

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert

U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Schwerpunkt Neurologie

Alzheimer-Krankheit: Neue Ansätze der Pharmakotherapie

Neuroborreliose: Pharmakotherapie



Kardiovaskuläre Sicherheit: Celecoxib

Huntington-Krankheit: Deutetrabenazin

Platinsensitives rezidiertes Ovarialkarzinom: Niraparib

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 1 Hans-Christoph Diener, Essen
**Antirheumatika und kardiovaskuläres Risiko:
Steht eine Neubewertung an?**
- 2 Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Kleine und große Fortschritte in der Onkologie

Übersicht

- 3 Jan-Philipp Bach und Jörg B. Schulz, Aachen
Alzheimer-Krankheit
Neue Ansätze in der medikamentösen Therapie
- 12 Rick Dersch und Sebastian Rauer, Freiburg
Therapie der Neuroborreliose
- 19 **Zertifizierte Fortbildung**



Klinische Studie

- 21 Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen
**Kardiovaskuläre Sicherheit nichtsteroidaler
Antirheumatika**
Celecoxib ist Naproxen und Ibuprofen in der
kardiovaskulären Sicherheit nicht unterlegen

Referiert & Kommentiert

- 24 **Aus Forschung und Entwicklung**
- 28 **Therapiehinweise**
- 34 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Notizen

- 43 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs-
und Pharmakovigilanzbehörden
- 49 **Pressekonferenz**
- 56 Impressum

Antirheumatika und kardiovaskuläres Risiko: Steht eine Neubewertung an?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen



Die nichtsteroidalen Antirheumatika wurden in den 60 Jahren des letzten Jahrhunderts in die Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen, Gelenkschmerzen und der rheumatoiden Arthritis eingeführt. Sie gehörten in der Folgezeit zu den am häufigsten eingenommenen Arzneimitteln welt-

weit. Die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika hemmen die Cyclooxygenase (COX), wobei die therapeutische Wirkung über die Hemmung der COX-2 erfolgt und gastrointestinale Nebenwirkungen aus der Hemmung der COX-1 resultieren. Daher wurden von der Pharmaindustrie selektive COX-2-Hemmer entwickelt mit der Vorstellung, den erwünschten therapeutischen Effekt bei Gelenkschmerzen zu erzielen und gleichzeitig die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren. In den Zulassungsstudien und später auch in Registerstudien wurde allerdings eine leicht erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen unter der Einnahme von COX-2-Hemmern beobachtet [3]. Aus diesem Grund entzog die amerikanische Zulassungsbehörde im Jahre 2004 Rofecoxib (Vioxx®) die Zulassung. Von den verbleibenden COX-2-Hemmern behielt nur Celecoxib die Zulassung unter der Auflage, eine prospektive Sicherheitsstudie durchzuführen [1]. Die Ergebnisse der PRECISION-Studie wurden jetzt im New England Journal of Medicine publiziert [2]. Die Studie schloss 24081 Patienten mit degenerativen Gelenkschmerzen oder rheumatoider Arthritis ein, die in drei Therapiegruppen eingeteilt wurden. Ein Drittel der Patienten erhielt Celecoxib in einer mittleren Tagesdosis von 210 mg, ein Drittel Naproxen in einer mittleren Dosis von 850 mg und ein Drittel Ibuprofen in einer mittleren Dosis von 2045 mg.

Die PRECISION-Studie wird in dieser Ausgabe der „Arzneimitteltherapie“ in der Rubrik „Klinische Studie“ ausführlich vorgestellt (S. 21 ff.).

Die Studie zeigt bei allen methodischen Limitationen (hohe Rate an Studienabbrechern), dass die Einordnung des Nutzens und Risikos einer Therapie sich nicht ausschließlich auf Beobachtungsstudien und Sicherheitsstudien nach der Zulassung stützen sollte, sondern auf die Ergebnisse großer randomisierter Studien. Das in Registern beobachtete erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter COX-2-Hemmern konnte hier nicht bestätigt werden. Ganz im Gegenteil zeigte sich sogar eine bessere Verträglichkeit bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen verglichen mit klassischen Antirheumatika durch den COX-2-Hemmer. Die Ergebnisse der Studie ändern aber nichts an der Tatsache, dass sowohl die klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika als auch die COX-2-Hemmer zu einem leicht erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko führen. Daher sollten diese Substanz-Gruppen nach Möglichkeit bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Echte Alternativen fehlen allerdings. Paracetamol ist deutlich weniger wirksam und hat eine enge therapeutische Toleranz bezüglich Leberschäden. Leider werden die hochwirksamen nichtmedikamentösen Therapien wie regelmäßige Krankengymnastik und Physiotherapie sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen der Stressbewältigung und der progressiven Muskelrelaxation zu selten eingesetzt.

Literatur

1. Becker MC, et al. Rationale, design, and governance of prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009;157:606–12.
2. Nissen S, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.
3. Solomon SD, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071–80.

Kleine und große Fortschritte in der Onkologie

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Science, Education, Networking. Dies sind die Ziele der jährlich stattfindenden Tagung der European Society for Medical Oncology (ESMO; 7. bis 11. Oktober 2016 in Kopenhagen). Auch in diesem Jahr wurde der Kongress diesem umfassenden Anspruch vollkommen gerecht. In zahlreichen Late-Breaking-Sessions wurden

neueste wissenschaftliche Daten präsentiert und diskutiert, die Eingang in die tägliche Praxis finden dürften. Hier stehen sicherlich die Checkpoint-Inhibitoren – insbesondere die PD-1- beziehungsweise PD-L1-Inhibitoren – im Mittelpunkt des Interesses, zumal diese innovativen Substanzen nach den überzeugenden Ergebnissen bei fortgeschrittenen respektive metastasierten Tumoren nun auch in das adjuvante und neoadjuvante Setting vordringen. Für Ipilimumab konnte bereits im Rahmen der EORTC-18071-Studie gezeigt werden, dass eine adjuvante Gabe bei operierten Patienten die Behandlungsergebnisse verbessert (s. Beitrag S. 36 f.). Bei fortgeschrittenen/metastasierten Tumoren sind die Checkpoint-Inhibitoren auf dem Weg von der Second-Line- in die First-Line-Therapie. Erste durchaus überzeugende Daten liegen für Nivolumab beim Nierenzellkarzinom (CheckMate-025-Studie) und dem Blasenkarzinom (CheckMate-275-Studie) vor. Pembrolizumab erwies sich beim NSCLC der Chemotherapie als eindeutig überlegen (KEYNOTE-024-Studie).

