, 16, 22]. Da jede Stunde Zeitverzögerung die Letalitätsrate erhöhen kann, kann durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn mit einem potenten Antimykotikum die Prognose maßgeblich verbessert werden [17, 18, 23].

Candida spp. verursachen mukokutane bis hin zu lebensbedrohlichen invasiven Infektionen, die jedes Organ betreffen können. *C. albicans* ist der häufigste klinisch relevante Erreger. In der Gruppe der Non-*albicans*-*Candida*-Arten (NAC) werden Erreger zusammengefasst, die sich in ihrem Zell-

wandaufbau, ihrem Genom und in ihren Virulenzfaktoren erheblich voneinander unterscheiden und in der Therapie eine differenzierte Betrachtung erforderlich machen. Zur Gruppe der häufigeren pathogenen Non-*albicans*-*Candida*-Arten zählen *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* und *C. kefyr*.

Charakterisierung der Antimykotika

Zur systemischen antimykotischen Therapie von Candida-Infektionen stehen vier Substanzgruppen zur Verfügung, die im Folgenden charakterisiert werden sollen. In **Tabelle 1** ist die Empfindlichkeit verschiedener *Candida*-Spezies gegenüber verschiedenen Antimykotika angegeben.

Polyene

Zu den Polyenen zählt Amphotericin B. Es ist in vier gale-nischen parenteralen Varianten verfügbar:

- Konventionelles Amphotericin-B-Deoxycholat (Tensid-wirkung von Natriumdeoxycholat)
- Liposomales Amphotericin B (L-AmphB mit unilamellaren kugelförmigen Liposomen)
- Amphotericin-B-Phospholipidkomplex (Amphotericin-Lipidkomplex mit bandartiger Struktur)
- Kolloidal dispergiertes Amphotericin B (in Deutschland nicht im Handel)

Amphotericin-B-Phospholipidkomplex, liposomales und kol-loidal dispergiertes Amphotericin B werden in den Empfeh-lungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter

Dr. Cordula Lebert, Dr. Günther Scherbel, Klinikum Nürnberg Süd, Apotheke, Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg, E-Mail: Cordula.Lebert@klinikum-nuernberg.de
Dr. med. Rainer Höhl, Klinikum Nürnberg Nord, Klinik für Anästhesiologie und opera-tive Intensivmedizin, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg

Tab. 1. Antimykotika-Empfindlichkeit verschiedener Candida-Spezies

Candida spp.	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucytosin	Amphotericin B	Echinocandine
Candida albicans	S	S	S	S	S	S	S
Candida tropicalis	S	S	S	S	S	S	S
Candida parapsilosis	S	S	S	S	S	S	S-R ¹
Candida glabrata	S-DA-R	S-DA-R	S-DA-R	S-DA-R	S	S-I	S
Candida krusei	R	S-DA-R	S	S	I-R	S-I	S
Candida lusitanae	S	S	S	S	S	S-R	S

I: intermediär empfindlich; R: resistent; S: sensibel; S-DA: sensibel dosisabhängig; ¹Echinocandin-Resistenz bei Candida parapsilosis selten

der Abkürzung LFAmB und in diesem Beitrag unter dem Begriff „Lipidformuliertes Amphotericin B“ zusammengefasst. Das Wirkungsspektrum aller Varianten ist gleich, Unterschiede bestehen hinsichtlich der Zulassungen, der pharmakokinetischen Parameter, der Dosierung (Tab. 2) und der Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese Aspekte müssen bei einem Wechsel auf eine andere Zubereitungsform berücksichtigt werden. Die meisten Erfahrungen liegen für Amphotericin-B-Deoxycholat vor. Bei den von der IDSA empfohlenen Dosierungen bestehen Abweichungen von den Angaben der Hersteller. Ein Einsatz außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationsgebiete einschließlich der empfohlenen Dosierungen kann nur im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgen.

Die häufigste schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung des konventionellen Amphotericin B ist die Nephrotoxizität. Bis zu 50% der Patienten zeigen ein akutes Nierenversagen im Rahmen ihrer Therapie. Die Nephrotoxizität anderer galenischer Formen ist deutlich geringer, wobei das liposomale Amphotericin B die günstigsten Resultate zeigt, bei allerdings immer noch erhöhten Raten an Niereninsuffizienzen gegenüber dem Echinocandin Micafungin [20]. Welche Bedeutung die Unterschiede in der Toxizität und Pharmakokinetik zwischen lipidformuliertem und konventionellem Amphotericin B bei Candidiasis haben, wurde bisher nicht in klinischen Studien untersucht. Allerdings wird wegen des 6,6-fach erhöhten Letalitätsrisikos durch eine Amphotericin-B-induzierte Nephrotoxizität in der Praxis einer der möglichen alternativen Formen der Vorzug gegeben. Eine Ausnahme besteht bei Infektionen der Niere

und der ableitenden Harnwege, bei denen das (theoretische) Risiko einer unzureichenden Freisetzung des Wirkstoffs am Infektionsort besteht. Tierexperimentelle Studien weisen auf pharmakokinetische und klinische Vorteile von liposomalem Amphotericin B bei Infektionen des ZNS hin.

Triazole

Die Triazole Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol (Tab. 3) zeigen eine vergleichbare Aktivität gegenüber den meisten Candida-Spezies. Gegenüber C. glabrata und C. krusei ist die Wirksamkeit der Triazole geringer. Allerdings gibt es hier substanz- und dosisspezifische Unterschiede, wobei Fluconazol die geringste Aktivität zeigt; Infektionen durch C. labrata bedürfen einer hohen Dosierung, Infektionen mit C. krusei dürfen aufgrund der intrinsischen Resistenz nicht mit Fluconazol behandelt werden.

Triazole werden über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Daher sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls diesen Metabolisierungsweg nutzen, möglich. Gegebenenfalls müssen bei Beginn und Ende einer Therapie mit Triazolen entsprechende Dosisanpassungen vorgenommen werden. Substanzspezifische Unterschiede sind zu beachten. Einige Triazole werden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht und sollten nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, die ebenfalls diese Nebenwirkung induzieren [9, 12–14]. Wegen möglicher Interaktionen bestehen Kontraindikationen für die gleichzeitige Anwendung mit zahlreichen Arzneimitteln. Dosierungsempfehlungen und Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 2. Amphotericin-B-Präparate bei invasiver Candidiasis (in Deutschland im Handel) [4–6]

Amphotericin B - Zubereitungsform	Dosierungsempfehlungen IDSA	Hersteller ¹	Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung ¹
Deoxycholat (z. B. Amphotericin B) ²	Empfindliche Erreger: 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag i. v.; weniger empfindliche Erreger: bis 1 mg/kg KG/Tag i. v. (z. B. C. glabrata, C. krusei)	0,5–1 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen	Ja; 0,25 mg/kg KG/Tag i. v. ³
Liposomal (AmBisome®) ²	3–5 mg/kg KG/Tag i. v.	1–3 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen; empirische Behandlung vermuteter Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber	Ja; > 1 Monat bis 18 Jahre: 1–3 mg/kg KG/Tag i. v.
Lipidkomplex (Abelcet®) ²	3–5 mg/kg KG/Tag i. v.	5 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen bei Kontraindikationen oder Nichtansprechen einer Therapie mit Amphotericin-B-Deoxycholat	Ja; 3–5 mg/kg KG/Tag i. v. ³

¹ ohne Einschränkungen von Organfunktionen; ² in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; ³ ohne Altersdifferenzierung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fluconazol

Fluconazol ist oral und parenteral verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der oralen Form liegt bei etwa 90%. Die Absorption ist unabhängig von zugeführten Mahlzeiten oder dem pH-Wert des Magens. Von allen Triazolen hat Fluconazol die beste Gewebegängigkeit ins ZNS und ins Auge und wird daher bei Candida-Infektionen in diesen Kompartimenten eingesetzt. Fluconazol wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Im Urin wird daher das 10- bis 20-Fache der korrespondierenden Serumkonzentrationen erreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Fluconazol ist das älteste und daher am meisten untersuchte Triazol. In großen klinischen Studien konnte eine dem Amphotericin-B-Deoxycholat vergleichbare Wirksamkeit bei Candidämien gezeigt werden. Fluconazol gilt als Standardtherapie bei oropharyngealen, ösophagealen und vaginalen Candida-Infektionen.

Itraconazol

Itraconazol ist in Deutschland in der oralen und parenteralen Form im Handel. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme ist von der Art der Zubereitung (Kapsel, Suspension), den Mahlzeiten und dem pH-Wert des Magens abhängig. Niedrige pH-Werte führen zu einer besseren Absorption des Kapselinhalts. Daher haben Protonenpumpenhemmer und H₁-Rezeptorantagonisten einen negativen Einfluss und saure Getränke einen positiven Einfluss auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Kapseln sollten zu den Mahlzeiten, die Suspension jedoch nüchtern eingenommen werden. Itraconazol wird vornehmlich zur Therapie von Candida-Infektionen der Schleimhäute nach Versagen einer Therapie mit *Fluconazol* eingesetzt. In den Dosierungsempfehlungen der IDSA zu Itraconazol werden Unterschiede, die sich

durch die Indikationen und Darreichungsform ergeben, nicht berücksichtigt.

Es liegen nur sehr wenige Daten zum Einsatz von Itraconazol bei invasiven Candida-Infektionen vor.

Posaconazol

Posaconazol ist nur oral verfügbar. Bei der Einnahme mit fettreichen Mahlzeiten und niedrigem pH-Wert des Magens ist die Bioverfügbarkeit gut. Protonenpumpenhemmer und H₁-Rezeptorantagonisten vermindern die Bioverfügbarkeit. Die Absorption unterliegt einer Sättigung, daher ist es von Vorteil, die Gesamttagesdosis aufzuteilen.

Posaconazol hat eine ähnliche In-vitro-Aktivität gegenüber Candida-Spezies wie *Voriconazol*, valide klinische Daten, die eine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen erlauben, fehlen jedoch. Für oropharyngeale Infektionen liegen Daten vor.

Voriconazol

Voriconazol ist in parenteraler und oraler Form verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der oralen Form ist sehr gut und liegt bei > 90%. Sehr fettreiche Mahlzeiten können die Bioverfügbarkeit reduzieren. Daher sollte Voriconazol nüchtern eingenommen werden.

Voriconazol ist effektiv bei invasiven Candida-Infektionen und Schleimhautinfektionen und wird vor allem in der Sequenztherapie von *Fluconazol*-resistenten Candida-Spezies eingesetzt. Voriconazol zeichnet sich durch eine sehr gute Penetration ins ZNS und ins Auge aus.

Parenterales Voriconazol enthält als Lösungsvermittler Cyclodextrine, die den Einsatz bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 50 ml/min wegen einer möglichen Akkumulation limitieren. Diese Einschränkung entfällt bei den oralen Zubereitungen.

Tab. 3. Triazole zur Therapie invasiver Candidiasis [9, 12–14]

Substanz (Handelsname ¹)	Dosierungsempfehlungen IDSA	Hersteller ²	Anwendungsgebiete bei Candida- Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung
Fluconazol (z. B. Diflucan [®])	Initial: 800 mg (12 mg/kg KG), dann 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag	Initial 400 mg, dann 200(–400) mg/Tag	Parenteral/oral: invasive Candida-Infektionen, oropharyngeale und ösophageale Candidosen	Ja; Kinder < 4 Wochen: Lebenswoche 1–2: 6 bis max. 12 mg/kg KG/72 h; Lebenswoche 3–4: 6 bis max. 12 mg/kg KG/48 h; Kinder > 4 Wochen: 6–12 mg/ kg KG/Tag (max. 400 mg)
Itraconazol (z. B. Sempera [®])	Tag 1–3 3 × 200 mg, dann 1–2 × 200 mg/Tag	Tag 1–2: 2 × 200 mg, dann 200 mg/Tag	Parenteral: Salvage-Therapie invasiver Mykosen; Oral (Suspension): oropharyngeale und ösophageale Candidosen bei Immunsuppression; Prophylaxe invasiver Mykosen	Nein
Posaconazol (Noxafil [®])	4 × 200 mg oder 2 × 400 mg/Tag p. o.	4 × 200 mg oder 2 × 400 mg/Tag p. o.	Oropharyngeale Candidose; Prophylaxe invasiver Mykosen bei Neutropenie und Immunsuppression Kommentar: keine Empfehlung der IDSA	Nein
Voriconazol (Vfend [®])	i. v.: Tag 1 2 × 6 mg/kg KG, dann 2 × 3–4 mg/kg KG; p. o.: Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg	i. v.: Tag 1 2 × 6 mg/kg KG, dann 2 × 4 mg/kg KG; p. o.: > 40 kg KG: Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg; < 40 kg KG: Halbierung der Dosis	Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida- Infektionen (einschließlich <i>C. krusei</i>)	Ja; Kinder 2–12 Jahre: 7 mg/kg KG/Tag i. v. oder 2 × 200 mg/Tag p. o.; Kinder > 12 Jahre wie Erwachsene

¹ in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; ² ohne Einschränkungen von Organfunktionen

Voriconazol wird überwiegend über CYP2C19 metabolisiert. Dieses Enzym zeigt einen weit verbreiteten genetischen Polymorphismus, der zu einer hohen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik führt. Bislang wird in der klinischen Praxis nicht auf diese Genvarianten geprüft. Mittels einfacher Testverfahren könnten homozygote oder heterozygote Träger dieser Erbanlagen jedoch identifiziert und eine effiziente Arzneimitteltherapie für Voriconazol und viele andere Substanzen sichergestellt werden [2]. Die Überwachung von Leberfunktionswerten erlaubt keine Rückschlüsse auf diese Genvarianten. Bei Patienten mit akuten Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich [14]. Bei leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) ist die Erhaltungsdosis zu halbieren.

Echinocandine

Anidulafungin, Caspofungin, und Micafungin (Tab. 4) sind nur parenteral verfügbar. Sie zeigen niedrige MHK-Werte gegenüber Candida-Spezies einschließlich C. glabrata und C. krusei. Gegenüber C. parapsilosis sind sie in vitro weniger aktiv, in vivo haben sie aber auch hier ihre Wirksamkeit bewiesen.

Es liegen zahlreiche klinische Vergleichsstudien und Anwendungsstudien für Echinocandine bei ösophagealen und invasiven Candida-Infektionen vor, die die Effektivität der Substanzgruppe bei diesen Indikationen belegen, wobei substanzspezifische Unterschiede zu berücksichtigen sind. Anidulafungin hat sich als einziges Echinocandin in einer Vergleichsstudie gegenüber einer Standardtherapie bei invasiven Candida-Infektionen bei nicht neutropenischen Patienten als überlegen erwiesen [26].

Echinocandine zeigen insgesamt eine geringe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen [20]. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über eine nichtenzymatische Degradation, Caspofungin und Micafungin werden in geringem Ausmaß auch hepatisch metabolisiert. Es besteht nur ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln. Für Anidulafungin sind bisher keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt.

Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score < 7) ist bei allen Echinocandinen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7–9) wird nur für Caspofungin eine Dosisanpassung empfohlen. Bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) sowie bei Kindern mit Leberinsuffizienz aller Schweregrade sollten Caspofungin und Micafungin nicht appliziert werden. Für Anidulafungin bestehen auch bei schwerer Leberinsuffizienz keine Einschränkungen. Seit Ende 2009 ist es in neuer alkoholfreier galenischer Formulierung auf dem Markt.

Wegen des Risikos hepatozellulärer Tumoren im Tierversuch unter einer Micafungin-Behandlung empfiehlt die europäische Arzneimittelbehörde EMA, Micafungin nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht adäquat sind.

Pyrimidine

Flucytosin (Ancotil®) ist der einzige Vertreter aus der Substanzklasse der Pyrimidine. Es ist in Deutschland nur parenteral, in den USA nur oral verfügbar. Flucytosin hat ein breites Wirkungsspektrum gegenüber Candida-Spezies mit Ausnahme von C. krusei.

Nach oraler Verabreichung zeigt die Substanz eine sehr gute Bioverfügbarkeit (80–90%). Die Elimination erfolgt nahezu unverändert renal. Daher ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 40 ml/min) notwendig. Die Dosierung erfolgt nach dem Körpergewicht. Bei Erwachsenen und Kindern werden 100 bis 150 mg/kg KG als Tagesdosis aufgeteilt in vier Einzelgaben empfohlen, bei Früh- und Neugeborenen 50 bis 100 mg pro kg KG.

Flucytosin ist in Deutschland zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen zugelassen. Um die Entwicklung von Sekundärresistenzen gegen Flucytosin bei einer Monotherapie zu vermeiden, soll Flucytosin in Kombination mit Amphotericin B [7] angewendet werden. Dies gilt vor allem bei Endokarditis und Meningitis durch Candida-Spezies. Bei Infektionen der Harnwege wird Flucytosin wegen der hohen Urinkonzentrationen eingesetzt.