Große Erwartungen und offene Fragen

Welche großen Erwartungen diese neue Therapiestrategie begleiten, mögen folgende Zahlen veranschaulichen: Im Moment werden 20 verschiedene Substanzen im Rahmen von 803 Studien bei insgesamt 166 736 Patienten untersucht. Ein heiss diskutiertes Thema ist die Frage, in wieweit die PD-L1-Expression des Tumors einen prädiktiven Bio-

marker darstellt, der das Ansprechen auf eine solche Substanz zuverlässig voraussagen kann. Auch gibt es methodische Mängel beim immunhistochemischen Nachweis der PD-L1-Expression. Das heißt, dass das Ergebnis abhängig vom Immunoassay ist. Es stellen sich somit eine Reihe von Fragen: Welcher Prozentsatz an Tumorzellen muss PD-L1 exprimieren, damit man von einem positiven Befund sprechen kann? Kann eine solche Substanz überhaupt wirken, wenn das entsprechende Target fehlt? Wie zuverlässig sind die Immunoassays? Gibt es eine Dynamik bei der PD-L1-Expression? Und welche Konsequenzen ergeben sich aus einem negativen Befund für die Therapie?

Neue targeted therapies

Aber auch bei der *targeted therapy* gibt es Fortschritte durch die Einführung neuer Substanzen wie beispielsweise des CDK4/6-Inhibitors Ribociclib bei Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem (HR+/HER2-) Mammakarzinom und des Tyrosinkinase-Inhibitors Cabozantinib beim metastasierten Nierenzellkarzinom (s. Beitrag S. 49 f.). Nach den Ergebnissen der MONALEESA-2-Studie könnte die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer der neue Standard für solche Patientinnen werden. Im Wettstreit der Anti-Estrogene erwies sich in der FALCON-Studie der Estrogen-Rezeptor-Antagonist Fulvestrant dem Aromatasehemmer Anastrozol beim metastasierten postmenopausalen HR+/HER2- Mammakarzinom überlegen. Aber auch im adjuvanten Bereich gibt es Fortschritte. Erste Ergebnisse mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib bei Patienten nach einer operativen Entfernung des Nierenzellkarzinoms geben Hoffnung, dass damit noch mehr Patienten geheilt werden können. Die Beispiele mögen zeigen, dass die Dynamik in der Onkologie ungebrochen ist, auch wenn der Fortschritt meist nur in kleinen Schritten daherkommt.

Alzheimer-Krankheit

Neue Ansätze in der medikamentösen Therapie

Jan-Philipp Bach und Jörg B. Schulz, Aachen

Die Alzheimer-Demenz ist ein klinisches Syndrom und geht einher mit einer Störung der Merkfähigkeit, der Sprache und der Orientierung. Eine weitergehende differenzialdiagnostische Abklärung sollte bei Auftreten kognitiver Defizite erfolgen, um eine ätiologische Einordnung zu erlangen, die die Grundlage für eine spezifische Therapie darstellt. Mit der strukturellen Kernspintomographie des Gehirns, spezifischen Degenerationsmarkern aus dem Liquor oder dem Amyloid-PET kann heute die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit, die früher der Post-mortem-Untersuchung vorbehalten war, klinisch mit hoher Sensitivität und Spezifität gestellt werden. Die ersten pathologischen Veränderungen zeigen sich bereits zwei Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation der Demenz. Die Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ unterscheidet sich stadienabhängig. Leichte bis mittelschwere Demenzformen werden mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren therapiert. Für fortgeschrittene, mittelschwere bis schwere Stadien besteht die Therapieoption mit Memantin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten. Da bislang nur symptomatische Therapien vorhanden sind, müssen neue Arzneimittel entwickelt werden, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen. Neue Therapieansätze zielen auf eine Reduktion von Amyloid β ($A\beta$) und Tau. Bisherige Studien legen nahe, dass für eine verlaufsmodifizierende Therapie bereits Patienten im Prodromalstadium der Alzheimer-Krankheit diagnostiziert und behandelt werden müssen. Die Behandlung besteht zudem aus einer konsequenten Therapie aller kardiovaskulären Risikofaktoren und regelmäßiger körperlicher Betätigung und zukünftig aus einer multimodalen Therapie, die sowohl die Amyloid- als auch die Tau-Pathologie berücksichtigt.

Arzneimitteltherapie 2017;35:3–11.

Mit mehr als 40 Millionen betroffenen Patienten weltweit ist die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) die häufigste neurodegenerative Erkrankung, [32]. Bis zum Jahr 2050 wird sich diese Zahl vermutlich vervierfachen [8]. Der größte Risikofaktor für die Erkrankung ist dabei das Alter. Nach dem 65. Lebensjahr verdoppelt sich das Risiko, an einer DAT zu erkranken, alle fünf Jahre [21]. Bei zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung ist daher auch mit einem weiteren Anstieg an Erkrankten auszugehen. Neben einer familiären Form der Erkrankung, die ungefähr 2% aller Krankheitsfälle ausmacht, leiden die meisten Erkrankten an einer sporadischen Form. Die Ursache für den progredienten kognitiven Abbau ist bislang nur unzureichend verstanden. Allerdings lassen sich histopathologisch vor allem zwei Proteine darstellen, die für die Entwicklung der Erkrankung besonders relevant sind. Zum einen kommt es zur Ausbildung von Amyloid-Beta- ($A\beta$ -) Plaques, die extrazellulär lokalisiert sind und aus aggregiertem $A\beta$ bestehen. $A\beta$ wird aus einem Vorläuferprotein,

dem *amyloid precursor protein* (APP), gebildet. Im Rahmen des amyloidogenen Wegs kommt es durch eine β -Sekretase zur Abspaltung eines löslichen sAPP β -Fragments. Durch anschließende γ -Sekretase-Aktivität wird aus dem verbleibenden APP das $A\beta$ nach extrazellulär freigesetzt (Abb. 1). Eine Übersicht zur Pathologie findet sich bei Querfurth und LaFerla [34].