Tab. 4. Echinocandine zur Therapie invasiver Candidiasis [8, 10, 11]

Substanz (Handelsname ¹)	Dosierungsempfehlungen		Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung ²
	IDSA	Hersteller ²		
Anidulafungin (Ecalta®)	Initial 200 mg, dann 100 mg/Tag	Initial 200 mg, dann 100 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen bei nicht neutropenischen Patienten	Nein ³
Caspofungin (Cancidas®)	Initial 70 mg, dann 50 mg/Tag	Initial 70 mg, dann 50 mg/Tag, bei Patienten > 80 kg KG 70 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen; empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze bei Patienten mit Fieber und Neutropenie	Ja; Kinder > 1 Jahr; nicht bei Leberinsuffizienz aller Schweregrade; Dosierung nach Alter und Körperoberfläche: 1–17 Jahre: initial 70 mg/m ² /Tag (max. 70 mg), dann 50 mg/m ² /Tag; 3–11 Monate: 25 mg/m ² /Tag; < 3 Monate: 50 mg/m ² /Tag
Micafungin (Mycamine)	100 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen: Patienten > 40 kg KG 100 mg/Tag Patienten < 40 kg KG 2 mg/kg KG/Tag	Invasive Candida-Infektionen; ösophageale Candida-Infektionen; Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Neutropenie oder allogener Stammzelltransplantation	Ja, inklusive Neugeborener, exklusive ösophageale Candida-Infektionen Dosierung wie Erwachsene: Patienten > 40 kg KG 100 mg/Tag Patienten < 40 kg KG 2 mg/kg KG/Tag

¹ in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; ² ohne Einschränkungen von Organfunktionen; ³ geprüft in klinischen Studien bei Kindern > 2 Jahre mit Neutropenie: Initial 3 mg/kg KG (max. 200 mg), dann 1,5 mg/kg KG (max. 100 mg)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zu den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen vor allem Knochenmarkdepression und Lebertoxizität [7].

Therapieempfehlungen der IDSA

Grundlage der Empfehlungen der IDSA zu invasiven Candida-Infektionen sind klinische Studien, deren Qualität anhand der in **Tabelle 5** angegebenen Evidenzstärken (I–III) und Empfehlungsgrade (A–C) bewertet wurde. In der Regel korreliert dabei ein hoher Evidenzgrad mit einem hohen Empfehlungsgrad, doch sind auch Abweichungen möglich. Im Folgenden werden die Empfehlungen für verschiedene Indikationen in Form von Algorithmen oder Tabellen vereinfacht zusammengefasst. Den Besonderheiten der Therapie von Candida-Infektionen bei pädiatrischen Patienten ist ein eigener Abschnitt gewidmet. Für das detaillierte Studium der Studienlage wird auf die Originalpublikation verwiesen [24].

Candidämie/V. a. invasive Candidiasis bei nicht neutropenischen Patienten

Initial können bei den meisten nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie oder Verdacht auf eine invasive Candida-Infektion Fluconazol oder Echinocandine empfohlen werden (Candidämie A-I; V. a. invasive Candida-Infektion B-III). Die jeweiligen Dosierungsempfehlungen sind in **Abbildung 1** angegeben. Welches Antimykotikum bevorzugt eingesetzt werden sollte, hängt vom Risikoprofil des Patienten, einer eventuell vorausgegangenen Therapie mit Azolen, der Art des Erregers und dem Schweregrad der Erkrankung ab, wobei Letzterer nicht näher definiert wird und somit Ermessenssache bleibt.

Der Einsatz von Anidulafungin, Caspofungin oder Micafungin wird bei moderatem bis schwerem Krankheitsverlauf, bei instabilen Patienten, vorausgegangener Azol-Therapie und bei Verdacht auf/Nachweis von Candida-Spezies mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol favorisiert

Tab. 5. Evidenzstärken und Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Hohe Evidenz unterstützt Empfehlung
B	Moderate Evidenz unterstützt Empfehlung
C	Niedrige Evidenz unterstützt Empfehlung
Evidenzgrad	Beschreibung
I	Evidenz durch ≥ 1 gut angelegte randomisierte kontrollierte Studie
II	Evidenz durch ≥ 1 gut geplante klinische Studie ohne Randomisierung oder gut geplante Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien (vorzugsweise von mehr als 1 Zentrum) oder mehrere aufeinanderfolgende Untersuchungen oder Ergebnisse mit hoher Tragweite aus unkontrollierten experimentellen Untersuchungen
III	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf klinischen experimentellen Untersuchungen, beschreibenden Studien oder Berichten von Expertenkomitees

(**Abb. 1**). In Deutschland wird die initiale Therapie mit Echinocandinen auch bei leichten Verlaufsformen mit einer anschließenden Deeskalationstherapie bevorzugt.

Von den Azolen hat nur Fluconazol einen Stellenwert in der (First-Line-)Therapie der Candidämie oder invasiven Candidiasis (**Abb. 1**). Als Alternative werden Amphotericin B oder dessen Lipidformulierungen empfohlen, wenn Unverträglichkeiten bei Echinocandinen oder Fluconazol vorliegen oder die Substanzen nicht verfügbar sind. Die entsprechenden Dosierungsempfehlungen sind ebenfalls in **Abbildung 1** angegeben.

Bei Nachweis einer Candidämie durch *C. glabrata* und klinischer Besserung unter einer empirischen Azol-Behandlung kann die Therapie beibehalten werden (B-III). Bei Nachweis einer Candidämie durch *C. parapsilosis* und klinischer Besserung unter einer empirischen Echinocan-

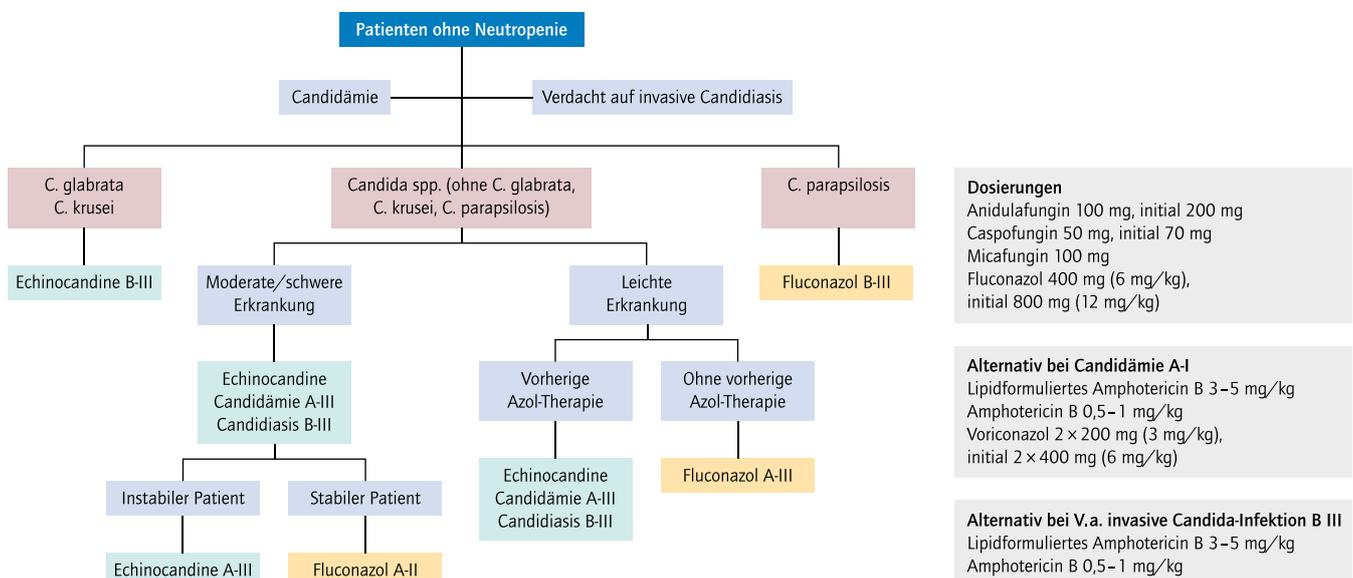


Abb. 1. Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten ohne Neutropenie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

din-Behandlung kann die Therapie ebenfalls beibehalten werden (B-III).

Ophthalmologische Untersuchungen des Augenhintergrunds sind bei allen Patienten erforderlich. Zentrale Venenkatheter sollten bei Candidämien entfernt werden (A-II). Candidämien ohne Absiedelungen sollten noch zwei Wochen nach dem ersten negativen Ergebnis der Blutkultur und nach Abklingen der durch die Candidämie bedingten Symptome behandelt werden (A-III). Zur Behandlungsdauer der invasiven Candidiasis liegen keine validen Daten vor.

Candidämie/V. a. invasive Candidiasis bei neutropenischen Patienten

Klinische Studien zur antimykotischen Therapie der Candidämie bei neutropenischen Patienten haben einen niedrigeren Evidenzgrad. Sie sind meist ohne Vergleichsarm oder nur mit geringen Patientenzahlen im Rahmen von Untersuchungen bei Patienten mit und ohne Neutropenie (underpowered) durchgeführt worden. In der Vergangenheit wurden bei Candidämien vornehmlich Amphotericin-B-Formulierungen empfohlen. Durch die Verfügbarkeit von Echinocandinen und Voriconazol gibt es inzwischen weitere Therapieoptionen. Mittel der Wahl sind Echinocandine oder Lipidformulierungen von Amphotericin B. Der extensive Einsatz von Fluconazol in der Prophylaxe invasiver Candida-Infektionen bei diesen Patienten limitiert dessen Verwendung in der Therapie. Fluconazol wird vor allem als Alternative zu lipidformuliertem Amphotericin B bei Infektionen durch *C. parapsilosis* und bei Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf und ohne vorausgegangene Azol-Therapie empfohlen. Voriconazol wird eingesetzt, wenn auch eine Aktivität gegenüber Schimmelpilzen erforderlich ist. Die Empfehlungen der IDSA für Candidämien sind in **Abbildung 2** als Algorithmus dargestellt.

Zentrale Venenkatheter sollten bei Candidämien entfernt werden (B-III). Candidämien ohne Absiedelungen sollten bei Patienten ohne Symptomatik und ohne eine weiterhin bestehende Neutropenie noch zwei Wochen nach dem ersten negativen Ergebnis der Blutkultur behandelt werden (A-III).

Die empirische antimykotische Therapie neutropenischer Patienten mit Fieber unklarer Genese ist seit Jahren etabliert. Die ersten klinischen Studien, die bereits vor mehr als 25 Jahren mit Amphotericin-B-Deoxycholat durchgeführt wurden, konnten zeigen, dass die Rate invasiver Candida-Infektionen und die Mortalität durch diese Maßnahme gesenkt werden konnte. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen Antimykotika durchgeführt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Indikationen belegt werden konnte. Meist wurden hierbei zusammengesetzte Endpunkte für die Bewertung herangezogen. Weiterentwicklungen in der bildgebenden (Lungen-CT) und mikrobiologischen Diagnostik (z. B. Aspergillus-Galactomannan, β -D-Glucan) erlauben heute einen frühzeitigeren Nachweis/Hinweis auf potenzielle Erreger und können daher den Umfang der empirischen Therapie reduzieren.

Antimykotika zur empirischen Therapie bei neutropenischen Patienten sollten sich durch ein breites Wirkungsspektrum auszeichnen, das Hefen und Schimmelpilze einschließt. Mittel der Wahl sind lipidformuliertes Amphotericin B, Caspofungin oder Voriconazol (**Abb. 2**). Anidulafungin und Micafungin werden in dieser Indikation von der IDSA nicht berücksichtigt, da bislang keine Ergebnisse von klinischen Studien vorliegen. Fluconazol oder Itraconazol können alternativ eingesetzt werden. Von Nachteil ist das eingeschränkte Wirkungsspektrum von Fluconazol. Posaconazol, das nur in oraler Form im Handel ist, hat ein ausreichendes Wirkungsspektrum, wurde aber in dieser Indikation nicht geprüft

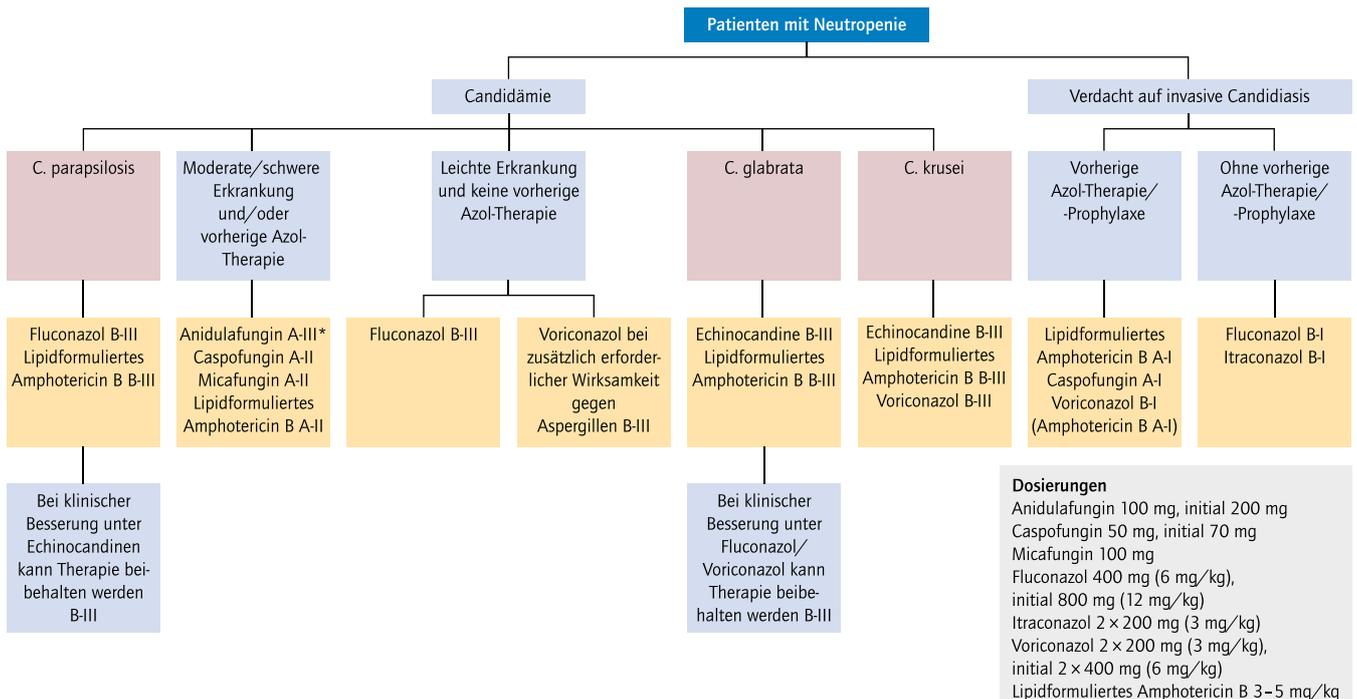


Abb. 2. Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten mit Neutropenie

* keine Zulassung in dieser Indikation

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

und wird daher ausschließlich in der Prophylaxe eingesetzt. Grundsätzlich sollte keines der Azole zur initialen Therapie eingesetzt werden, wenn zuvor eine Prophylaxe mit dieser Substanzgruppe durchgeführt wurde. Ophthalmologische Untersuchungen des Augenhintergrunds sind bei allen Patienten erforderlich.

Behandlung von Candida-Infektionen unterschiedlicher Lokalisation

Candida-Infektionen der Harnwege

Fluconazol (oral, parenteral) ist wegen der hohen Urinkonzentrationen Mittel der Wahl in der Behandlung von Candida-Infektionen der Harnwege. Alternativ wird *Amphotericin B* und/oder *Flucytosin* per os empfohlen, das in Deutschland in dieser Darreichungsform jedoch nicht im Handel ist und daher parenteral verabreicht werden muss. Lipidformulierungen von *Amphotericin B* sollten bei Infektionen der Harnwege nicht eingesetzt werden.

Eine asymptomatische Candidurie erfordert nur bei Risikopatienten wie neutropenischen Patienten, Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht und Patienten vor urologischen Eingriffen eine antimykotische Behandlung (Tab. 6). Empfehlungen zur Therapie symptomatischer Candidurien sind ebenfalls in Tabelle 6 zusammengefasst. Urindauerkatheter sollten entfernt werden (B-III).

Chronische disseminierte Candida-Infektionen

Chronische disseminierte (oder auch hepatolienale) Candida-Infektionen treten als späte Infektkomplikation bei neutropenischen Patienten in der Remissionsphase der Neutropenie auf. Empfehlungen zur Behandlung basieren auf Fallberichten oder unverblindeten kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Alle Fälle sind behandlungsbedürftig. Erfahrungen liegen für das konventionelle *Amphotericin B* und dessen Lipidformulierungen sowie für *Fluconazol* und in geringerem Umfang auch für *Caspofungin*, *Micafungin* und *Voriconazol* vor.

Bei klinisch stabilen Patienten wird eine Therapie mit *Fluconazol* (400 mg/Tag, 6 mg/kg KG/Tag) empfohlen (A-III), bei akuter oder refraktärer Erkrankung können *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) oder *Amphotericin-B-Deoxycholat* (0,5–0,7 mg/kg KG/Tag) eingesetzt werden (A-III). Konventionelles *Amphotericin B* kann auch als Induktionstherapie mit nachfolgender oraler *Fluconazol*-Therapie verwendet werden (B III). Als Alternative werden *Anidulafungin* (initial 200 mg/Tag, dann 100 mg/Tag), *Micafungin* (100 mg/Tag) oder *Caspofungin* (initial 70 mg, dann 50 mg/Tag) mit nachfolgender oraler *Fluconazol*-Therapie empfohlen (B-III). Die initiale parenterale Therapie sollte über 1–2 Wochen fortgeführt werden, bevor eine orale Sequenztherapie mit *Fluconazol* angeschlossen wird. Die Therapiedauer beträgt insgesamt mehrere Wochen bis Monate bis zur Auflösung der Infektionsherde (A-III). Eine

Tab. 6. IDSA-Empfehlungen zur Behandlung von Candida-Infektionen der Harnwege

Indikation	Therapieempfehlung	Therapiedauer	Bewertung
Candidurie asymptomatisch: Therapie nur bei Risikopatienten (A-III):			
Neonaten, neutropenische Patienten	Wie bei invasiver Candidiasis		B-III
Bei urologischen Eingriffen	Fluconazol 1 × 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag oder Amphotericin B 1 × 0,3–0,6 mg/kg KG/Tag	Jeweils einige Tage vor und nach dem Eingriff	B-III
	Kommentar: Durch Beseitigung prädisponierender Faktoren kann eine Candidurie häufig behoben werden		A-III
Candidurie symptomatisch:			
V. a. disseminierte Candidiasis	Wie bei Candidämie		A-III
Zystitis	Mittel der Wahl: Fluconazol p. o. 1 × 200 mg (3 mg/kg KG)/Tag	14 Tage	A-III
	Alternativ bei Fluconazol-Resistenz: Amphotericin B 1 × 0,3–0,6 mg/kg KG/Tag oder Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag	1–7 Tage 7–10 Tage	B-III B-III
	Kommentar: In Einzelfällen Blaseninstillation von Amphotericin B bei therapierefraktären Fluconazol-resistenten Erregern (z. B. <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i>)		B-III
Pyelonephritis	Mittel der Wahl: Fluconazol p. o. 1 × 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag	14 Tage	B III
	Alternativ bei Fluconazol-Resistenz: Amphotericin B 1 × 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag ± Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag oder Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag	14 Tage	B-III
Fungusball	Mittel der Wahl: Fluconazol 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag	Bis Symptomkontrolle/ Urinkultur ohne Candida-Nachweis	B III B III
	Alternativ: Amphotericin B 1 × 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag ± Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag		B-III
	Kommentar: Chirurgische Sanierung notwendig! Wenn Nierenbecken, Ureter oder Blase für einen Katheter zugänglich sind, kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine lokale Spülung mit Amphotericin B in Aqua inj. (50 mg/l) durchgeführt werden		B-III B-III

hepatolienale Candidose kann eine weitere Behandlung der Grunderkrankung gefährden. Eine Weiterbehandlung ist bei stabilen klinischen Befunden unter einer fortlaufenden antimykotischen Therapie möglich (A-III).

Candida-Infektionen der Knochen und Gelenke

Empfehlungen zur Behandlung basieren auf Fallberichten oder unverblindeten kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit *konventionellem Amphotericin B*, *Fluconazol* und mit *Caspofungin* durchgeführt. Der Einsatz anderer Echinocandine, Azole oder *Lipidformulierungen von Amphotericin B* scheint sinnvoll zu sein. Eine chirurgische Sanierung der betroffenen Areale bzw. die Entfernung eines Gelenkersatzes ist in der Regel erforderlich (A-III). Können infizierte Gelenke nicht entfernt werden, so wird eine dauerhafte Suppressionstherapie, beispielsweise mit *Fluconazol*, empfohlen (B-III). Die Empfehlungen zur Therapie von Osteomyelitis und septischer Arthritis sind in **Tabelle 7** angegeben. Die Therapiedauer beträgt je nach Indikation mehrere Wochen bis Monate. Es wird eine Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie von mindestens zwei Wochen empfohlen.

Candida-Infektionen des ZNS

Candida-Infektionen des ZNS können als Manifestation einer disseminierten Candidiasis, nach neurochirurgischen Eingriffen oder aber auch als isolierte Infektion auftreten. Meist handelt es sich dabei um Meningitiden durch *C. albicans*. Andere Candida-Spezies wie *C. glabrata* treten seltener auf. Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirksamkeit eines Antimykotikums bei diesen Infektionen sind effektive Wirkspiegel im ZNS. Eine gute Liquorgängigkeit zeigen Flucytosin, Fluconazol und Voriconazol. Die Liquorgängigkeit von Posaconazol ist nicht ausreichend. Mit den galenischen Formen von Amphotericin B sind unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen, wobei mit liposomalem Amphotericin B höhere Konzentrationen im ZNS erreicht werden können als mit konventionellem Amphotericin B

oder dem Lipidkomplex. Echinocandine sollten bei Candida-Infektionen des ZNS nicht gegeben werden.

Empfehlungen für die Behandlung von Candida-Infektionen des ZNS basieren auf Fallberichten oder kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Die meisten Erfahrungen liegen für Amphotericin B allein oder in Kombination mit Flucytosin vor. Die Experten empfehlen initial (einige Wochen) die Gabe der *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) mit oder ohne *Flucytosin* (4×25 mg/kg KG/Tag) (B-III). Nach dem Ansprechen auf die Therapie kann eine Folgebehandlung mit *Fluconazol* (400–800 mg/Tag, 6–12 mg/kg KG/Tag) bis zu einer vollständigen Remission durchgeführt werden (B-III). Bei Infektionen durch *C. glabrata* oder *C. krusei* wird in der Folgetherapie die Gabe von *Voriconazol* empfohlen.

Fluconazol sollte in der Initialtherapie nicht eingesetzt werden, da Fälle von Therapieversagen beschrieben wurden. Fluconazol ist Patienten vorbehalten, bei denen Polyene kontraindiziert sind.

Fremdkörper – beispielsweise im Rahmen von Shunt-Infektionen – sollten entfernt werden (A-III). Diese Maßnahme führt bei einigen Patienten bereits zu einer Infektionskontrolle. Das allgemeine Vorgehen beinhaltet jedoch eine zusätzliche systemische antimykotische Therapie und gegebenenfalls eine lokale intraventrikuläre Gabe von konventionellem *Amphotericin B*.

Candida-Endophthalmitis

Die Behandlung von Candida-Infektionen der Augen wurde nicht in prospektiven klinischen Studien, sondern in Einzelfallbeschreibungen meist mit systemisch und/oder intravitreal verabreichtem *Amphotericin B* mit oder ohne *Flucytosin* untersucht. Alternativ wurde die Wirksamkeit von oral oder parenteral verabreichtem *Fluconazol* in der Initial-, Salvage- oder Folgetherapie geprüft. Von den neueren Substanzen wie den Lipidformulierungen von Amphotericin B, Voriconazol und den Echinocandinen liegen sehr wenige Daten vor. *Voriconazol* erreicht sehr hohe intravitreale Konzentrationen.

Tab. 7. IDSA-Empfehlungen zur Behandlung von Candida-Infektionen der Knochen und Gelenke

Indikation	Therapieempfehlung	Therapiedauer	Bewertung
Osteomyelitis	Mittel der Wahl: Fluconazol 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag (bei empfindlichen Isolaten) oder lipidformuliertes Amphotericin B 3–5 mg/kg KG/Tag für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer 6–12 Monate	B-III
	Alternativ: Echinocandine oder Amphotericin B (0,5–1 mg/Tag) für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer 6–12 Monate	B-III
	Kommentar: Chirurgische Sanierung häufig notwendig; in komplizierten Fällen Verwendung von Amphotericin-B-haltigem Zement		B-III
Septische Arthritis	Mittel der Wahl: Fluconazol 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag (bei empfindlichen Isolaten) oder lipidformuliertes Amphotericin B 3–5 mg/kg KG/Tag für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen	B-III
	Alternativ: Echinocandine oder Amphotericin B (0,5–1 mg/Tag) für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen	B-III
	Kommentar: Chirurgische Sanierung in der Regel notwendig		A-III

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Experten empfehlen in schweren Fällen eine initiale Therapie mit konventionellem *Amphotericin B* (0,7–1 mg/kg KG/Tag) in Kombination mit *Flucytosin* (4×25 mg/kg KG/Tag) (A-III). In leichteren Fällen ist eine Therapie mit 400 bis 800 mg (6–12 mg/kg KG/Tag, Initialdosis 800 mg bzw. 12 mg/kg KG/Tag) *Fluconazol* (B-III) möglich. *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag), *Voriconazol* (initial 6 mg/kg KG/Tag, dann 2×3–4 mg/kg KG/Tag) oder *Echinocandine* werden für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Polyenen und Azolen oder als Salvage-Therapie empfohlen (B-III).

Die Therapie sollte wenigstens 4 bis 6 Wochen bis zur Stabilisierung bzw. bis zur Remission von Läsionen durchgeführt werden. Der klinische Erfolg sollte durch wiederholte ophthalmologische Untersuchungen verifiziert werden. Bei unklarer Genese ist die mikrobiologische Untersuchung des Aspirats notwendig (A-III). Die frühzeitige chirurgische Intervention in Form einer partiellen Vitrektomie trägt in schweren Fällen maßgeblich zum Erhalt des Augenlichts bei (B-III). Eine adjuvante Lokalbehandlung bei schwerer Endophthalmitis oder Vitreitis mit *konventionellem Amphotericin B* ist eine häufig praktizierte, allerdings nicht evidenzbasierte Maßnahme.

Kardiovaskuläre Candida-Infektionen

Eine alleinige antimykotische Therapie kann in Einzelfällen zu einem kurativen Ergebnis führen. Ein Therapieoptimum wird jedoch in der Regel nur durch eine begleitende chirurgische Intervention erzielt. Bei einer Endokarditis sollte ein Klappenersatz, bei infizierten Schrittmachern die Entfernung des Fremdkörpers erfolgen. Bei einer Perikarditis wird ein perikardiales Fenster oder eine Perikardektomie empfohlen. Die Therapiedauer beträgt in Abhängigkeit von der Lokalisation Wochen bis Monate. Kann bei einer Endokarditis kein Klappenersatz vorgenommen werden, so ist eine langfristige Suppressionstherapie notwendig (B-III). Empfehlungen zur Auswahl eines Antimykotikums basieren auf klinischen Untersuchungen mit niedriger Evidenz. Infrage kommen *Polyene*, gegebenenfalls in Kombination mit *Flucytosin*, oder hoch dosierte *Echinocandine* (B-III). Bei stabilem Krankheitsverlauf ist häufig eine Folgetherapie mit *Fluconazol* möglich (B-III). Die Empfehlungen der IDSA zur Behandlung kardiovaskulärer Candida-Infektionen sind im Algorithmus in **Abbildung 3** dargestellt.

Candida-Infektionen in der Pädiatrie/Neonatale Candida-Infektionen

Von den verfügbaren Antimykotika sind bisher Polyene, Fluconazol, Voriconazol, Miconazole, Caspofungin und Flucytosin für die Behandlung von Pilzinfektionen in der Pädiatrie zugelassen, wobei substanzspezifische Altersgrenzen zu beachten sind. Es können große Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance, Halbwertszeit) der Antimykotika in verschiedenen Altersstufen (Früh- und Neugeborene, Kleinkinder, Schulkinder) und im Vergleich zu Erwachsenen bestehen. Allerdings liegen meist keine ausreichenden Studien zur Dosisfindung vor. Die Organreife von Nieren und Leber bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern muss eine besondere Berücksichtigung finden, um eine Kumulation des Antimykotikums und/oder seiner Metaboliten

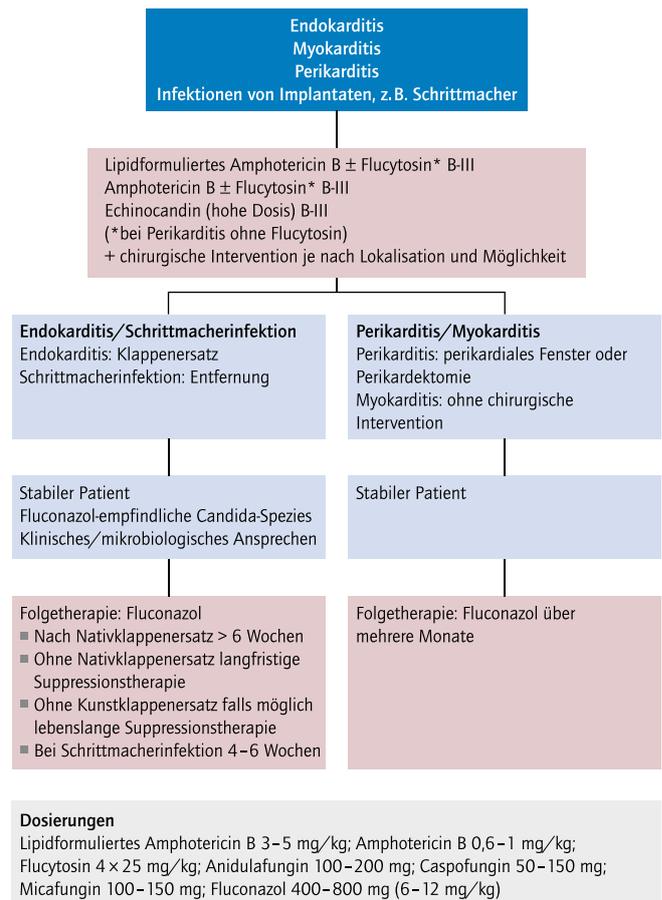


Abb. 3. Vereinfachtes Behandlungsschema kardiovaskulärer Candida-Infektionen

oder eine Unterdosierung zu vermeiden. Vorsicht ist ebenso geboten bei Substanzen mit ausgeprägter Hydrophilie oder Lipophilie, da der Anteil von Körperwasser und Fett bei pädiatrischen Patienten erheblich von dem bei Erwachsenen abweichen kann.

Die Dosierung erfolgt im einfachsten Fall nach dem Alter des Kindes, in der Regel aber über das Körpergewicht oder über die Körperoberfläche (*Caspofungin*). Der Zulassungsstatus und die empfohlenen Dosierungen sind den **Tabellen 2–4** zur Charakterisierung der Substanzgruppen zu entnehmen.

Die Empfehlungen des Jahres 2009 berücksichtigen vor allem neue Aspekte in der Behandlung neonataler Candida-Infektionen, die sich in dieser Altersgruppe mit subtiler Symptomatik präsentieren können. Die Mortalität bei Candida-Infektionen bei Früh- und Neugeborenen ist geringer als bei Erwachsenen (etwa 20%). Sehr häufig treten sie aber in Form von ZNS-Infektionen mit neurologischen Spät komplikationen auf. Wesentliche Risikofaktoren für eine neonatale Candida-Infektion sind Frühgeburt, Alter und Unreife des Neugeborenen sowie zentrale Venenkatheter, die daher möglichst umgehend entfernt oder ersetzt werden sollten (A-II).

Bei Früh- und Neugeborenen mit positivem Nachweis von Candida-Spezies in Urin und/oder normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten sollten eine Untersuchung des Augenhintergrunds und eine Lumbalpunktion durchgeführt

werden (B-III). Eine bildgebende Darstellung des Urogenitaltrakts, der Milz und der Leber ist bei persistierendem Candida-Nachweis aus normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten erforderlich (B-III).

Zur Behandlung einer disseminierten Candidiasis wird *Amphotericin-Deoxycholat* (1 mg/kg KG/Tag) (A-II) oder *Fluconazol* (12 mg/kg KG/Tag) (B-II) empfohlen. *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) können eingesetzt werden, wenn eine Beteiligung der Nieren und Harnwege ausgeschlossen werden kann (B-II). Diese Dosierungsempfehlungen weichen in erheblichem Maß von den Herstellerinformationen ab und beinhalten daher einen Off-Label-Use.

Als Alternative können *Echinocandine* eingesetzt werden, wenn andere Substanzen nicht infrage kommen (B-III).