Das zweite wichtige Protein, das sogenannte Tau-Protein, ist intrazellulär lokalisiert und führt zur Ausbildung sogenannter Neurofibrillen. Tau dient der Stabilisierung des Zytoskeletts, indem es sich an Mikrotubuli anlagert [25]. Dieses Protein findet man auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, den sogenannten Tauopathien wie

Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Philipp Bach, Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Aachen, Anstalt des öffentlichen Rechts (AöR), Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, E-Mail: jbach@ukaachen.de

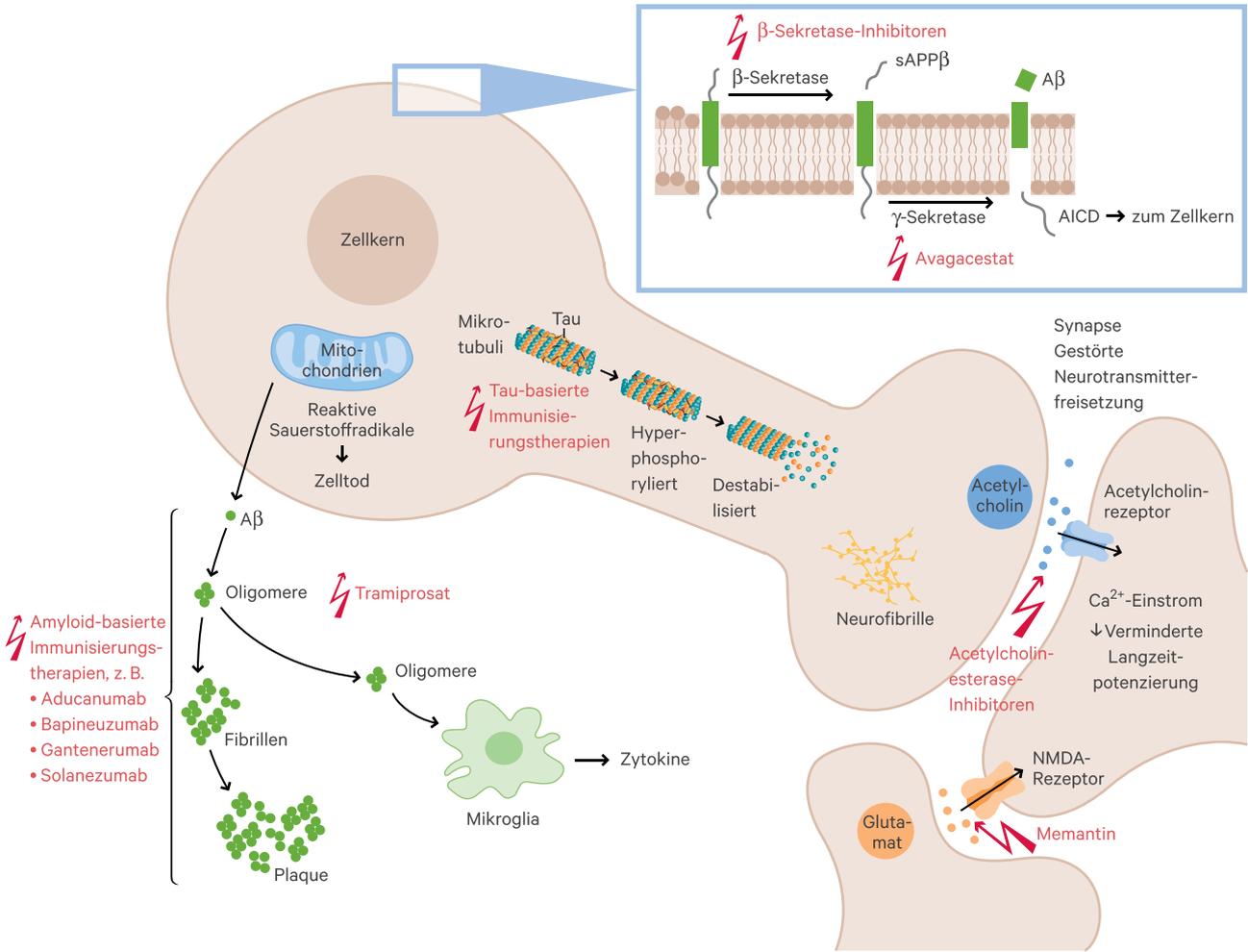


Abb. 1. Pathologie und medikamentöse Angriffspunkte bei Demenz vom Alzheimerstyp (DAT)
 Aβ: Amyloid Beta; AICD: amyloid precursor protein intracellular domain; APP: amyloid precursor protein; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat;
 sAPPβ: soluble peptide APPβ

der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder auch der Kortikobasalganglionären Degeneration [26]. Im Rahmen der Alzheimer-Krankheit kommt es zur Hyperphosphorylierung von Tau, wodurch es präzipitiert und Fibrillen bildet. Gleichzeitig führt die Hyperphosphorylierung zu einer Destabilisierung des Zytoskeletts, da die Bindung von Tau an Mikrotubuli deutlich beeinträchtigt wird. Hyperphosphoryliertes Tau führt zur Ausbildung von Neurofibrillen, indem es ebenfalls oligomerisiert. Beschleunigt wird die Akkumulation von Aβ und Tau durch oxidativen Stress sowie den verminderten Abbau fehlgefalteter Proteine durch Proteasomen und das Ubiquitinsystem, also durch Prozesse, die auch mit normalem Altern assoziiert sind [34]. Sowohl Aβ als auch Tau führen zu einer synaptischen Dysfunktion. Dabei verhindert Aβ die Freisetzung von Acetylcholin aus der Synapse und bindet postsynaptisch zusätzlich an die Rezeptoren, wodurch die Signalübertragung gestört wird. Diese gestörte Kaskade führt zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zelle.

Unterstützt wird die Zelltoxizität noch durch eine vermehrte Glutamat-Freisetzung. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der Anzahl der Synapsen und damit der Kommunikation der Zellen untereinander. Zusätzlich führt Aβ zu einer Aktivierung von Entzündungszellen wie Mikroglia, die dieses phagozytieren. Zudem führt Aβ zu einer Ausschüttung von Zytokinen und einer daraus resultierenden Inflammationsreaktion. Eine Übersicht über diese pathophysiologischen Prozesse gehen der klinischen Manifestation etwa zehn bis zwanzig Jahre voraus. Hieraus erklärt sich das aktuelle Bestreben, Patienten bereits im Prodromalstadium der Erkrankung zu identifizieren und zu therapieren.

Diagnostik

Aufgrund der therapeutischen und prognostischen Konsequenz ist eine weitergehende Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines demenziellen Syndroms zwingend indiziert. Differenzialdiagnostisch kommen vor allem die De-

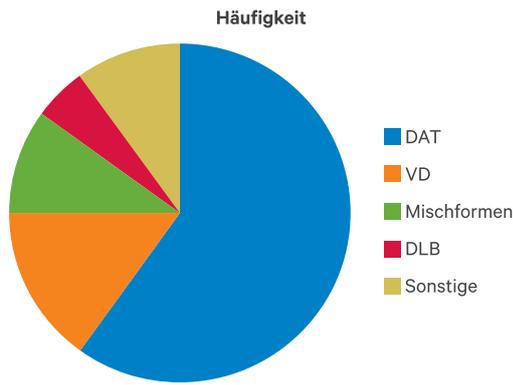


Abb. 2. Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist mit etwa 60 % aller Erkrankten die häufigste Ursache einer Demenz. Die zweithäufigste Gedächtnisstörung stellt die vaskuläre Demenz (VD) mit etwa 15–20 %, weitere 10 % sind Mischformen. Die Angaben zur Lewy-Körper-Demenz (DLB) schwanken stark zwischen 1 und 5 %. Zu den sonstigen Demenzen zählen die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Parkinson sowie andere neurodegenerative Erkrankungen [33].

menz vom Alzheimer-Typ, die vaskuläre Demenz, Mischdemenzen sowie andere neurodegenerative Demenzen wie die frontotemporale Demenz oder die Lewy-Körper-Demenz infrage. **Abbildung 2** gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen Demenzen.