Auf Stationen mit hoher Rate an invasiven Candida-Infektionen kann für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 000 Gramm eine Prophylaxe mit *Fluconazol* erwogen werden (A-I).

Signifikanz von Candida-Isolaten des Respirationstrakts

Der Nachweis von Candida-Spezies aus Bronchialsekreten hat meist keine klinische Relevanz (A-III). Der Respirationstrakt kritisch kranker beatmeter Patienten ist sehr häufig mit Candida-Spezies besiedelt oder kontaminiert. In der Regel verhindern jedoch lokale Abwehrmechanismen eine Gewebeanvasion der Erreger. Candida-Pneumonien oder Lungenabszesse treten daher nur nach Aspiration (selten) oder auf hämatogenem Weg auf.

Bewertung

Die neu bearbeiteten evidenzbasierten Empfehlungen der IDSA sind ein wichtiger Beitrag für einen rationalen Einsatz von Antimykotika in der Behandlung von Candidämien und invasiven Candida-Infektionen. Sie bieten einen nahezu vollständigen Überblick über aktuelle therapeutische Optionen und erlauben so eine risikoadaptierte individuelle Therapie. Zu berücksichtigen sind die Besonderheiten des amerikanischen Marktes, unterschiedliche Zulassungssituationen und vom Hersteller abweichende Dosierungsempfehlungen.

2009 Update of the „IDSA Guidelines“ for the management of candidiasis – commented summary

During the last years several new antifungal agents as anidulafungin and micafungin have become available and several new studies have been published relating to the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. These new pieces of information were incorporated into the revised guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) for the management of candidiasis.

The intention of this article is to give an overview of essential recommendations under special consideration of the German approval and the possibility of using antifungal agents in pediatric patients.

Key words: Candidemia, invasive candidiasis, echinocandins, azoles, amphotericin B, flucytosine, adults, pediatrics

Literatur

1. Becker A, Rosenthal EJK, et al. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007 – Vierte Blutkulturstudie der Arbeitsgemeinschaft „Blutkulturstudie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2010;19:28–39.
2. Eidens M, Prause S, Pfützner E, Weise A, et al. Novel Technologies for the Implementation of Pharmacogenomics in Medical Practice. *GEN-T* 2008;2:56 (3rd EuroEspes Annual Conference, 12–13 Dec. 2008).
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–18.
4. Fachinformation Abelcet[®], Stand August 2008.
5. Fachinformation AmBisome[®], Stand April 2009.
6. Fachinformation Amphotericin B[®], Stand März 2009.
7. Fachinformation Ancotil[®], Stand April 2009.
8. Fachinformation Cancidas[®], Stand Juli 2009.
9. Fachinformation Diflucan[®], Stand Juni 2009.
10. Fachinformation Ecalta[®], Stand Juli 2009.
11. Fachinformation Mycamine[®], Stand November 2009.
12. Fachinformation Noxafil[®], Stand Dezember 2008.
13. Fachinformation Sempera[®], Stand November 2008.
14. Fachinformation Vfend[®], Stand September 2009.
15. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Nande Berg J, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172–7.
16. Kullberg BJ, Oude Lashof AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002;7:183–91.
17. 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.
18. Kumar A, et al. The high mortality of Candida septic shock is explained by excessive delays of initiation of antifungal therapy. *ICAAC* 2007: Abstract K-2174.
19. Kuse ER, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519–27.
20. Lebert C, Rodloff A, Scherbel G. Echinocandine. *Chemother J* 2009;18:126–37.
21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
22. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641–7.
23. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infections until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;49:3640–5.
24. Pappas PG, et al. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases of America. *CID* 2009;48:503–35.
25. Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001–2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1072–6.
26. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472–82.
27. Rosenthal EJK. Epidemiologie von Septikämie-Erregern. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:2435–40.
28. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.

IDSA-Leitlinie: Behandlung invasiver Candida-Infektionen

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu invasiven Pilzinfektionen trifft nicht zu?

- A Die Zunahme der Inzidenz ist u. a. auf die vermehrte Behandlung multimorbider Patienten zurückzuführen
- B Zu den Risikofaktoren gehört der vermehrte Einsatz von Breitspektrumantibiotika
- C Möglicherweise hat die verbesserte Diagnostik zum Anstieg der Inzidenz beigetragen
- D Häufigster klinisch relevanter Erreger ist *C. glabrata*

2. Welche galenische Variante von Amphotericin B ist in Deutschland nicht im Handel?

- A Amphotericin-B-Deoxycholat
- B Kolloidal dispergiertes Amphotericin B
- C Liposomales Amphotericin B
- D Amphotericin-B-Phospholipidkomplex

3. Welche Aussage zu Fluconazol ist korrekt?

- A Es ist ausschließlich zur oralen Applikation verfügbar
- B Die Absorption ist pH-Wert-abhängig
- C Es weist von allen Triazolen die beste Gewebegängigkeit ins ZNS und ins Auge auf
- D Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich

4. Welche Aussage zu den Echinocandinen ist falsch?

- A Sie haben sich auch gegenüber *C. parapsilosis* als wirksam erwiesen
- B Bei mäßiger Leberinsuffizienz sollte die Dosierung von Caspofungin angepasst werden
- C Für Anidulafungin sind bislang keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt
- D Bei schwerer Niereninsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen

5. Welche Aussage zu Flucytosin ist richtig?

- A Es ist in Deutschland nur oral verfügbar
- B Das breite Wirkungsspektrum gegenüber *Candida*-Spezies schließt auch *C. krusei* ein
- C Zur Vermeidung von Sekundärresistenzen sollte es in Kombination mit Amphotericin B eingesetzt werden
- D Knochenmarkdepression gehört nicht zu den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen

6. Wann werden Echinocandine nicht zur Therapie bei Candidämie/V. a. invasive Candidiasis bei nicht neutropenischen Patienten bevorzugt?

- A Bei Infektionen durch *C. parapsilosis*
- B Bei leichter Erkrankung mit vorheriger Azol-Therapie
- C Bei schwerer Erkrankung und instabilen Patienten
- D Bei Infektionen mit *C. glabrata*

7. Welche Aussage zur Behandlung von Candida-Infektionen der Harnwege ist korrekt?

- A Auch eine asymptomatische Candidurie sollte grundsätzlich behandelt werden
- B Blasenspülungen mit Amphotericin B sind bei Candida-Zystitis obsolet
- C Mittel der Wahl ist Fluconazol
- D Zu den empfohlenen Therapiealternativen gehört lipidformuliertes Amphotericin B

8. Therapie von Candida-Infektionen der Knochen und Gelenke - welche Aussage ist falsch?

- A Fluconazol und lipidformuliertes Amphotericin B werden bei Osteomyelitis als Mittel der Wahl empfohlen
- B Bei Osteomyelitis beträgt die empfohlene Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen
- C Die initiale parenterale Therapie sollte mindestens über 14 Tage fortgeführt werden, bevor auf eine orale Sequenztherapie umgestellt wird
- D Bei septischer Arthritis ist in der Regel eine chirurgische Sanierung erforderlich

9. Welche Aussage zur Behandlung kardiovaskulärer Candida-Infektionen trifft zu?

- A Durch eine optimale antimykotische Therapie kann eine chirurgische Intervention meist vermieden werden
- B Eine 4-wöchige Therapie ist in der Regel ausreichend
- C Ein Mittel der Wahl bei einer Schrittmacherinfektion ist lipidformuliertes Amphotericin B ± Flucytosin
- D Die Therapieempfehlungen basieren auf klinischen Untersuchungen mit einem hohen Evidenzgrad

10. Welcher der nachfolgend genannten Arzneistoffe ist nicht für die Therapie bei Kindern zugelassen?

- A Fluconazol
- B Voriconazol
- C Micafungin
- D Anidulafungin

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 2/2010:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

IDSA-Leitlinie: Behandlung invasiver Candida-Infektionen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 163818) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2009/391; 1.1.–31.12.2010) für Ärzte und Apotheker

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

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

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt hinter der ersten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. April 2010 bis
15. Mai 2010)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2010 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

Multiple Sklerose

Orale Therapie mit Fingolimod

Der Sphingosin-Rezeptor-Modulator Fingolimod verhindert das Austreten von Lymphozyten aus den Lymphknoten. In zwei großen Phase-III-Studien wurden seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit multipler Sklerose untersucht. In der Wirkung war Fingolimod Placebo und Interferon beta-1a überlegen: es reduzierte nicht nur die Schubrate und die Zahl der Herde im Magnetresonanztomogramm, im Vergleich zu Placebo konnte auch ein geringeres Fortschreiten der Behinderung nachgewiesen werden. Als Nebenwirkungen traten unter anderem Infektionen sowie Bradykardie, Makulaödem und ein Anstieg der Leberwerte auf.

Fingolimod (Entwicklungskürzel: FTY720) wird aktuell als neue orale Therapieoption bei multipler Sklerose untersucht. Es handelt sich um ein synthetisches Derivat von Myriocin, das in einem Pilz (*Isaria sinclairii*) vorkommt, der in der traditionellen chinesischen Medizin bekannt ist. Im Unterschied zu Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus hemmt Fingolimod nicht die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, sondern greift in die Zirkulation von Lymphozyten ein.

Wirkungsmechanismus

Fingolimod ist ein Prodrug, das durch Phosphorylierung in die aktive Form Fingolimod-Phosphat überführt wird. Dieses bindet an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren, die unter anderem

auf der Oberfläche von Lymphozyten vorkommen.

Durch die Bindung von Fingolimod-Phosphat an einen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor auf der Oberfläche von Thymozyten und Lymphozyten wird dieser internalisiert und abgebaut (Down-Regulation). Die Zellen können so durch zirkulierendes Sphingosin-1-Phosphat nicht mehr angesprochen werden – der Sphingosin-1-Phosphat-Signalweg ist jedoch wesentlich daran beteiligt, dass sowohl T- als auch B-Zellen aus Lymphknoten austreten. Die Wanderung von Lymphozyten zwischen den Komponenten des lymphatischen Systems ist für die normale Funktionsweise des spezifischen Immunsystems essenziell: T-Zellen werden in den Organen des Lymphsystems

aktiviert und zirkulieren anschließend zurück ins Gewebe an den Ort der Entzündung. Die Wirkung von Fingolimod bei multipler Sklerose wird hauptsächlich dadurch erklärt, dass durch diesen Eingriff in die Lymphozyten-Migration das Eindringen potenziell schädigender Lymphozyten (autoaggressiver Th17-Zellen) ins zentrale Nervensystem unterdrückt wird.

Daneben sind möglicherweise weitere Mechanismen an der Wirkung von Fingolimod beteiligt:

Das lipophile Molekül kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und bei Astrozyten und Oligodendrozyten ebenfalls zu einer Down-Regulation der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren führen, woraus sich neuroprotektive Effekte ergeben können.

Außerdem wird die Barrierefunktion des Endothels von Blutgefäßen durch Bindung an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren auf Endothelzellen verstärkt. Auch eine Hemmung der Eicosanoid-Synthese wurde beschrieben.

Klinische Studien

In einer Phase-II-Studie mit Patienten mit schubförmiger MS reduzierte die Einnahme von täglich 1,25 mg oder 0,5 mg Fingolimod über 6 Monate die Schubrate und die Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen im MRT (Magnetresonanztomogramm) signifikant gegenüber Placebo. Aufgrund der positiven Ergebnisse wurden zwei große Phase-III-Studien durchgeführt: Die FREEDOMS-Studie (Fingolimod vs. Placebo über 2 Jahre) und die TRANSFORMS-Studie (Fingolimod vs. Interferon beta-1a über 1 Jahr). Ein Schub war dabei definiert als neue, sich verschlechternde oder wieder auftretende neurologische Symptome, die mindestens 30 Tage nach Beginn eines vorhergehenden Schubs auftraten, mindestens 24 Stunden anhielten und nicht von einer Erhöhung der Körpertemperatur oder einer Infektion begleitet waren, verbunden mit einer Erhöhung des EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Scores (siehe Kasten)

EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score: Skala von 0–10 zur Feststellung des Grads der Behinderung bei MS-Patienten. Zur Bestimmung werden verschiedene Bereiche (Functional systems, Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sinneswahrnehmung, Blase und Darm, Sehvermögen, Großhirn sowie andere) bewertet, die dann einem EDSS-Score zugeordnet werden.

MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)-Score, z-Score: Der MSFC-Score berücksichtigt die Funktion der Beine, Hände und Arme und die kognitiven Fähigkeiten. Die Ergebnisse dieser Tests werden zusammen in einen standardisierten z-Score umgerechnet.

Neue oder vergrößerte Läsionen im T2-gewichteten MRT: Im T2-gewichteten MRT hell erscheinende (hyperintense) Läsionen sind Zeichen einer aktiven Entzündung.

Gadolinium-anreichernde Läsionen: Im T1-gewichteten MRT ohne Kontrastmittel erscheinen ältere, vernarbte Läsionen als dunkle (hypointense) Bereiche. Gadolinium (Kontrastmittel) reichert sich nur an, wo die Blut-Hirn-Schranke beschädigt ist, und führt dort zu einer Signalverstärkung: dadurch erscheinen Läsionen im frühen Stadium (innerhalb von 2–8 Wochen nach der Entstehung) als helle Bereiche.

Tab. 1. Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Plazebo nach 24 Monaten [Kappos et al. 2010]

	Fingolimod 1,25 mg (n=429)	Fingolimod 0,5 mg (n=425)	Plazebo (n=418)	p-Wert Fingolimod 1,25 mg / 0,5 mg vs. Plazebo
Schubrate pro Jahr [n (95 %-Konfidenzintervall)]	0,16 (0,13–0,19)	0,18 (0,15–0,22)	0,40 (0,34–0,47)	<0,001 / <0,001
Kumulierte Wahrscheinlichkeit, dass die Behinderung innerhalb von 3 Monaten fortschreitet, über die Dauer von 24 Monaten [% (95 %-Konfidenzintervall)]	16,6 (12,9–20,3)	17,7 (13,9–21,4)	24,1 (19,8–28,3)	
Kumulierte Wahrscheinlichkeit, dass die Behinderung innerhalb von 6 Monaten fortschreitet, über die Dauer von 24 Monaten [% (95 %-Konfidenzintervall)]	11,5 (8,4–14,7)	12,5 (9,3–15,7)	19,0 (15,1–22,9)	
Anzahl neuer oder vergrößerter Läsionen im T2-gewichteten MRT [Mittelwert (Standardabweichung)]	2,5 (5,5)	2,5 (7,2)	9,8 (13,2)	<0,001 / <0,001
Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen im T1-gewichteten MRT [Mittelwert (Standardabweichung)]	0,2 (1,1)	0,2 (0,8)	1,1 (2,4)	<0,001 / <0,001
Änderung des Gehirnvolumens über 24 Monate [%; Mittelwert (Standardabweichung)]	-0,89 (1,39)	-0,84 (1,31)	-1,31 (1,50)	<0,001 / <0,001

um mindestens einen halben Punkt oder eine Erhöhung um mindestens einen Punkt in zwei Bereichen oder um mindestens zwei Punkte in einem Bereich.

FREEDOMS-Studie

In der FREEDOMS-Studie (FTY720 research evaluating effects of daily oral therapy in multiple sclerosis), einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie über 24 Monate, wurden die Auswirkungen der Einnahme von Fingolimod auf die Schubrate, das Fortschreiten der Behinderung und weitere für die Erkrankung charakteristische Merkmale untersucht.

Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit schubförmiger MS (aktualisierte Diagnosekriterien nach McDonald), die entweder mindestens einen Schub innerhalb der letzten 12 Monate oder mindestens 2 Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre hatten. Der Grad der Behinderung war maximal 5,5 auf der EDSS-Skala. Im Mittel hatten die Patienten einen EDSS-Score von 2,4 und waren im Schnitt seit 8 Jahren erkrankt bei einem Altersdurchschnitt von 37 Jahren.

Die Patienten erhielten randomisiert (nach Studienzentren stratifiziert) Fingolimod oral 0,5 mg/Tag oder 1,25 mg/Tag oder Plazebo. Eine vorangegangene Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat musste mindestens 3 Monate vor der Randomisierung abgesetzt worden sein.

Über den Studienzeitraum wurde der EDSS-Score alle 3 Monate bestimmt, der MSFC (Multiple Sklerosis Functional Composite) z-Score (siehe **Kasten**) alle 6 Monate. MRT-Aufnahmen wurden nach 6, 12 und 24 Monaten erstellt.

Primärer Endpunkt war die Anzahl der Schübe pro Jahr. Sekundäre Endpunkte waren die Zunahme der Behinderung, Veränderungen im MRT, Veränderung des Gehirnvolumens sowie Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Ergebnisse

1272 Patienten aus 138 Zentren in 22 Staaten wurden randomisiert. 81,2% der Patienten nahmen bis zum Studienende teil, 74,3% nahmen die Studienmedikation bis zum Ende ein. Von den Patienten, die 0,5 mg Fingolimod erhielten, unterbrachen nur 18,8% die Studienmedikation, dagegen waren es 30,5% der Patienten mit 1,25 mg Fingolimod und 27,5% der Patienten mit Plazebo.

In allen Punkten, die zur Bestimmung der Wirksamkeit herangezogen wurden, war Fingolimod in beiden Dosierungen der Gabe von Plazebo überlegen. Die jährliche Schubrate war unter Fingolimod deutlich geringer als unter Plazebo, der Zeitraum bis zum Auftreten des ersten Schubs länger und der Anteil der Patienten, die über 24 Monate keinen Schub hatten, war größer (**Tab. 1**). Die Zunahme der Behinderung war unter Fingolimod geringer als unter Plazebo – die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Behinderung innerhalb von 24 Monaten fortschreitet, war unter Plazebo deut-

lich höher als unter Fingolimod. Auch die Auswertungen der MRT-Befunde lieferten ähnliche Ergebnisse: Unter der Einnahme von Fingolimod traten signifikant weniger Gadolinium-anreichernde Läsionen im T1-gewichteten MRT und weniger neue oder vergrößerte Läsionen im T2-gewichteten MRT auf (**Kasten**). Die Reduktion des Gehirnvolumens war unter Fingolimod geringer als unter Plazebo.

Die meisten Nebenwirkungen (**Tab. 2**) waren leicht oder mittelgradig. Nebenwirkungen, die zu einer Änderung der Studienmedikation führten, waren in der Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod häufiger als unter 0,5 mg Fingolimod und Plazebo. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Bradykardie, MS-Schub und Basalzellkarzinom. Das Auftreten von Neoplasien war in allen Gruppen ähnlich. Infektionen traten in allen Studiengruppen auf, dabei waren Infektionen der unteren Atemwege unter Fingolimod häufiger als unter Plazebo. Weitere Nebenwirkungen, die unter Fingolimod vermehrt auftraten, waren AV-Block, Makulaödem und erhöhte Transaminase-Spiegel. AV-Block und Bradykardie wurden in der Regel nur nach der ersten Fingolimod-Einnahme beobachtet. Die Alanin-Aminotransferase-Werte betrugten nach 24 Monaten bei 8,5% (0,5 mg) und 12,5% (1,25 mg) der Patienten mindestens das 3-Fache des oberen Normwerts (Plazebo: 1,7%).

Die Lymphozytenzahlen lagen nach einem Monat um 73% (0,5 mg) bzw. 76% (1,25 mg) unter dem Ausgangs-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen im Verlauf der FREEDOMS-Studie [Anzahl der Patienten (%)]

	Fingolimod 1,25 mg (n=429)	Fingolimod 0,5 mg (n=425)	Plazebo (n=418)
Alle Nebenwirkungen	404 (94,2)	401 (94,4)	387 (92,6)
Nebenwirkungen, die zu Änderung der Medikation führten	61 (14,2)	32 (7,5)	32 (7,7)
Infektionen der unteren Atemwege	49 (11,4)	41 (9,6)	25 (6,0)
Veränderung der Leberwerte	80 (18,6)	67 (15,8)	21 (5,0)
Leukopenie	27 (6,3)	12 (2,8)	1 (0,2)
Hypertonie	27 (6,3)	26 (6,1)	16 (3,8)
Bradykardie	14 (3,3)	9 (2,1)	3 (0,7)
AV-Block 1. Grades	5 (1,2)	2 (0,5)	2 (0,5)
Makulaödeme	7 (1,6)	0	0
Schwerwiegende Nebenwirkungen	51 (11,9)	43 (10,1)	56 (13,4)
Bradykardie	3 (0,7)	4 (0,9)	1 (0,2)
Basalzellkarzinom	1 (0,2)	4 (0,9)	3 (0,7)
MS-Schub	3 (0,7)	4 (0,9)	1 (0,2)

wert. Dies ist Ausdruck des Wirkungsmechanismus von Fingolimod. Die Ergebnisse vorangegangener Studien bezüglich der Reduktion der Schubrate und der Veränderungen im MRT wurden mit dieser 2-Jahres-Studie bestätigt. Außerdem konnte ein verringertes Fortschreiten der Behinderung gezeigt werden. Interessant war die Auswirkung der Fingolimod-Einnahme auf das Gehirnvolumen, über deren Mechanismus noch Unklarheit herrscht. Die Studie lieferte außerdem wichtige Daten zur Sicherheit, die Voraussetzung für eine längerfristige Einnahme sind. Der bisherige Verdacht auf Erhöhung des Krebsrisikos wurde nicht bestätigt. Die beiden Dosen von Fingolimod unterschieden sich in der Wirksamkeit nur unwesentlich, Nebenwirkungen traten unter 0,5 mg Fingolimod seltener auf als unter 1,25 mg.

TRANSFORMS-Studie

In der TRANSFORMS-Studie (Trial assessing injectable interferon versus FTY720 oral in relapsing-remitting multiple-sclerosis), einer randomisierten Doppelblindstudie mit Parallelgruppendesign wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Einnahme von Fingolimod über 12 Monate mit der intramuskulären Injektion von Interferon beta-1a verglichen.

Methoden

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit schubförmiger MS (aktualisierte Diagnosekriterien nach McDonald), die entweder mindestens einen Schub innerhalb der letzten 12 Monate oder mindestens 2 Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre hatten. Die Patienten waren durchschnittlich 36 Jahre

alt und seit siebeneinhalb Jahren erkrankt. Der EDSS-Score der Patienten betrug durchschnittlich 2,2 und war maximal 5,5.

Die Patienten erhielten randomisiert Fingolimod oral 0,5 mg/Tag oder 1,25 mg/Tag oder Interferon beta-1a (Avonex®) 30 µg/Woche intramuskulär. Alle 3 Monate wurde der EDSS-Score ermittelt, der MSFC-Score alle 6 Monate. Eine Kernspintomographie wurde beim Screening und nach 12 Monaten durchgeführt.

Primäres Zielkriterium war die Zahl der Schübe innerhalb von 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren neue oder vergrößerte Läsionen im T2-gewichteten MRT und das Fortschreiten der Behinderung.

Ergebnisse

Von den 1292 Patienten aus 172 Zentren nahmen 89% bis zum Studienende teil, 87% der Patienten nahmen die Studienmedikation bis zum Ende ein. Fingolimod führte in beiden Dosierungen zu einer signifikant niedrigeren Schubrate verglichen mit Interferon (Tab. 3), auch die Ergebnisse im MRT waren entsprechend. Das Fortschreiten der Behinderung war gering und in allen Gruppen ähnlich.

Die Nebenwirkungen waren meist leicht oder mittelgradig. Schwerwiegende Nebenwirkungen, beispielsweise Bradykardie und AV-Block, traten am häufigsten in der Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod auf (Tab. 4). Während der Studiendauer verstarben zwei Patienten aus der Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod, einer verstarb an einer Infektion mit Varicella zoster, der andere an einer Herpes-simplex-Infektion. Die Inzidenz von Infektionen war jedoch

Tab. 3. Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Interferon beta-1a [Cohen et al. 2010]

	Fingolimod 1,25 mg (n=420)	Fingolimod 0,5mg (n=429)	Interferon beta-1a (n=431)	p-Wert Fingolimod 1,25 mg / 0,5 mg vs. Interferon beta-1a
Schubrate pro Jahr [n (95%-Konfidenzintervall)]	0,20 (0,16-0,26)	0,16 (0,12-0,21)	0,33 (0,26-0,42)	<0,001 / <0,001
Patienten ohne Schub [n (%)]	338 (80,5)	354 (82,5)	302 (70,1)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 1 Schub [n (%)]	61 (14,5)	63 (14,7)	90 (20,9)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 2 Schüben [n (%)]	19 (4,5)	11 (2,6)	30 (7,0)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 3 oder mehr Schüben [n (%)]	2 (0,5)	1 (0,2)	9 (2,1)	<0,001 / <0,001
Anzahl neuer oder vergrößerter Läsionen im T2-gewichteten MRT [Mittelwert (Standardabweichung)]	1,5 (2,7)	1,7 (3,9)	2,6 (5,8)	<0,001 / 0,004
Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen im T1-gewichteten MRT [Mittelwert (Standardabweichung)]	0,14 (0,58)	0,23 (0,97)	0,51 (1,86)	<0,001 / <0,001

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Unerwünschte Wirkungen im Verlauf der TRANSFORMS-Studie [Anzahl der Patienten (%)]

	Fingolimod 1,25 mg (n=420)	Fingolimod 0,5 mg (n=429)	Interferon beta-1a (n=431)
Alle Nebenwirkungen	380 (90,5)	369 (86,0)	395 (91,6)
Nebenwirkungen, die zu Änderung der Medikation führten	42 (10,0)	24 (5,6)	16 (3,7)
Herpes-Infektionen	23 (5,5)	9 (2,1)	12 (2,8)
Dyspnoe	22 (5,2)	8 (1,9)	7 (1,6)
Melanozytäre Muttermale	42 (10,0)	28 (6,5)	24 (5,6)
Hypertonie	21 (5,0)	16 (3,7)	8 (1,9)
Alanin-Aminotransferase-Werte ↑	24 (5,7)	28 (6,5)	8 (1,9)
Lymphozytopenie	4 (1,0)	1 (0,2)	0
Schwerwiegende Nebenwirkungen	45 (10,7)	30 (7,0)	25 (5,8)
Tod	2 (0,5)	0	0
Bradykardie	10 (2,4)	2 (0,5)	0
AV-Block 2. Grades	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Appendizitis	2 (0,5)	0	2 (0,5)
Herpes-Infektion	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)
Basalzellkarzinom	2 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,2)

insgesamt in allen Gruppen ähnlich. Nur zwei Infektionskrankheiten traten bei mehr als einem Patienten auf (Appendizitis und Herpes-Infektionen). Weitere Nebenwirkungen unter Fingolimod waren Makulaödeme, Neoplasien, eine leichte Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhte Leberwerte. Wie in der FREEDOMS-Studie waren die Lymphozytenzahlen im Blut erniedrigt, was nicht als Nebenwirkung gewertet wurde.

In dieser Phase-III-Studie wurde die Überlegenheit von oralem Fingolimod gegenüber intramuskulärem Interferon beta-1a gezeigt. Die Schubrate war unter Fingolimod niedriger als unter Interferon. Die Zunahme der Behinderung war in allen Studiengruppen gering, was angesichts des kurzen Zeitraums von 12 Monaten nicht verwundert. Die Nebenwirkungen entsprachen im Wesentlichen denen, die aus früheren Studien bekannt waren. Auffallend ist ein erhöhtes Risiko für Virusinfektionen, vor allem durch Herpes-Viren.

Ausblick

Im Dezember 2009 wurde die Zulassung für Fingolimod in einer Dosierung von 0,5 mg/Tag für die EU und in den USA beantragt. In den USA wird das Zulassungsverfahren beschleunigt abgewickelt. – Sofern die Zulassung erteilt wird, ist zu erwarten, dass die

Behörden, wie bei neu entwickelten Wirkstoffen üblich, ein Sicherheitsmonitoring der Patienten verlangen. Mögliche Forderungen könnten in diesem Zusammenhang EKG-Kontrollen, Blutuntersuchungen, ophthalmologische und dermatologische Untersuchungen sowie Lungenfunktionstests sein, denn diese wurden während der

Multiple Sklerose

Orale Therapie mit Cladribin

In der kürzlich veröffentlichten CLARITY-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Purin-Antimetaboliten Cladribin bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose untersucht. Cladribin war Plazebo in der Reduktion der Schubrate und der entzündlichen Läsionen in der Magnetresonanztomographie überlegen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren moderat; wie es der Wirkungsmechanismus erwarten lässt, traten Lymphozytopenien und Infektionen auf.

In der Therapie der multiplen Sklerose kamen bisher überwiegend immunmodulatorische Substanzen zur Anwendung. Daneben werden seit vielen Jahren auch Zytostatika eingesetzt, vor allem wenn andere Therapien nicht ausreichend wirksam sind. Da praktisch alle bisherigen Wirkstoffe parenteral appliziert werden müssen, wird die Entwicklung von oral verfügbaren Wirkstoffen von Patienten und Therapeuten seit Langem erwartet. Cladribin, ein Purin-Antimetabolit, ist

Studien durchgeführt. Beispielsweise wurden die Probanden nach Einnahme der ersten Dosis Fingolimod hinsichtlich einer Veränderung der Vitalfunktionen überwacht (EKG). Patienten mit Auffälligkeiten wurden sicherheitshalber über Nacht hospitalisiert. Der Aufwand für das Sicherheitsmonitoring würde den Vorteil der oralen Therapie mit Fingolimod gegenüber der Interferon-beta-Therapie relativieren.

Literatur

Carroll WM. Oral therapy for multiple sclerosis – Sea change or incremental step? *NEJM* 2010;362:456–8.
 Cohen JA, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362:402–15.
 Kappos L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362:387–401.
 Rammohan KW, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology* 2010;74(Suppl 1):S47–53.
 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
 Fischer JS, et al. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society clinical outcome assessment task force. *Mult Scler* 1999;5:244–50.
 Barkhof F, et al. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999;354:1675–86.

Birgit Hecht, Stuttgart

bisher als Zytostatikum zur Behandlung der Haarzelleukämie zugelassen und befindet sich zur Zeit in klinischer Prüfung für ein neues Indikationsgebiet, die schubförmige multiple Sklerose (MS). Im Unterschied zur bisherigen Applikationsform (Infusion) soll es dabei oral verabreicht werden.

Wirkungsmechanismus

Cladribin ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit Cladribin-Triphosphat sich intrazellulär anreichert. Dies findet

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

hauptsächlich in Lymphozyten statt, weil hier das für die Aktivierung notwendige Enzym Desoxycytidinkinase im relativen Überschuss gegenüber der 5'-Nukleotidase vorliegt, welche die gegenläufige Reaktion, die Abspaltung von Phosphatgruppen, katalysiert. Cladribin-Triphosphat wirkt als Antimetabolit zum natürlichen Desoxyadenosin-Triphosphat und wird stattdessen in die DNS eingebaut. Die Folge davon ist eine gestörte Synthese und Reparatur der DNS. Die Wirkung wird durch eine Hemmung der Ribonucleotidreductase durch Cladribin-Triphosphat verstärkt. Infolgedessen kommt es in den Zellen zu einem Ungleichgewicht an triphosphorylierten Desoxynukleotiden. Dies verstärkt einerseits den Einbau des Antimetaboliten Cladribin-Triphosphat in die DNS. Andererseits kommt es durch Hemmung der Ribonucleotidreductase zu einem Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) und damit zu einer mangelnden Energieversorgung der Zelle. Dies ist wahrscheinlich der Grund dafür, dass Cladribin nicht nur auf aktive, sich teilende Zellen, sondern auch auf ruhende Zellen wirkt. Die Toxizität richtet sich insgesamt hauptsächlich gegen T-Helferzellen (CD4⁺), außerdem gegen zytotoxische T-Zellen (CD8⁺) sowie gegen B-Zellen (CD19⁺). Weitere Wirkungen sind eine Verminderung proinflammatorischer Zytokine und eine Veränderung der Monozytenmigration.

CLARITY-Studie

In der CLARITY-Studie (Cladribin tablets treating multiple sclerosis orally), einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Multicenter-Studie über 96 Wochen wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Cladribin bei Patienten mit schubförmiger MS untersucht. Ein Schub war definiert als eine Erhöhung um mindestens einen Punkt in zwei Bereichen des EDSS(Expanded

Disability Status Scale)-Scores (siehe **Kasten** auf Seite 135) oder um mindestens zwei Punkte in einem Bereich über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, die nicht von einem Anstieg der Körpertemperatur begleitet ist und der mindestens 30 Tage klinischer Stabilität oder Besserung vorausgegangen sind.

Methoden

Eingeschlossen waren Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit schubförmiger MS (Diagnosekriterien nach McDonald) und typischen Läsionen im MRT (Magnetresonanztomogramm). Sie hatten mindestens einen Schub innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn und einen EDSS-Score von maximal 5,5. Im Mittel hatten die Patienten einen EDSS-Score von 2,9 und waren seit 8 bis 9 Jahren erkrankt. Sie waren durchschnittlich etwa 38 Jahre alt. Alle Arten verlaufsmodifizierender Medikamente mussten mindestens 3 Monate vor Studienbeginn abgesetzt worden sein.

1326 Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert und erhielten über den Studienzeitraum von 96 Wochen insgesamt 3,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Cladribin oder 5,25 mg/kg KG Cladribin oder Plazebo.