Die Diagnose der Alzheimer-Demenz stützt sich auf Anamnese, neurologische Untersuchung, eine ausführliche neuropsychologische Testung sowie ergänzende Zusatzdiagnostik. Anamnestisch ist es wichtig, die Beschwerden des Patienten, die Dauer, den Beginn und die Beeinträchtigung des Alltags genau zu erfassen. Die neurologische Untersuchung dient dazu, fokale neurologische Defizite als Hinweis auf andere Ursachen zu erkennen.

Zum stadiengerechten Einsatz der bis heute zugelassenen Medikamente wird die Schwere der Alzheimer-Demenz mithilfe des Mini-Mental-Status-Test (MMST) eingestuft. Dabei ist eine Punktzahl von 20 bis 26 Punkten als leichte Demenz definiert. Patienten mit einem Ergebnis zwischen 10 und 19 Punkten leiden an einer mittelschweren Demenz; Patienten mit einem MMST von unter 10 Punkten an einer schweren Demenz.

Zur Diagnose eines Prodromalstadiums im Sinne einer milden kognitiven Beeinträchtigung (MCI) ist die Sensitivität des MMST nicht ausreichend.

Hier hat sich die Anwendung des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [30] bewährt, welches die Domänen Aufmerksamkeit, visuell räumliche Fähigkeiten, Gedächtnis, Sprache und Orientierung prüft. Insgesamt werden 30 Punkte vergeben. Normal ist ein Ergebnis zwi-

schen 28 und 30 Punkten. 26 beziehungsweise 27 Punkte entsprechen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI).

Diese neuropsychologischen Screening-Verfahren geben dem Untersucher einen ersten Anhalt über das Ausmaß der kognitiven Defizite. In Demenzambulanzen erfolgt in der Regel zusätzlich eine weitergehende neuropsychologische Testung. Weit verbreitet ist dabei die CERAD-Testung (Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease), in der unterschiedliche kognitive Domänen ausführlich untersucht werden [49]. Ziel dieser ausführlichen Testung ist die präzise Erfassung auch gering ausgeprägter kognitiver Defizite.

Zur Diagnostik gehört weiterhin ein Basislabor, welches mindestens ein Blutbild inklusive Creatinin, Harnstoff, Elektrolyten, AST, ALT, γ GT, CRP, HbA_{1c}, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceriden, Vitamin B₁₂, Folsäure und TSH umfassen sollte. Bei spezifischer Fragestellung kommen weitere Parameter hinzu.

Im Liquor werden neben der Liquorroutine (Zellzahl, Protein, Glucose, Lactat, Albuminquotient, intrathekale Ig-Synthese) die Konzentrationen der Neurodegenerationsmarker A β ₁₋₄₂, A β ₁₋₄₀, das Verhältnis aus beiden sowie Tau und Phospho-Tau bestimmt. Die Sensitivität und Spezifität dieser Parameter zur Diagnostik einer DAT in Abgrenzung gegenüber gesunden Kontrollen beträgt etwa 90 %.

Eine Liquorpunktion zur differenzialdiagnostischen Abklärung wird entsprechend der S3-Leitlinie Demenz ausdrücklich empfohlen [14].

Neben der Bestimmung der Neurodegenerationsparameter dient die Liquordiagnostik auch dem Ausschluss anderer entzündlicher Ursachen einer Gedächtnisstörung. Mithilfe dieser Biomarker kann heute die Diagnose einer DAT bereits zu Lebzeiten des Patienten gestellt werden.

Abschließend erfolgt eine zerebrale Bildgebung, wobei ein kraniales MRT zu bevorzugen ist. Dieses dient vor allem dem Nachweis struktureller Läsionen (Tumoren) sowie der differenzialdiagnostischen Abklärung der Demenz. Daher wird vor allem ein gegebenenfalls vorhandenes Atrophiemuster ebenso berücksichtigt wie das Ausmaß einer vaskulären Enzephalopathie.

Zur weiteren Differenzialdiagnostik stehen bei unklaren Fällen zusätzliche bildgebende Verfahren zur Verfügung. Hierzu gehören das Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)-CT zum Nachweis eines Hypometabolismus und zumindest in Studien mittlerweile auch das Amyloid-PET.

Tab. 1. Zugelassene Wirkstoffe bei Alzheimer-Demenz

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantin
Startdosis	5 mg	3 mg p. o. 4,6 mg transdermal	8 mg	5 mg
Minimal wirksame Dosis	5 mg	6 mg p. o. 9,5 mg transdermal	16 mg	20 mg
Maximal zugelassene Dosis	10 mg	12 mg p. o. 13,3 mg transdermal	24 mg	20 mg
Einnahme	1-mal abends	2-mal tgl. p. o. 1-mal tgl. transdermal	1-mal tgl.	1-mal tgl.
Applikationsform	Tablette (5 mg, 10 mg) Schmelztablette (5 mg, 10 mg)	Tablette (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg) Pflaster (4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h, 13,3 mg/24 h) Saft (1 ml ≈ 2 mg)	Tablette (8 mg, 16 mg, 24 mg) Saft (1 ml ≈ 4 mg)	Tablette (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) Saft (1 ml ≈ 10 mg)
Ausscheidung	Überwiegend renal	Renal	Überwiegend renal	Renal
CYP-450-Interaktion	Ja	Nein	Ja	Nein
Halbwertszeit	70 h	1 h	8–10 h	60–100 h
Proteinbindung	95 %	40 %	18 %	45 %
Leber-/Niereninsuffizienz	In schweren Fällen Dosis anpassen	In schweren Fällen Dosis anpassen	In schweren Fällen Dosis anpassen	GFR 30–50 10 mg
Nebenwirkungen	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Bradykardien			Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, hoher Blutdruck, Müdigkeit

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; p. o.: per os

Therapie

Zugelassene Therapien

In Bezug auf die Therapie der DAT existieren bislang nur symptomatische Therapien. Dabei unterscheidet man eine Therapie der Kernbeschwerden von einer Therapie begleitender vor allem psychischer Verhaltensweisen (Tag-/Nachtumkehr, Halluzinationen, Depressionen). In dieser Übersichtsarbeit wird nur auf die aktuellen Therapien der Kernbeschwerden eingegangen. Zugelassen für diesen Bereich sind drei Acetylcholinesterasehemmer bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz. Zusätzlich steht mit Memantin ein NMDA-Rezeptorantagonist zur Verfügung, der zugelassen ist zur Therapie der mittelgradig bis schweren Demenz. Alle Medikamente beeinflussen die Neurotransmission.

Zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren zählen Donepezil, Rivastigmin sowie Galantamin. Eine Übersicht findet sich in **Tabelle 1**. Für alle Präparate gilt, dass die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden soll (Empfehlungsgrad A) [14]. Die Auswahl des Präparats richtet sich nach den Wechselwirkungen und dem Nebenwirkungsprofil. Kein Präparat ist innerhalb einer Gruppe dem anderen überlegen.

Donepezil

Die Startdosis für Donepezil beträgt 5 mg abends. Nach vier Wochen kann eine Dosissteigerung auf die Zieldosis von 10 mg erfolgen. Die Medikation liegt als Tablette und auch als Schmelztablette vor, die vor allem bei Patienten eingesetzt werden kann, bei denen das Schlucken beeinträchtigt ist.

Rivastigmin

Rivastigmin liegt als Tablette, als Saft und als Pflaster vor. In Tablettenform muss das Medikament zweimal am Tag eingenommen werden. Begonnen wird mit einer Dosis von 1,5 mg 2-mal/Tag, welche nach frühestens zwei Wochen verdoppelt werden kann auf 3 mg. Eine Steigerung um weitere 3 mg ist alle vierzehn Tage möglich, auf die anzustrebende Dosis von 12 mg – gute Verträglichkeit vorausgesetzt. Bei Unterbrechung der Behandlung für mehr als einige Tage muss das Schema von vorne begonnen werden. Der Saft wird analog zur Tablette eingenommen.

Rivastigmin liegt auch als Pflaster vor. Begonnen wird dabei mit einer Dosis von 4,6 mg/24 Stunden, welche nach frühestens vier Wochen auf die erste Zieldosis von 9,5 mg/24 Stunden gesteigert werden kann. Kommt es unter einer Behandlung in dieser Dosis über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten zu einem dokumentierten

Krankheitsprogress, so sollte eine weitere Steigerung auf 13,3 mg/24 Stunden erfolgen. Der Vorteil der Pflasterapplikation besteht in der besseren Verträglichkeit. Ein weiterer Vorteil des Pflasters ist, dass das Medikament auch bei Patienten appliziert werden kann, die eine Medikamenteneinnahme aufgrund des demenziellen Syndroms verweigern. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es bei etwa 10% der Erkrankten zu einer lokalen Hautreaktion mit deutlichem Juckreiz kommt, was in der Regel zum Absetzen der Medikation führt. Allerdings kann in einem solchen Fall die Medikation direkt auf die entsprechende Tablettendosis umgestellt werden (4,6 mg/24 Stunden entspricht dabei etwa 6-mg-Tabletten, 9,5 mg/24 Stunden entspricht 12 mg).

Galantamin

Galantamin liegt als Retardtablette vor, die einmal am Tag morgens eingenommen wird, mit einer Startdosis von 8 mg/Tag. Nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen erfolgt die Dosissteigerung auf 16 mg/Tag, nach weiteren vier Wochen ist die Zieldosis von 24 mg erreicht. Galantamin liegt zudem als Saft vor, der bei gleicher Tagesdosis zwei Mal am Tag eingenommen wird. Die Startdosis beträgt 2-mal 1 ml, entsprechend 4 mg Medikation.

Spezielle Fragestellungen zum Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern

Formal besteht für die Acetylcholinesterasehemmer nur eine Zulassung für die leicht bis mittelschwere Demenzform. Beim Übergang in das schwere Stadium empfiehlt es sich jedoch, das Medikament trotz der fehlenden Zulassung nicht abzusetzen. Grund hierfür ist die durch gute Studien nachgewiesene regelhaft deutliche Verschlechterung der Patienten nach dem Absetzen der Medikamente [14]. Für alle drei Substanzen ist mit Studien belegt, dass ein Fortführen der Medikation zu einer Besserung der Kognition und anderer Fähigkeiten führt. Dabei ist die Datenlage für Donepezil am umfassendsten [23]. In den USA sind sowohl Donepezil als auch Rivastigmin auch zur Therapie der schweren DAT zugelassen. Insgesamt empfiehlt die S3-Leitlinie (Empfehlungsgrad B) eine Weiterbehandlung auch bei progredienter Erkrankung, wobei es sich um eine Off-Label-Anwendung handelt.

Es gibt gute Daten, dass Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium von einer Therapie profitieren [5]. Ein Absetzversuch der Medikation sollte nur dann unternommen werden, wenn eindeutige Hinweise auf das Vorliegen von Nebenwirkungen zu finden sind, die in einer Risiko-Nutzen Abwägung gegen die Fortsetzung der Therapie sprechen [36]. Sollten Angehörige nach einem Therapieintervall von mindestens sechs Monaten nach Eindosierung eines Acetylcholinesterasehemmers berichten, dass die Defizite progredient sind und lässt sich dieser Eindruck in entspre-

chenden neuropsychologischen Tests bestätigen, sollte ein anderer Acetylcholinesterasehemmer verwendet werden. Für eine ausführliche Darstellung der Studien verweisen wir auf die S3-Leitlinie Demenz [14].

Memantin

Memantin ist ein NMDA-Rezeptorantagonist, der zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz eingesetzt wird. In mehreren Arbeiten konnte ein positiver Nutzen von Memantin auf die kognitiven Fähigkeiten und auf die alltagsrelevanten Fähigkeiten von Patienten mit einer AD nachgewiesen werden. Daher wird der Einsatz der Medikation auch von der S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen (Evidenzgrad B) [28]. Zusätzlich besteht ein positiver Effekt auf Verhaltensänderungen, sodass die Medikation bei guter Verträglichkeit auch bei fortschreitenden kognitiven Defiziten beibehalten werden sollte. Memantin wird als Tablette oral verabreicht. Zur besseren Verträglichkeit wird mit einer Startdosis von 5 mg begonnen und die Dosis wöchentlich um 5 mg auf die Zieldosis von 20 mg einmal am Tag gesteigert. Memantin wird renal ausgeschieden, sodass eine Anpassung der Dosis bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz vorgenommen werden muss. Zudem senkt Memantin die Krampfschwelle und sollte bei Patienten mit einem epileptischen Anfall zurückhaltend eingesetzt werden. Nebenwirkungen der Medikation sind – vor allem im Rahmen der Eindosierung – Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel sowie Obstipation. Bei Patienten, die unter einer bestehenden Therapie mit einem Acetylcholinesterasehemmer einen Progress der Demenz hin zu einer schweren Form erleiden, besteht die Möglichkeit einer Add-on-Therapie mit Memantin. Dabei ist die Datenlage uneinheitlich und es handelt sich um eine Off-Label-Verordnung des Acetylcholinesterase-Inhibitors, was mit dem Patienten besprochen und dokumentiert werden sollte [14].