Um eine zwischenzeitliche Hämatopoese zu ermöglichen, wurde die Dosis nicht kontinuierlich verabreicht, sondern verteilt auf 2 Blöcke zu je 48 Wochen. Die Patienten erhielten die Studienmedikation jeweils zu Beginn eines 28-tägigen Zyklus (Tag 1 bis Tag 4 oder 5, einmal täglich 10 oder 20 mg) nach einem festgelegten Schema (Tab. 1). Pro Zyklus wurden somit ungefähr 0,875 mg/kg KG Cladribin oder Plazebo verabreicht. Probanden in der 3,5 mg/kg-Gruppe erhielten 4 dieser Zyklen, Probanden aus der 5,25 mg/kg-Gruppe erhielten 6 Zyklen. Nach Woche 24 bestand die Möglichkeit einer Rescue-Therapie mit

Interferon beta-1a (44 µg dreimal wöchentlich) für Patienten, die mehr als einen Schub oder eine wesentliche Verschlechterung des EDSS-Scores hatten. Während des Studienverlaufs wurden neurologische Untersuchungen, MRT-Aufnahmen, Blut- und Urinalysen durchgeführt.

Primärer Endpunkt war die Schubrate nach 96 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten ohne Schub, ein Fortschreiten der Behinderung (anhaltende Verschlechterung im EDSS-Score), die Zeitdauer bis zum ersten Schub, der Anteil an Patienten, die eine Rescue-Therapie benötigten, und Veränderungen im MRT.

Ergebnisse

Von den 1326 randomisierten Studienteilnehmern beendeten 89,3% die Studie nach 96 Wochen, 87,9% nahmen die Studienmedikation bis zum Ende ein.

In beiden Cladribin-Gruppen war die Schubrate signifikant niedriger als unter Plazebo und der Anteil an Patienten, die keinen Schub hatten, signifikant höher (Tab. 2). Entsprechend war der Anteil der Patienten, die eine Interferon-Gabe benötigten, in beiden Cladribin-Gruppen geringer als in der Plazebo-Gruppe. Der erste Schub trat in der Plazebo-Gruppe nach durchschnittlich 4,6 Monaten auf, in den Cladribin-Gruppen erst nach 13,4 beziehungsweise 13,3 Monaten (jeweils $p < 0,001$). Das Fortschreiten der Behinderung war unter Therapie mit Cladribin geringer als unter Plazebo. Eine 3 Monate anhaltende Verschlechterung des EDSS-Scores wurde in der Plazebo-Gruppe nach durchschnittlich 10,8 Monaten beobachtet, in beiden Cladribin-Gruppen nach 13,6 Monaten. Ebenso waren die Läsionen im MRT unter Cladribin weniger stark ausgeprägt als unter Plazebo.

Die Reduktion der Lymphozytenzahlen (Tab. 3) ist Ausdruck der therapeutischen Wirkung von Cladribin. Im Median sank die Lymphozytenzahl in der 3,5 mg/kg-Gruppe um bis zu 45,8% (Nadir nach 9 Wochen), lag vor Beginn der Woche-48-Behandlung noch um 35,6% unter dem Ausgangswert und erreichte in Woche 60 einen neuen Nadir von 55,9% unter dem Ausgangswert. In der 5,25 mg/kg-Gruppe wurde eine Lymphozytenreduktion um 64,0%

Tab. 1. Einnahmeschema von Cladribin (C) oder Plazebo (P); jeder Einnahmezeitpunkt entspricht der Einnahme von je nach Gewicht 10 oder 20 mg Cladribin (bzw. Plazebo) an 4 oder 5 aufeinanderfolgenden Tagen

	Woche 1–47			Woche 48–96		
	Woche 1	Woche 5	Woche 9	Woche 13	Woche 48	Woche 52
Plazebo	P	P	P	P	P	P
Gesamtdosis 3,5 mg/kg KG	C	C	P	P	C	C
Gesamtdosis 5,25 mg/kg KG	C	C	C	C	C	C

Tab. 2. Wirksamkeit von Cladribin gegenüber Plazebo nach 96 Wochen [Giovannoni et al.]

	Plazebo (n=437)	Cladribin 3,5 mg/kg (n=433)	Cladribin 5,25 mg/kg (n=456)	p-Wert Cladribin 3,5 mg/kg bzw. 5,25 mg/kg vs. Plazebo
Schubrate pro Jahr [n (95%-KI)]	0,33 (0,29–0,38)	0,14 (0,12–0,17)	0,15 (0,12–0,17)	<0,001 / <0,001
Patienten ohne Schub [n (%)]	266 (60,9)	345 (79,7)	360 (78,9)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 1 Schub [n (%)]	109 (24,9)	69 (15,9)	77 (16,9)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 2 Schüben [n (%)]	44 (10,1)	13 (3,0)	13 (2,9)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 3 Schüben [n (%)]	15 (3,4)	5 (1,2)	5 (1,1)	<0,001 / <0,001
Patienten mit 4 oder mehr Schüben [n (%)]	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	<0,001 / <0,001
Patienten mit Rescue-Therapie [n (%)]	27 (6,2)	11 (2,5)	9 (2,0)	0,01 / 0,003
Patienten ohne Veränderung des EDSS-Scores über 3 Monate [n (%)]*	347 (79,4)	371 (85,7)	387 (84,9)	0,02 / 0,03
Mittlere Anzahl aktiver Herde im T2-gewichteten MRT*	1,43	0,38	0,33	<0,001 / <0,001
Mittlere Anzahl Gadolinium-anreichernder Herde im T1-gewichteten MRT*	0,91	0,12	0,11	<0,001 / <0,001

* Erläuterung siehe Kasten im Beitrag zu Fingolimod

(Woche 16) und 64,6% (Woche 55) erreicht, am Ende der ersten und zweiten Behandlungsperiode lagen die Werte um 49,6% (48 Wochen) beziehungsweise 48,3% (96 Wochen) unter dem Ausgangswert. Neutropenie und Thrombozytopenie waren dagegen seltener. Infektionen waren unter Cladribin etwas häufiger (47,7% und 48,9%) als unter Plazebo (42,5%) und waren meist von leichter bis mittelgradiger Ausprägung. In 20 Fällen handelte es sich in den Cladribin-Gruppen um einen lokalen Herpes zoster, drei dieser Fälle wurden als schwerwiegende Nebenwirkung eingestuft. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter Cladribin verglichen mit Plazebo insgesamt häufiger auf. Neoplasien wurden unter Cladribin diagnostiziert, nicht aber in der Plazebo-Gruppe.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Cladribin über wenige Tage pro Jahr nachhaltige Wirkungen auf den Verlauf der schubförmigen multiplen Sklerose hat: Schübe

traten im Vergleich zu Plazebo seltener auf, das Risiko einer zunehmenden Behinderung war verringert und im MRT waren weniger entzündliche Herde festzustellen. Dabei waren beide Dosierungen nahezu gleich wirksam. Die häufigste Nebenwirkung war eine Lymphozytopenie, die sich auch in der Anzahl der Infektionen widerspiegelt.

Weitere Studien

Die Patienten der CLARITY-Studie wurden neu randomisiert und erhalten nun im Anschluss entweder Plazebo oder Cladribin für insgesamt weitere zwei Jahre. Ziel dieser Studie ist es, Cladribin bei einer Einnahmedauer von bis zu 4 Jahren zu untersuchen. In der ORACLE MS-Studie (Oral cladribine in early MS) wird Cladribin in der Monotherapie bei Patienten in der Frühphase der multiplen Sklerose untersucht, das heißt bei Patienten, bei denen ein erstes klinisches Symptom auf eine multiple Sklerose hinweist. Die Probanden der ONWARD-Studie

(Oral cladribine added on to Rebif new formulation in patients with active relapsing disease) sind Patienten, die auf eine Therapie mit Interferon beta-1a unzureichend angesprochen haben. Bei ihnen wird Cladribin als Ergänzungstherapie zusätzlich zu Interferon untersucht.

Ausblick

Man darf gespannt sein, wie sich die Zulassungsbehörden im Fall Cladribin weiter entscheiden. Die Zulassungsanträge für die EU und für die USA wurden im Juli bzw. September 2009 eingereicht. Die amerikanische FDA hat den Antrag kurz darauf zurückgewiesen. Der Anlass könnte aber auch eine formale Angelegenheit sein. Die Neueinreichung ist in Vorbereitung.

Literatur

Carroll WM. Oral therapy for multiple sclerosis – Sea change or incremental step? *NEJM* 2010;362:456–8.
 Giovannoni G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2010;362:416–26.
 Barth J, Rummel MJ. Haarzelleukämie: Therapie mit Cladribin. *Med Monatsschr Pharm* 2009;32:252–60.
 Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010;74(Suppl1):S41–6.
 Rammohan KW, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology* 2010;74(Suppl1):S47–53.
 Presse-Informationen der Firma Merck Serono, vorgestellt am 8.2.2010 in Frankfurt/Main.
 Geschäftsbericht 2009 der Firma Merck Serono unter www.merck.de/geschaeftsbericht2009, Stand 02/2010.

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen [Anzahl der Patienten (%)]

	Plazebo (n=435)	Cladribin 3,5 mg/kg (n=430)	Cladribin 5,25 mg/kg (n=454)
Alle Nebenwirkungen	319 (73,3)	347 (80,7)	381 (83,9)
Lymphozytopenie	8 (1,8)	93 (21,6)	143 (31,5)
Schwerwiegende Nebenwirkungen	28 (6,4)	36 (8,4)	41 (9,0)
Infektionen	7 (1,6)	10 (2,3)	13 (2,9)
Neoplasien*	0	6 (1,4)	4 (0,9)

*5 uterine Leiomyome und je 1 Carcinoma in situ der Zervix, Melanom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom und myelodysplastisches Syndrom

Birgit Hecht, Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Nebenwirkungen bei älteren Menschen

Sturzrisiko unter häufig eingesetzten Arzneistoffklassen

Für die Einnahme von Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen wurde in einer Metaanalyse bei über 60 Jahre alten Menschen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Stürzen und der Einnahme gefunden. Das höchste Sturzrisiko hatten dabei die Patienten, die Antidepressiva einnahmen. Für fünf weitere analysierte Medikamentenklassen gab es entweder keinen signifikanten Zusammenhang (Narkotika, Betablocker) oder die Ergebnisse waren nicht einheitlich, so dass allenfalls von einem minimal erhöhten Sturzrisiko ausgegangen werden kann (Antihypertensiva, Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika).

Bis zu 30% aller älteren Menschen stürzen mindestens einmal pro Jahr; ungefähr einer von fünf Stürzen macht eine Behandlung erforderlich. Bei dieser Altersgruppe führen die mit Stürzen verbundenen Komplikationen – insbesondere Knochenbrüche – häufig zu einem Verlust der Selbstständigkeit; dies kann Bettlägerigkeit und vorzeitigen Tod nach sich ziehen. Die Stürze haben vielfältige Ursachen, wobei gewisse Medikamente das Risiko für einen Sturz beispielsweise durch negative Auswirkungen auf Aufmerksamkeit, Beweglichkeit und Sehkraft erhöhen können.

Methode

Um den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Sturzrisiko und der Einnahme bestimmter Medikamentenklassen beweiskräftig belegen zu können, wurde eine aktuelle Metaanalyse durchgeführt, bei der sowohl die Ergebnisse einer älteren Metaanalyse aus dem Jahr 1999 (Literatur von 1966 bis 1996) als auch die Ergebnisse neuerer Studien (bis einschließlich 2007) berücksichtigt wurden.

Eingeschlossen wurden Originaldaten von Studien, in denen der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten und dem Sturzrisiko bei Menschen ≥ 60 Jahre untersucht worden war. Metaanalytisch ausgewertet wurden jedoch nur die Wirkstoffklassen, für die mindestens vier Studien

eingeschlossen werden konnten. Es konnten neun Wirkstoffklassen analysiert werden.

Die neueren Studiendaten wurden mit der herkömmlichen statistischen Methode metaanalytisch ausgewertet. Außerdem wurden alte und neue Studieninformationen mithilfe der sogenannten Bayes-Methode zusammengeführt. Diese Methode ermöglicht eine formale Kombination von a priori vorhandener Evidenz mit neuer datenbasierter Evidenz. Sie soll den Vorteil haben, dass Studien, die sich in Qualität und Design stark unterscheiden, besser gepoolt werden können. Ergebnis waren die Wahrscheinlichkeiten,

dass die jeweilige Medikamentenklasse das Sturzrisiko erhöht.

Ergebnisse

Für Betablocker und Narkotika wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Sturzrisiko und der Einnahme gefunden.

Für Antihypertensiva, Diuretika und nichtsteroidale Antirheumatika ist ein Zusammenhang ungewiss, da die Ergebnisse nicht bei allen Auswertungsarten signifikant waren.

Für vier Wirkstoffklassen wurde dagegen bei allen drei Auswertungsarten ein um etwa das 1,5- bis 1,7fache signifikant erhöhtes Sturzrisiko festgestellt (Tab. 1).

Diskussion und Zusammenfassung

Diese Metaanalyse bestätigt ältere Daten, wonach psychotrope Medikamente bei über 60-jährigen mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden sind. Betablocker und Narkotika erhöhen dagegen das Sturzrisiko nicht. Für Antihypertensiva gibt es möglicherweise einen Zusammenhang, der aber sehr klein zu sein scheint. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, da Antihypertensiva als Gruppe erstmals in neueren Studien untersucht wurden. Bei Diuretika und nichtsteroidalen Antirheumatika ist eine Erhöhung des Sturzrisikos unsicher, da die Ergeb-

Tab. 1. Zusammenhang zwischen 9 Wirkstoffklassen und Stürzen bei älteren Menschen, angegeben als Odds-Ratio bzw. Bayes-Schätzung (signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt; unterstrichen: Wirkstoffgruppen, bei denen alle drei Auswertungen signifikant waren) [Woolcott JC, et al. 2009]

	A-priori-Evidenz* (95%-KI)	Bayes-Schätzung (95%-CrI)	Neue Evidenz** (95%-KI)
Antihypertensiva (6 Studien)	-	1,24 (1,01-1,50)	1,26 (1,08-1,46)
Diuretika (9 Studien)	1,08 (1,02-1,16)	1,07 (1,01-1,14)	1,03 (0,84-1,26)
Betablocker (4 Studien)	0,93 (0,77-1,11)	1,01 (0,86-1,17)	1,14 (0,97-1,33)
<u>Sedativa/Hypnotika</u> (7 Studien)	1,54 (1,40-1,70)	1,47 (1,35-1,62)	1,31 (1,14-1,50)
<u>Neuroleptika/Antipsychotika</u> (4 Studien)	1,50 (1,25-1,79)	1,59 (1,37-1,83)	1,71 (1,44-2,04)
<u>Antidepressiva</u> (9 Studien)	1,66 (1,41-1,95)	1,68 (1,47-1,91)	1,72 (1,40-2,11)
<u>Benzodiazepine</u> (11 Studien)	1,48 (1,23-1,77)	1,57 (1,43-1,72)	1,60 (1,46-1,75)
Narkotika (4 Studien)	0,97 (0,78-1,20)	0,96 (0,78-1,18)	0,89 (0,50-1,58)
NSAID (4 Studien)	1,16 (0,79-1,38)	1,21 (1,01-1,44)	1,65 (0,98-2,77)

*Metaanalyse der Literatur von 1966 bis 1996; **Metaanalyse der Studien ab 1996
KI: Konfidenzintervall; CrI: Wahrscheinlichkeitsintervall; NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika

nisse zwischen älteren und neueren Daten voneinander abwichen.

Leider wird nicht beschrieben, in welcher Weise die analysierten Arzneimittelklassen voneinander abgetrennt wurden. Benzodiazepine gehören beispielsweise laut ATC-Code zu den Hypnotika und Sedativa, tauchen aber auch bei den Muskelrelaxanzien und den Antiepileptika auf. Ähnliches gilt für Betablocker und Diuretika, die ebenfalls antihypertensiv wirken, aber auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden.

Eine wichtige Überlegung bei der Schätzung des Zusammenhangs zwischen einer Medikamentenklasse und dem Sturzrisiko ist der Einfluss verschiedener Störfaktoren, wie beispielswei-

se der Indikation für die Medikamentengabe, die häufig an sich schon mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden ist. Bei der Hälfte der eingeschlossenen Studien gingen Alter, Geschlecht und Komorbiditäten in die Auswertung ein, zusätzlich wurden auch häufig Behinderung, Kognition, vorangegangene Stürze und die Einnahme anderer Arzneimittel berücksichtigt.

Trotz der Unsicherheiten, die sich aus diesen Störfaktoren ergeben, kann man als Fazit dieser Metaanalyse festhalten, dass bei älteren Menschen vor der Anwendung von Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und Benzodiazepinen eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen den zu erwartenden positiven Effekten und dem durch die Me-

dikamenteneinnahme ansteigenden Sturzrisiko erfolgen sollte. Da Stürze jedoch multifaktoriell bedingt sind, können auch andere Maßnahmen wie körperliche Übungen das Risiko und die Häufigkeit von Stürzen verringern.