Für weitere Medikamente besteht aktuell keine Zulassung zur Behandlung der DAT. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass in der aktuellen S3-Leitlinie Demenz die Therapie mit Ginkgo biloba, Präparat EGb 761, erwogen werden kann (Empfehlungsgrad C). Zugelassen ist die Substanz bei demenziellen Syndromen. Ein wesentlicher Nachteil der Studien ist, dass diese oft gemischte Patientenkollektive (vaskuläre Demenz, Alzheimer-Demenz) umfassten. Wenn es eingesetzt wird, sollte es allerdings in der Dosis von 240 mg verwendet werden. Zu berücksichtigen ist, dass es unter Ginkgo biloba zu einer vermehrten Blutungsneigung kommen kann, was den Patienten oft nicht bewusst ist. Diese ist von besonderer Bedeutung, da bei zusätzlicher Einnahme von Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulanzen das Blutungsrisiko weiter zunimmt [2].

Neue Therapieverfahren

Therapeutisch werden antiinflammatorische Therapien, A β -basierte und Tau-basierte Ansätze verfolgt. Eine ausführliche Zusammenfassung hierzu findet sich in dem Übersichtsartikel von Mullane und Williams [29]. Im Folgenden werden die Therapiestrategien vorgestellt, die sich in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Prüfung befinden.

Hemmung der Sekretasen

Es gibt mehrere sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Prüfung befindene Substanzen, die auf eine Inhibition der enzymatischen Aktivität der β - und der γ -Sekretase abzielen.

Die neuesten Daten liegen zu Avagacestat vor, einem γ -Sekretase-Inhibitor, der bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit eingesetzt wurde. Eingeschlossen wurden 263 Patienten in diese Phase-II-Studie, die dann entweder die Substanz oder Placebo erhielten. Neben der Tatsache, dass es im Behandlungsarm zu einer Zunahme von Hauttumoren kam, zeigten diese Patienten zusätzlich auch einen rascheren Progress der Demenz nach zwei Jahren. Zudem zeigte sich kein Effekt auf die Konzentration von A β im Liquor [11]. Hauptproblem bei diesem Therapieansatz ist die Tatsache, dass es zahlreiche Substrate der γ -Sekretase gibt, für deren physiologische Aktivierung die γ -Sekretase-Aktivität notwendig ist [20].

Bei einer Hemmung der γ -Sekretase treten die unerwünschten Nebenwirkungen vor allem im Immunsystem auf.

Zudem zeigen die Inhibitoren nur eine geringe Reduktion der Sekretase-Aktivität [45]. Neuere Substanzen mit modifizierten pharmakologischen Eigenschaften könnten diese Probleme beheben, befinden sich jedoch derzeit noch in der Entwicklung [43]. Allerdings finden sich zunehmend weitere Substrate, sodass auch hier die anfänglich erhoffte Spezifität infrage gestellt werden muss. Es werden derzeit Substanzen überprüft, aber die Phase-III-Studiendaten liegen noch nicht vor.

Aggregationshemmung

Als Beispiel für eine Aggregationshemmung sei Tramiprosat genannt. Es handelt sich um ein kleines Molekül, das oral verabreicht werden kann. Tramiprosat bindet an lösliches A β und verhindert dadurch die Aggregation und Plaquebildung sowie die damit assoziierte Toxizität. Eine große klinische Studie von Aisen und Kollegen konnte allerdings keinen Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten finden [1].

Immunisierungstherapien

Immunisierungsansätze wurden in den letzten Jahren vermehrt bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ durchgeführt. Die Grundlage dazu stellt vor allem die Arbeit von Schenk et al. dar [41]. Schenk und Kollegen konnten im transgenen Alzheimer-Mausmodell nachweisen, dass eine aktive Immunisierung gegen A β_{1-42} sowohl eine Reduktion der Plaques als auch kognitive Verbesserungen nach sich zog. Aufbauend auf diese Ergebnisse folgte eine erste Phase-I-Studie mit der Substanz AN1792 zur Dosisfindung am Menschen im Jahr 2000. Neuropathologisch war in Nachuntersuchungen die A β -Plaque-Last fünf Jahre nach der Immunisierung geringer als in der Vergleichsgruppe. Allerdings kam es in der Behandlungsgruppe nicht zu einer Verbesserung der Kognition [22]. Eine Phase-II-Studie mit AN1792 musste aufgrund von mehreren Fällen einer sterilen Meningoenzephalitis in der Behandlungsgruppe frühzeitig abgebrochen werden. Alle bis dahin behandelten Patienten wurden klinisch weiter beobachtet. Dabei ließ sich nur bei etwa einem Fünftel der behandelten Patienten eine Antikörperbildung nachweisen. Unterschiede in der Kognition waren nicht vorhanden [19]. Mittlerweile wurden die aktiven Immunisierungen weiterentwickelt. So befinden sich mehrere Substanzen (CAD106, AFFITOME, ACI-24) in frühen Phasen der klinischen Testung, wobei die Ergebnisse bislang noch nicht publiziert sind [47]. Eine Übersicht und kritische Diskussion findet sich bei Marciani [27]. Diese neuen Immunisierungen zielen vor allem darauf ab, spezifische pathologische Konformationen des Amyloids, also Dimere und Trimere, die als besonders toxisch gelten, zu erkennen.

In der oben beschriebenen Studie zeigte sich neben den Nebenwirkungen auch, dass die Antikörperbildung bei älteren Menschen deutlich geringer ist. Man geht jedoch davon aus, dass die humorale Reaktion auf die Impfung auf zwei verschiedene Mechanismen zurück geht [48]. So führt die Bildung von Antikörpern, die A β in verschiedenen Konformationen erkennen, zu einer Bindung von löslichen und toxischen A β -Oligomeren. Dadurch wird vermehrt A β von Mikrogliazellen phagozytiert. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Antikörper in ausreichender Konzentration die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Zum anderen muss in diesem Kontext die Theorie des „peripheral sink“-Mechanismus erläutert werden. Dabei geht man davon aus, dass durch Antikörpergabe lösliches A β in der Peripherie gebunden und dadurch aus dem ZNS entfernt wird [12]. Das periphere A β steht mit dem A β des Gehirns in einem Gleichgewichtszustand, so dass es in der Folge zu einem Übertritt von löslichem A β aus dem Gehirn in die Peripherie kommt. Bard und Kollegen konnten in diesem Zusammenhang nachweisen, dass peripher verabreichte Antikörper in der Lage waren, die Blut-Hirnschranke zu überwinden [4]. Mit einer weiteren Arbeit von DeMattos

konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentrationen von Aβ₁₋₄₀ und Aβ₁₋₄₂ mit der Amyloidlast des Hippocampus zusammenhängen, wenn man diese nach Gabe eines Antikörpers untersucht. Vor der Behandlung lässt sich diese Korrelation nicht nachweisen. Daraus schließen die Autoren, dass man beim Menschen nach Gabe eines Antikörpers die Plasmakonzentration des Aβ verwenden kann, um Rückschlüsse auf die cerebrale Amyloid-Last zu treffen und so Risikopatienten zu identifizieren [13].

Die oben beschriebenen Effekte lassen sich auch durch passive Immunisierung mit Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern gegen Aβ erreichen [15]. In zwei Pilotstudien mit geringen Fallzahlen konnte eine Verbesserung der Kognition unter einer Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei Patienten mit einer DAT nachgewiesen werden [16, 35]. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer DAT deutlich reduzierte Konzentrationen von natürlich vorkommenden Autoantikörpern gegen Aβ im Blut aufweisen [7, 18, 46].

Eine von Baxter durchgeführte Phase-III-Studie mit Immunglobulinen bei Patienten mit leicht bis mittelgradiger Demenz konnte keinen Effekt auf die Kognition nachweisen [24]. Eine detaillierte Publikation der Daten liegt noch nicht vor. Immunglobuline wirken über mehrere Mechanismen, wobei davon auszugehen ist, dass der wichtigste Wirkstoff die darin enthaltenen natürlich vorkommenden Autoantikörper gegen Aβ (nAbs-Aβ) sind [16]. Diese erkennen vor allem das toxische oligomere Aβ. Des Weiteren erkennen diese natürlich vorkommenden Autoantikörper Konformationen des Aβ [3].

Monoklonale Antikörper gegen Amyloid beta

Eine Weiterentwicklung der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen ist der Einsatz von nAbs-Aβ von gesunden, älteren Spenderpersonen. Ein Beispiel hierfür ist der Antikörper Aducanumab, der bislang am erfolgreichsten erscheint. Dabei handelt es sich um eine Weiterentwicklung eines natürlich vorkommenden Autoantikörpers gegen Aβ. Der Antikörper wurde durch Selektion von mit Aβ-stimulierten B-Zellen isoliert und anschließend gentechnisch synthetisch hergestellt.

Diese nAbs-Aβ werden auch für die beobachteten Effekte unter Therapie mit IVIg verantwortlich gemacht, sind vermutlich aber in IVIg nicht ausreichend konzentriert.

Aducanumab wurde erstmals in einer Dosis-Findungsstudie untersucht. Dabei konnte mit Amyloid-PET in einer Phase-Ib/IIa-Studie ein dosisabhängiger positiver Effekt

Glossar

DAT	Demenz vom Alzheimerstyp
APP	amyloid precursor protein
Aβ	Amyloid Beta
IVIg	intravenöse Immunglobuline
MCI	milde kognitive Beeinträchtigung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
nAbs-Aβ	natürlich vorkommende Autoantikörper gegen Amyloid Beta
sAPPβ	soluble peptide APPβ

auf die Reduktion der Aβ-Plaques im Gehirn nachgewiesen werden [42]. Zudem zeigte sich – soweit bei geringen Fallzahlen beurteilbar – eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus. Aufgrund dieser Daten hat sich die Firma Biogen entschieden, diesen Antikörper in zwei parallelen Phase-III-Studien zu testen. Welche Auswirkungen die erfolgreiche Reduktion der Aβ-Plaques auf die Tau-Aggregation hat, wurde bisher nicht untersucht.

Im Verlauf der letzten Jahre kamen mehrere große Studien mit monoklonalen Antikörpern hinzu. So wurde Bapineuzumab in zwei großen Phase-III-Studien über 18 Monate bei mehr als 2400 Patienten geprüft. Dabei zeigte sich kein Einfluss auf die Kognition [39]. Allerdings waren leichte Veränderungen der Biomarker in der Bildgebung und im Liquor zu erkennen.

Ein weiterer monoklonaler Antikörper namens Solanezumab, der gegen lösliches Aβ gerichtet ist, führte in zwei Phase-III-Studien ebenfalls nicht zu einer signifikanten Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit [17]. Allerdings ergab eine Subgruppenanalyse aus dieser Studie eine Verbesserung der Kognition bei Patienten mit leichter Demenz vom Alzheimerstyp. Daher wird aktuell eine Phase-III-Studie mit Solanezumab bei Patienten mit leichter Demenz durchgeführt (EXPEDITION3). Am 23.11.2016 wurde von Eli Lilly im Rahmen einer Pressemitteilung erklärt, dass in der Studie der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht wurde [31]. Eine Gemeinsamkeit dieser Studien ist, dass Amyloid-Biomarker kein Einschlusskriterium in die Studie darstellten. Aus Daten der Studien weiß man aber mittlerweile, dass bis zu 30 % der eingeschlossenen Patienten im Amyloid-PET einen negativen Befund und damit eine fehlende Alzheimer-Pathologie zeigten [40]. Zudem wurden in diese Studien Patienten mit leichter beziehungsweise leicht bis mittelgradiger Demenz eingeschlossen. Vermutlich besteht hier aber die Erkrankung schon so lange, dass ein Effekt der Substanzen nicht mehr zu sehen ist. Ähnliches gilt auch für viele andere Studien.

Daher wurden in der Folge klinische Studien vor allem bei Patienten mit prodromaler Erkrankung durchgeführt.

Eine der Substanzen, die bereits in einer Phase-III-Studie bei prodromaler AD eingesetzt wurde, ist Gantenerumab. Es handelt sich um einen Antikörper, der sowohl fibrilläres als auch oligomeres A β erkennt. Allerdings zeigte auch hier eine Phase-III-Studie bei Patienten mit prodromaler Erkrankung und der Bestimmung von Biomarkern im Liquor als Einschlusskriterium negative Ergebnisse [40].

Tau-Immunisierung

Tau stellt ebenfalls ein Zielprotein für Therapiestudien bei der DAT dar. Auch hier gibt es Bestrebungen der Immunisierung. Im Unterschied zum A β , das sich vor allem extrazellulär befindet, liegen Tau-Ablagerungen intrazellulär vor und sind daher für Antikörperstrategien schwerer zugänglich. Man geht aber davon aus, dass Tau sich über Zellen hinweg ausbreitet und hier besteht möglicherweise ein Wirkungsmechanismus der Antikörpertherapie.

Zudem gibt es Daten, die zeigen, dass Tau-Antikörper die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in Neuronen aufgenommen werden können [10]. Bezüglich der Immunisierung werden auch hier sowohl die aktive als auch die passive Immunisierung verfolgt. Allerdings befinden sich die meisten Studien noch in der Phase-I-Prüfung (Übersicht bei [44]). Aus Tierexperimenten gibt es Hinweise, dass die aktive Impfung gegen Tau und phosphoryliertes Tau mit der Induktion von Zelltod einerseits und einer überschießenden Immunreaktion andererseits assoziiert ist [47]. Eine erste Arbeit aus dem Jahr 2006 untersuchte die Wirksamkeit einer aktiven Impfung gegen das Gesamt-Tau-Protein. In den immunisierten Tieren konnte man entzündliche Veränderungen und Fibrillenbildung beobachten [37]. Die Verwendung von Antikörpern gegen phosphoryliertes Tau als Alternative führte ebenfalls zu neurologischen Defiziten bei den Tieren und einer ausgeprägten Entzündungsreaktion. In der Arbeit wurden drei unterschiedliche Phospho-Tau-Peptide verwendet [38]. Aufgrund dieser Arbeiten wurde im Weiteren die passive Immuntherapie untersucht. Dabei konnten sowohl Boutajangout als auch Chai und Kollegen zeigen, dass die passive Impfung in den untersuchten Tiermodellen sowohl die neurologischen Defizite besserte als auch die Tau-Pathologie reduzierte [6, 9]. Bedingung hierfür war allerdings der Beginn der Therapie vor Ausbruch der Tau-Pathologie. Hier sind weitere Arbeiten notwendig, um das ideale Peptid für Impfungen zu identifizieren.

Fazit für die Praxis

Die Demenz vom Alzheimerstyp ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Ursächlich sind Amyloidablagerungen und die Bildung von Neurofibrillen, die aus aggregiertem Tau bestehen. Essenziell ist eine zeitnahe differenzialdiagnostische Abklärung der Ätiologie einer Demenz. Hierzu zählen eine ausführliche neuropsychologische

Testung, die Bestimmung der Neurodegenerationsparameter im Liquor, eine zerebrale MRT-Bildgebung sowie eine Labordiagnostik. Bei der DAT besteht die leitliniengerechte Therapie in der Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren, welche für die leichte und die mittelschwere Demenz zugelassen sind. Für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Demenz besteht die Therapie in der Gabe von Memantin. Neben den medikamentösen Therapien gibt es auch nichtmedikamentöse Ansätze, wobei hierzu auf die aktuelle S3-Leitlinie Demenz verwiesen wird. Zudem sollten Patienten mit prodromaler Erkrankung an ein Zentrum überwiesen werden, um die Möglichkeit einer Studienteilnahme mit potenten neuen Medikamenten zu prüfen.

Interessenkonflikterklärung

JPB gibt an, Vortragshonorare von Pfizer und Teva, Reisekostenerstattungen von Baxter sowie Forschungsbeihilfe von Baxter und Talecris erhalten zu haben. JS gibt an, Honorare für Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von MSD, Novartis, Forward Pharma, Teva und Lilly, sowie für Stellungnahmen, Vorträge oder Artikel von Bayer und Lilly erhalten zu haben.

Novel therapy in Alzheimer's Disease

Alzheimer's dementia is the most common neurodegenerative disorder. Currently, the formation of A β oligomers and the deposition of tau neurofibrillary tangles are regarded as main culprits of the disease. All patients presenting with dementia symptoms require a thorough diagnostic work up. This includes neuropsychological testing, laboratory evaluation, lumbar puncture including determination of A β and Tau concentration as well as neuroimaging. Standard therapy consists of acetylcholinesterase inhibitors for mild to moderate disease. The NMDA-receptor antagonist memantine can be used for patients with moderate to severe disease. These drugs provide a symptomatic treatment. Novel disease modifying therapies include secretase inhibition, oligomerisation inhibitors and immunotherapies against both tau and A β .
Key Words: Alzheimer's Disease, novel immunotherapies, pathophysiology, diagnostic approach, drug therapy.

Literatur

1. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Arch Med Sci 2011;7:102–11.
2. Arzneimittelkommission. Blutungen unter der Gabe von Ginkgo-biloba-Extrakten – Cave Kombination mit Gerinnungshemmern! (Mitteilungen aus der UAW Datenbank). Dtsch Arztebl 2002;99:A-2214/B-1886/C1770.
3. Bach JP, Dodel R. Naturally occurring autoantibodies against beta-amyloid. Adv Exp Med Biol 2012;750:91–9.
4. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. Nat Med 2000;6:916–9.
5. Blaesser-Kiel G. Alzheimer-Therapie: Patienten profitieren auch im Spätstadium. Dtsch Arztebl 2009;106(34-35):A-1677.
6. Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, Sigurdsson EM. Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. J Neurochem 2011;118:658–67.
7. Britschgi M, Olin CE, Johns HT, Takeda-Uchimura Y, et al. Neuroprotective natural antibodies to assemblies of amyloidogenic peptides decrease with normal aging and advancing Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:12145–50.
8. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2007;3:186–91.
9. Chai X, Wu S, Murray TK, Kinley R, et al. Passive immunization with anti-Tau antibodies in two transgenic models: reduction of Tau pathology and delay of disease progression. J Biol Chem 2011;286:34457–67.

10. Congdon EE, Gu J, Sait HB, Sigurdsson EM. Antibody uptake into neurons occurs primarily via clathrin-dependent Fc-gamma receptor endocytosis and is a prerequisite for acute tau protein clearance. *J Biol Chem* 2013;288:35452–65.
11. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015;72:1324–33.
12. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, et al. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8850–5.
13. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, et al. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002;295:2264–7.
14. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Demenzen, 2016.
15. Dodel R, Neff F, Noelker C, Pul R, et al. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs* 2010;70:513–28.
16. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472–4.
17. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311–21.
18. Du Y, Dodel R, Hampel H, Buerger K, et al. Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer disease. *Neurology* 2001;57:801–5.
19. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005;64:1553–62.
20. Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of presenilin/gamma-secretase. *J Alzheimers Dis* 2011;25:3–28.
21. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, et al. How common are the „common“ neurologic disorders? *Neurology* 2007;68:326–37.
22. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372:216–23.
23. Howard R, McShane R, Lindsay J, Ritchie C, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893–903.
24. Loeffler DA. Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease: what now? *J Neuroinflammation* 2013;10:70.
25. Mandelkow E, von Bergen M, Biernat J, Mandelkow EM. Structural principles of tau and the paired helical filaments of Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2007;17:83–90.
26. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006247.
27. Marciani DJ. A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress – The critical need for new development strategies. *J Neurochem* 2016;137:687–700.
28. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):Cd003154.
29. Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond? *