Quellen

Woolcott JC, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med 2009;169:1950-2.

Leipzig RM, et al. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 1999;47:30-9, 40-50.

Gillespie LD, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009: Issue 2.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Vorhofflimmern

Clopidogrel plus ASS versus ASS-Monotherapie

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die für eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht infrage kommen, ist die Kombination von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (ASS) in der Prophylaxe vaskulärer Ereignisse wirksamer als eine ASS-Monotherapie. Der besseren Wirksamkeit steht aber ein signifikant erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber.

Vorhofflimmern ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Insulte. Das Schlaganfallrisiko ist um den Faktor 5 gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus erhöht. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten vermindert das Schlaganfallrisiko um durchschnittlich 64%, die Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern um 22%. Allerdings nimmt das Blutungsrisiko unter Antikoagulation zu.

In der zum ACTIVE(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events)-Studienprogramm gehörenden ACTIVE-A-Studie wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Schlaganfallrisiko die Kombination von Clopidogrel (z. B. Iscover®, Plavix®) und Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) mit einer ASS-Monotherapie verglichen.

Studiendesign

An der ACTIVE-A-Studie nahmen insgesamt 7554 Patienten teil. Einschluss-

kriterien waren ein zu diesem Zeitpunkt bestehendes Vorhofflimmern oder zweimaliges intermittierendes Vorhofflimmern während der vorangegangenen 6 Monate, jeweils in Kombination mit mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall, wie Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke [TIA] in der Vorgeschichte, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 45\%$, periphere Gefäßerkrankung oder Alter zwischen 55 und 74 Jahre plus Diabetes mellitus oder koronare Herzerkrankung. Bei etwa der Hälfte der Patienten war der behandelnde Arzt der Meinung, dass eine orale Antikoagulation nicht in Betracht kam. Bei jeweils einem Viertel wurde ein zu hohes Blutungsrisiko angenommen oder die Patienten lehnten die Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten ab.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder Clopidogrel (75 mg/Tag; n=3772) oder Plazebo (n=3782), jeweils in Kombination mit ASS (75-100 mg/Tag).

Der primäre Studienendpunkt setzte sich zusammen aus Schlaganfall, Herzinfarkt, systemischer Embolie und Tod aufgrund eines vaskulären Ereignisses. Wichtigster sekundärer Endpunkt war das Auftreten eines Schlaganfalls.

Ergebnisse

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,6 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 832 Patienten unter Clopidogrel plus ASS und bei 924 Patienten der ASS-Monotherapie-Gruppe auf. Die jährlichen Ereignisraten betragen damit 6,8% für die Kombinationstherapie und 7,6% für die Monotherapie (relatives Risiko 0,89; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,81-0,98; $p=0,01$).

Die Zahl der Schlaganfälle betrug 296 in der Clopidogrel-Gruppe und 408 unter ASS-Monotherapie, was jährlichen Schlaganfallraten von 2,4% und 3,3% entspricht (relatives Risiko 0,72; 95%-KI 0,62-0,83; $p<0,001$).

Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten unter Clopidogrel bei 251 und unter ASS-Monotherapie bei 162 Patienten auf. Das entspricht 2% bzw. 1,3% pro Jahr (relatives Risiko 1,57; 95%-KI 1,29-1,92; $p<0,001$).

Kommentar

Diese mit Abstand größte bisher durchgeführte prospektive Studie zum Einsatz einer Kombinationstherapie von Thrombozytenfunktionshemmern im Vergleich zu einer Monotherapie hinterlässt den Kliniker relativ ratlos. Zwar

kommt es durch die Kombination von Clopidogrel plus ASS einerseits zu einer signifikanten Reduktion vaskulärer Ereignisse, insbesondere von Schlaganfällen, andererseits aber zu einer ebenfalls signifikanten und fast gleich hohen Zunahme an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Da die Prädiktoren für Schlaganfälle und Blutungskomplikationen fast identisch sind, ist es für den behandelnden Arzt daher außerordentlich schwierig, hier das Risiko eines erhöhten Schlaganfalls gegen das Risiko einer schwer-

wiegenden Blutungskomplikation abzugrenzen. Rein intuitiv würde man dazu neigen, Patienten mit einem höheren CHADS₂-Score (Tab. 1) mit der Kombinationstherapie zu behandeln. In einer Subgruppenanalyse war in dieser Gruppe allerdings die Kombinationstherapie der Monotherapie nicht überlegen.

Quelle

The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;2066–78.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

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 ischämischen Attacke in der Vorgeschichte mit 2 Punkten. Die Summe ergibt den CHADS₂-Score.

Pharmakovigilanz

Arzneimittelinteraktionen aktuell

An dieser Stelle informieren wir Sie kurz über aktuelle Veröffentlichungen zu therapierelevanten Arzneimittelwechselwirkungen.

Paroxetin reduziert die Wirksamkeit von Tamoxifen

Zur Standardtherapie bei der Behandlung von Estrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen gehört nach wie vor Tamoxifen. Der Wirkstoff ist ein klassisches Pro-Drug, das durch metabolische Aktivierung in seine wirksamen Metaboliten umgewandelt wird. Die Aktivierung des Hauptmetaboliten Endoxifen wird vorwiegend durch das Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzym 2D6 vermittelt. Daher ist die entstehende Menge von Endoxifen abhängig von der CYP2D6-Enzymaktivität. Eine verminderte Funktion von CYP2D6, die sowohl durch genetische Variation als auch durch pharmakologische Inhibition des Enzyms zustande kommen kann, vermag die Endoxifen-Plasmakonzentration signifikant zu reduzieren und so zu einer verminderten Wirksamkeit von Tamoxifen zu führen. Dies konnte bislang nur in Fallberichten gezeigt werden, der statistische Beweis hierfür steht noch aus.

Besonders die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin und Paroxetin sind starke Hemmstoffe von CYP2D6. Sie werden bei Mammakarzinom-Patientinnen mit depressiven Störungen und Angstzuständen sowie zur Behandlung von mit der Tamoxi-

fen-Einnahme einhergehenden Hitze-wallungen eingesetzt.

In einer retrospektiven populationsbasierten kanadischen Kohortenstudie konnte nun erstmals ein Zusammenhang zwischen der Einnahme des SSRI Paroxetin, einem irreversiblen Hemmstoff von CYP2D6, und dem Versagen einer Tamoxifen-Therapie gezeigt werden.

In der Studie wurden die Daten von 2430 Frauen über einen Zeitraum von 13 Jahren ausgewertet (1993 bis 2005). Die Frauen waren bei Studieneinschluss mindestens 66 Jahre alt, lebten in Ontario und wurden im Rahmen ihrer Brustkrebserkrankung über im Median 4 Jahre mit Tamoxifen therapiert. Außerdem nahmen die Patientinnen einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ein: am häufigsten Paroxetin (25,9% der Frauen), gefolgt von Sertralin (22,3%), Citalopram (19,2%), Venlafaxin (15%), Fluoxetin (10,4%) und Fluvoxamin (7,2%). 30,2% der Frauen nahmen mindestens ein weiteres Antidepressivum ein (kein SSRI).

Ergebnisse

Am Ende der Nachbeobachtungszeit (im Mittel 2,38 Jahre) waren insgesamt 1074 Frauen verstorben (44,2%). Bei 374 Frauen (15,4%) wurde Brustkrebs

als Todesursache dokumentiert. Das Risiko, an Brustkrebs zu sterben, erhöhte sich mit der Dauer der gleichzeitigen Einnahme von Tamoxifen und Paroxetin. Es wurde berechnet, dass die gleichzeitige Einnahme von Paroxetin über 41% der Dauer der Tamoxifen-Therapie im Vergleich zu einer überlappenden Einnahme während nur 1% der Zeit mit einem zusätzlichen Todesfall durch Brustkrebs pro 19,7 behandelten Frauen (95%-Konfidenzintervall 12,5–46,3) innerhalb von fünf Jahren nach dem Ende der Tamoxifen-Therapie einhergeht. Das entspricht einem zusätzlichen Todesfall durch Brustkrebs pro 6,9 behandelten Frauen bei gleichzeitiger Einnahme von Paroxetin über die gesamte Dauer der Tamoxifen-Therapie. Eine entsprechende Korrelation konnte für andere SSRI nicht gezeigt werden.

Fazit

Die Autoren folgern, dass Paroxetin die Wirkung von Tamoxifen in der Hormonbehandlung eines Mammakarzinoms herabsetzen und dadurch das Risiko, an dem Karzinom zu versterben, erhöhen kann. Mammakarzinom-Patientinnen, die Tamoxifen erhalten, sollten daher nicht gleichzeitig Paroxetin einnehmen. In einem begleitenden Editorial in der gleichen Ausgabe der Zeitschrift wurde auch vor dem gleichzeitigen Einsatz des CYP2D6-Inhibitors Fluoxetin gewarnt. Möglicherweise sei ein Zusammenhang in der aktuellen Studie nur deshalb

nicht entdeckt worden, weil weniger Frauen diesen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer eingenommen hatten.

Quellen

1. Kelly CM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
2. Andersohn F, Willich SN. Interaction of serotonin reuptake inhibitors with tamoxifen. *BMJ* 2010;340:c783.

Einfluss von Johanniskraut auf die Wirkung von oralem Oxycodon

Oxycodon ist ein starkes Opioid und wird zunehmend bei der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen eingesetzt. Der pharmakodynamische Effekt von Oxycodon kommt in erster Linie über den μ -Opioidrezeptor zustande. Oxycodon wird über CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert, wobei der Weg über CYP3A4 der wichtigere Schritt ist.

Patienten mit chronischen Schmerzzuständen nehmen häufig verschiedene Arzneimittel ein. Da diese Schmerzzustände oftmals auch mit depressiven Zuständen einhergehen, ist eine Selbstmedikation mit pflanzlichen OTC-Produkten, die Johanniskrautextrakte enthalten, durchaus üblich. Da

hoch dosierte Johanniskrautextrakte als starke CYP3A4- und P-Glykoprotein-Induktoren wirken, sind Arzneimittelinteraktionen möglich und mit zahlreichen Arzneistoffen beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit es bei gleichzeitiger Applikation eines standardisierten Johanniskrautextrakts (Jarsin®) zu einer Interaktion mit dem μ -Opioid-Rezeptoragonisten Oxycodon kommt. Dazu erhielten insgesamt 12 gesunde Probanden in einer Plazebo-kontrollierten randomisierten Cross-over-Studie über 15 Tage zweimal täglich Jarsin® oder Plazebo sowie an Tag 14 eine Dosis von 15 mg Oxycodon oral. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Oxycodon wurden mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut untersucht. Die analgetischen Wirkung von Oxycodon wurde mithilfe validierter Testmethoden (visuelle Analogskala, cold pressure test) bestimmt. Die Plasmakonzentrationen wurden über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen, die analgetische Wirkung über einen Zeitraum von 12 Stunden.

Ergebnisse

Bei einer Vorbehandlung mit Johanniskraut kam es zu einer Abnahme der AUC (area under the curve, Fläche unter

der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Oxycodon um 50% ($p < 0,001$). Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon nahm im Mittel von $3,8 \pm 0,7$ Stunden auf $3,0 \pm 0,4$ Stunden ab ($p < 0,001$).

Die von den Probanden beurteilte analgetische Wirkung von Oxycodon nahm ebenfalls signifikant ab ($p = 0,004$).

Fazit

Die Autoren folgern aus den Ergebnissen dieser Untersuchung, dass Johanniskraut über eine Enzyminduktion von CYP3A4 zu einer erheblichen Reduktion der Plasmakonzentrationen von oral appliziertem Oxycodon führt. Da dies mit einer signifikanten Abnahme der von den Probanden beurteilten analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon einherging, könnte diese Interaktion bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen klinisch relevant sein.

Quelle

Nieminen TH, et al. St. John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010 Jan 25: [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Trastuzumab

Gezielte Therapie für das metastasierte Magenkarzinom

Die Europäische Kommission hat Trastuzumab (Herceptin®) für die Erstlinienbehandlung des metastasierten HER2-positiven Magenkarzinoms und des Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse der internationalen ToGA-Studie (Trastuzumab for HER2-positive metastatic gastric cancer), die auf einer Pressekonferenz der Roche Pharma AG am 17. Februar 2010 in Frankfurt/Main vorgestellt wurden.

Magenkarzinome sind lange von der Forschung vernachlässigt worden, weil die fortgeschrittene Erkrankung eine schlechte Prognose hat: Mit den bislang zur Verfügung stehenden Be-

handlungsmöglichkeiten liegt die Überlebenszeit durchschnittlich bei etwa 10 Monaten. Weltweit wurden unterschiedliche multimodale Therapieansätze überprüft, so in den USA

die adjuvante Radiochemotherapie, in Japan die adjuvante Chemotherapie und in Europa die perioperative Chemotherapie. Für die perioperative Chemotherapie konnte in mehreren Studien ein Überlebensvorteil gezeigt werden, dieses Konzept scheint also sinnvoll zu sein. Dennoch leben nach fünf Jahren nur noch 20 bis 30% der Patienten. Palliative Therapieansätze mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata führten zu einem medianen Überleben von etwa 10 Monaten.

Da rund 22% aller Magentumoren HER2-positiv sind, ähnlich häufig wie bei Mammakarzinomen, bietet sich ein Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie mit dem HER2-Blocker Trastuzumab an. Deshalb wurden in der ToGA-Studie Wirkungen und

Verträglichkeit von Trastuzumab bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem und/oder metastasiertem HER2-positivem Karzinom im Bereich des Magens oder gastroösophagealen Übergangs untersucht (siehe Arzneimitteltherapie 2010;28:32). Das Gesamtüberleben der Patienten wurde durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab signifikant

von 11,1 auf 13,8 Monate verlängert ($p=0,0046$). Besonders eindrucksvoll war der Effekt bei den Patienten, die mit Immunhistochemie (IHC) 3+ oder IHC2+ und mit Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung (FISH) positiv auf den HER2-Rezeptor getestet worden waren, hier verlängerte sich das Gesamtüberleben von 11,8 auf 16,0 Monate, also um mehr als vier Monate. Für diese Gruppe von Patienten ist Trastuzumab nun von der Europäischen Kommission zugelassen worden.

Referenzzentren zur kostenfreien Testung des HER2-Status von Magenkarzinom- und GEJ-Patienten

- Prof. Dr. M. Dietel, Berlin, manfred.dietel@charite.de
- Prof. Dr. H. H. Kreipe, Hannover, kreipe.hans@mh-hannover.de
- Prof. Dr. H. Höfler, München, hoefler@lrz.tum.de
- Prof. Dr. J. Rüschoff, Kassel, rueschoff@patho-nordhessen.de
- Prof. Dr. G. B. Baretton, Dresden, gustavo.baretton@uniklinikum-dresden.de

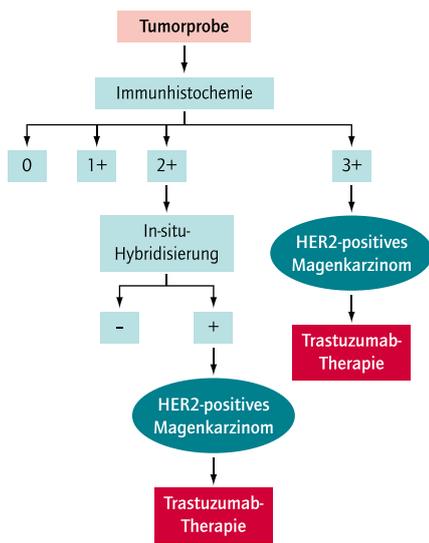


Abb. 1. Neuer Algorithmus zur HER2-Diagnostik bei Patienten mit Magenkarzinom

Neues Scoring-System

Histologische Unterschiede zwischen Magen- und Mammakarzinomen machten ein neues HER2-Scoring-System für das Magenkarzinom erforderlich. Nur die Immunhistochemie ist als Primärtest zugelassen. Eine HER2-Überexpression wird durch alleiniges IHC3+ definiert oder durch IHC2+ mit einem zusätzlichen positiven FISH-Nachweis (Abb. 1).

Bis zum 30. Juni 2010 kann man den HER2-Status von Magenkarzinom- und GEJ-Patienten kostenfrei in fünf Referenzzentren (siehe Kasten) testen lassen.

Quellen

- Priv.-Doz. Dr. Markus Möhler, Mainz, Priv.-Doz. Dr. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt, Pressekonferenz „Herceptin®: Die erfolgreiche Therapie jetzt auch bei Patienten mit metastasiertem Magenkrebs“, Frankfurt/Main, 17. Februar 2010, veranstaltet von der Roche Pharma AG.
- Van Cutsem E, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer. Vortrag 45. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, 28. Mai bis 2. Juni 2009, J Clin Oncol 2009;27 (18s): LBA 4509.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom Stadium III
In Kombination mit Oxaliplatin ist Capecitabin
Fluorouracil/Folinsäure überlegen**

Die Kombination von Oxaliplatin mit Fluorouracil/Folinsäure ist der alleinigen intravenösen Gabe von Fluorouracil/Folinsäure beim Kolonkarzinom Stadium III signifikant überlegen. Im Rahmen der XELOXA-Studie konnte gezeigt werden, dass auch das oral einzunehmende Fluoropyrimidin Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin im Vergleich zur intravenösen Gabe von Fluorouracil/Folinsäure das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen eines von der Roche Pharma AG anlässlich der 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im Oktober 2009 in Hamburg veranstalteten Pressegesprächs vorgestellt und diskutiert.

Die adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom Stadium III ist heute allgemein akzeptiert. Nach den Ergebnissen der MOSAIC-Studie (Multicenter international study of oxaliplatin/5-FU in the adjuvant treatment of colon cancer) kann durch die Kombination von Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure mit

Oxaliplatin (FOLFOX) das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur Monotherapie mit Fluorouracil/Folinsäure um 4,2% signifikant verbessert werden.

Im Rahmen der XELOXA-Studie (Study ID: NO16968) wurde die Kombination aus dem oralen Fluoropyrimidin Ca-

pecitabin (Xeloda®) und Oxaliplatin (Eloxatin®) mit einer alleinigen intravenösen Therapie mit Fluorouracil/Folinsäure (Leucovorin®) bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III verglichen.

Studiendesign

Die 1886 Patienten erhielten randomisiert postoperativ über 6 Monate entweder XELOX (Capecitabin: 1000 mg/m² zweimal täglich an Tag 1–14 eines 21-tägigen Zyklus; Oxaliplatin: 130 mg/m² i. v. an Tag 1) oder Fluorouracil/Folinsäure (Mayo-Schema: 20 mg/m² Folinsäure i. v. + 425 mg/m² 5-FU i. v. an den Tagen 1–5 alle 28 Tage; Roswell-Park-Schema: 500 mg/m² Folinsäure i. v. + 500 mg/m² 5-FU i. v. an Tag 1 in den Wochen 1–6 eines [4-mal] 8-wöchigen Zyklus).

Primäre Zielsetzung der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von XELOX gegenüber Fluorouracil/Folinsäure bezüglich des krankheitsfreien Überlebens. Außerdem wurde die Sicherheit von Capecitabin untersucht.

Ergebnisse

Durch XELOX wurde das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren signifikant verbessert (70,9% unter XELOX vs. 66,5% im Fluorouracil/Folinsäure-Arm; Hazard-Ratio [HR] 0,80; $p=0,00459$). Die Vergleichszahlen nach 4 Jahren waren 68,4% (XELOX) vs. 62,3% (5-FU/Folinsäure), nach 5 Jahren 66,1% (XELOX) vs. 59,8% (5-FU/Folinsäure). Unter XELOX ergab sich zudem ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben nach 5 Jahren (77,6% vs. 74,2%; HR 0,87; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,72–1,05; $p=0,1486$).

Im XELOX-Arm war die Inzidenz von Neutropenien (8,8%) und Stomatitis (0,6%) niedriger als unter Fluorouracil/Folinsäure (15,9% bzw. 8,9%), die Inzidenz von Erbrechen und Hand-Fuß-Syndrom war dagegen höher (6,2% vs. 3,3%

und 5,4 vs. 0,6%). Durch Hinzunahme von Oxaliplatin ergab sich zudem eine höhere Inzidenz neurosensorischer Toxizität im XELOX-Arm.

Fazit

Die Kombination Capecitabin plus Oxaliplatin (XELOX) ist bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III bezüglich des krankheitsfreien Überlebens einer intravenösen Bolustherapie mit Fluorouracil/Folinsäure überlegen. Darüber hinaus besteht ein Trend zu einem besseren Gesamtüberleben. Das XELOX-Schema entspricht hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit dem FOLFOX-Schema, dem bisherigen Standard bei der Behandlung von Kolonkarzinom-Patienten im Sta-

dium III. Für die Gabe von Capecitabin spricht das einfache Regime, insbesondere die Tatsache, dass keine Portanlage erforderlich ist, was den Behandlungswünschen der Patienten entgegenkommt.

Quellen

Vortrag Prof. Thomas Seufferlein, Halle-Wittenberg, „Capecitabin in der adjuvanten Kombinationstherapie“ anlässlich des Pressegesprächs „Xeloda® in aktuellen Therapiekonzepten: einfach & effektiv. Neues zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms“, veranstaltet von Roche Pharma im Rahmen der 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Hamburg, 1. Oktober 2009.

André T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004;350:2343–51.

Haller D, et al. ESMO/ECCO 2009, Abstr. #5LBA.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Chronische myeloische Leukämie

Nilotinib in der Erstlinientherapie besser wirksam als Imatinib

Nilotinib (Tasigna®) ist signifikant wirksamer als Imatinib (Glivec®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase. Dies ergab die randomisierte Phase-III-Studie ENESTnd (Evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials of newly diagnosed Ph⁺ CML patients), die von Prof. Dr. Giuseppe Saglio, Turin (Italien), im Dezember als Late-Breaking Abstract beim ASH-Kongress 2009 in New Orleans (USA) vorgestellt wurde.

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die durch eine Vermehrung von Granulozyten im peripheren Blut gekennzeichnet ist. Bei etwa 95% der Patienten ist eine Chromosomenanomalie nachweisbar, das Philadelphia-Chromosom, welches das abnorme BCR-ABL-Fusionsgen enthält. Das von diesem Gen kodierte BCR-ABL-Protein hat eine dauerhaft gesteigerte Kinaseaktivität und gilt als wichtige Ursache der CML. Der BCR-ABL-Hemmer Imatinib ist derzeit Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit CML. Das bisher für die Zweitlinientherapie zugelassene Nilotinib ist der bislang selektivste Hemmer von BCR-ABL.

Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Substanzen wurden in der

ENESTnd-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase (CP) direkt verglichen.

Studiendesign

In 217 Zentren in 35 Ländern wurden 282 Patienten mit Nilotinib 300 mg zweimal täglich, 281 Patienten mit Nilotinib 400 mg zweimal täglich und 283 Patienten mit Imatinib 400 mg einmal täglich behandelt. Die Patienten wurden nach dem Sokal-Risiko-Score stratifiziert.

Primärer Endpunkt war die gute molekulare Remission (MMR) nach 12 Monaten; sekundäre Endpunkte waren die komplette zytogenetische Remission (complete cytogenetic response, CCyR) sowie die

Verhinderung einer Progression in die akzelerierte Phase und die Blastenkrise sowie das Gesamtüberleben. Die Studie war nicht darauf angelegt, die beiden Nilotinib-Gruppen miteinander zu vergleichen, der Vergleich erfolgte zwischen den Nilotinib-Gruppen und der Imatinib-Gruppe. Wenn von Patienten keine MMR- oder CCyR-Daten zur Verfügung standen, wurden diese als Versager gewertet.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Median 47 Jahre alt. 28% hatten einen hohen Sokal-Risiko-Score. Alle Patienten wurden mindestens 12 Monate behandelt, die mediane Behandlungsdauer betrug 14 Monate. In der Imatinib-Gruppe

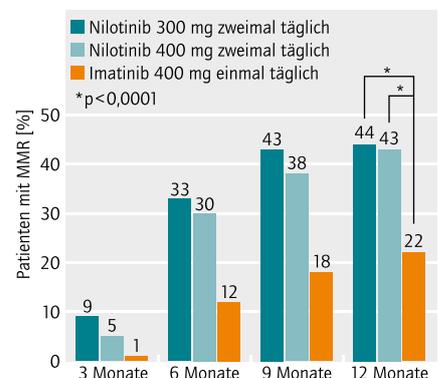


Abb. 1. ENESTnd-Studie: Der primäre Endpunkt, eine gute molekulare Remission (MMR), wurde nach zwölf Monaten von doppelt so vielen Patienten in den Nilotinib-Gruppen im Vergleich zur Imatinib-Gruppe erreicht [nach Saglio et al.]

wurde bei 45 Patienten (16%) entsprechend dem Protokoll die Dosis verdoppelt. Nach 12 Monaten erreichten bei Behandlung mit Nilotinib (300 und 400 mg zweimal täglich) doppelt so viele Patienten eine MMR im Vergleich zu Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden (44% bzw. 43% vs. 22%, $p < 0,0001$) (Abb. 1). Eine CCyR erreichten 80 bzw. 78% der Patienten in den beiden Nilotinib-Gruppen und 65% der Patienten in der Imatinib-Gruppe ($p < 0,0001$ bzw. $p < 0,0005$). Als wichtigstes Ergebnis der Studie gilt der Befund, dass nach 12 Monaten

signifikant weniger Patienten in den Nilotinib-Gruppen eine Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise im Vergleich zu Imatinib zeigten: Mit Nilotinib waren 2 Patienten (300 mg) bzw. 1 Patient (400 mg), mit Imatinib 400 mg 11 Patienten progressiert ($p = 0,0095$ bzw. $p = 0,0037$ vs. Imatinib). Nilotinib und Imatinib waren gut verträglich, wobei unter Nilotinib weniger Ödeme, aber mehr Hautreaktionen und Kopfschmerzen auftraten als unter Imatinib.

Fazit

Aufgrund dieser Ergebnisse könnte Nilotinib der neue Therapiestandard bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML werden.

Quelle

Saglio G, et al. Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the international randomized phase III ENESTnd trial. Vortrag LB-1, 51th ASH Annual Meeting, New Orleans, 5. bis 8. Dezember 2009.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Moderne Therapie verlängert Überleben

Durch neue Erkenntnisse zum Pathomechanismus und durch die Entwicklung neuer Arzneimittel wie Tyrosinkinase- und mTOR-Hemmer hat sich die Prognose von Patienten mit Nierenzellkarzinom dramatisch verbessert. Entsprechende Studien- und Registerdaten wurden bei einer Pressekonferenz von Pfizer Oncology beim 29. Deutschen Krebskongress vorgestellt.

Während vor der Ära der modernen Therapien das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) mit niedrigem Risiko unter Best Supportive Care bei 2 bis 3 Monaten und mit Interferon alfa bei 3 bis 5 Monaten lag, erreicht man nun mit dem Multikinasehemmer Sunitinib (Sutent[®]) im Median 11 Monate. Das Gesamtüberleben betrug mit Best Supportive Care im Median 7 bis 9 Monate; mit Sunitinib-Behandlung stieg es auf 26,4 Monate (Abb. 1). Bei der Beurteilung des Gesamtüberlebens ist aber zu beachten, dass die Patienten im Verlauf

ihrer Erkrankung in der Regel mit verschiedenen Therapien behandelt werden, die alle auf den Endpunkt Gesamtüberleben wirken. Eine Metaanalyse hat allerdings ergeben, dass ein um einen Monat längeres progressionsfreies Überleben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate nach sich zieht.

Bei Patienten mit schlechtem Risikoprofil hat sich der mTOR-Hemmer Temsirolimus (Torisel[®]) als wirksam erwiesen (s. Arzneimitteltherapie 2008;26:275–82). Er ist die bislang einzige Therapie, mit der eine Lebensverlängerung bei diesen Patienten erreicht werden konnte.

Sunitinib und Temsirolimus in Leitlinien empfohlen

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den aktuellen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wider: Bei Patienten mit niedrigem Risiko wird Sunitinib oder Bevacizumab/Interferon zur Erstlinientherapie empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko ist es Temsirolimus; Sunitinib steht hier als weitere Option zur Verfügung. Ganz ähnliche Empfehlungen finden sich in den

Leitlinien der European Association of Urology (EAU).

Unter Praxisbedingungen bewährt

Die in klinischen Studien gewonnenen guten Ergebnisse bei Patienten mit mRCC wurden auch unter Praxisbedingungen gesehen. Im Expanded-Access-Programm mit Sunitinib ergaben sich keine neuen oder kumulativen Toxizitäten. Auch in schwierig zu behandelnden Subgruppen war die Verträglichkeit nicht schlechter als in der Gesamtpopulation. Temsirolimus wird im STAR-TOR-Register unter Alltagsbedingungen geprüft; die Patientenaufnahme begann im Februar 2008, 500 Patienten sollen eingeschlossen werden. Bislang konnten die Daten von 263 Patienten aus 84 Zentren ausgewertet werden. Die Verträglichkeit von Temsirolimus wurde bestätigt. Schwere unerwünschte Wirkungen traten bei etwa 10% der Patienten unter Temsirolimus-Therapie auf.

Therapieabbrüche sind bei beiden Substanzen selten erforderlich. Vor einem Therapieabbruch sollte immer eine Reduktion der Dosis erwogen werden.

Quelle

Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger, Wien, Priv.-Doz. Dr. Edwin Herrmann, Münster, Pressekonferenz „Standard of Care beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC): Evidenz, Leitlinien und klinischer Alltag 2010“, veranstaltet von Pfizer Oncology beim 29. Deutschen Krebskongress, Berlin, 26. Februar 2010.

Motzer RJ et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584–90.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

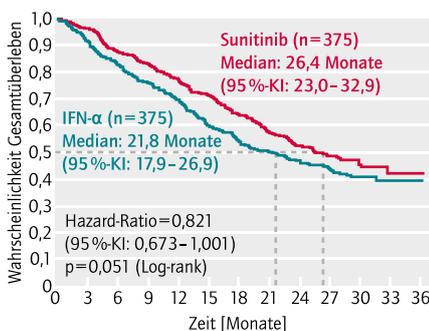


Abb. 1. Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom bei Behandlung mit Sunitinib oder Interferon alfa [nach Motzer 2009]

Hämostaseologie

Grundlagen, Diagnostik, Therapie

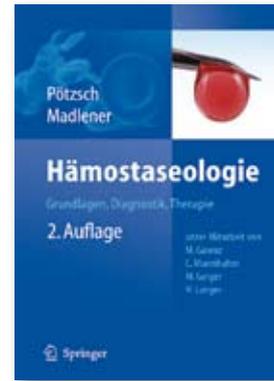
Herausgegeben von Bernd Pötzsch und Katharina Madlener. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer Verlag, Berlin 2010. XXVI, 972 Seiten, 198 zum Teil farbige Abbildungen. Gebunden. 249,00 Euro.

Die Hämostaseologie ist ein typisches Querschnittsfach. Mit anderen Worten: die Themen „Gerinnung, Thrombose, Blutungskomplikationen, antithrombotische Therapie“ sind alltägliche Herausforderungen für jeden Arzt. Da ist ein umfassendes Lehrbuch, das sowohl als Nachschlagewerk als auch als Praxisleitfaden fungieren kann, sehr willkommen. Entsprechend der beruflichen Prägung der beiden Herausgeber besteht das Buch aus zwei gleich umfangreichen Teilen. Der erste Teil, sicherlich eine etwas „schwer verdauliche Kost“, beschäftigt sich sehr, vielleicht auch zu ausführlich mit den neuesten Erkenntnissen der Grundlagenforschung.

Im zweiten Teil werden die verschiedenen klinischen Situationen praxisrelevant dargestellt. Der Text ist gut gegliedert und mit gelungenen graphischen Elementen und Abbildungen anschaulich umrahmt. Besonderen Wert legen die Autoren auf das differenzialdiagnostische Vorgehen; lobenswert sind auch die konkreten Behandlungsschemata.

Für den „schnellen“ Leser findet sich zu Beginn eines jeden Abschnitts eine kurze Zusammenfassung des folgenden Kapitels, was ihm eine rasche Orientierung erlaubt.

Ein Nachteil, den dieses Werk mit allen neuen Lehrbüchern teilt, ist die kurze Halbwertszeit des medizinischen Wissens heute. Gerade bei der antithrombotischen Therapie ist im letzten Jahr durch eine Reihe von medikamentösen Innovationen und neue Studienergebnisse manches in Bewegung geraten. Diese neuen Erkenntnisse, die beispielsweise bei der Langzeitantikoagulation des Vorhofflimmerns revolutionär erscheinende



Veränderungen des therapeutischen Managements zur Folge haben dürften, konnten zwangsläufig noch keine Berücksichtigung finden. Ansonsten kann das Lehrbuch jedem empfohlen werden, der sich mit der Thematik einmal etwas intensiver beschäftigen möchte oder eines konkreten Rats bei einer speziellen klinischen Fragestellung bedarf.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 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

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

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erststadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 28 vom 1. 10. 2009

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 € 69,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 42,-, Einzelheft € 9,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 18,- Ausland € 34,20). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

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 Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2008

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart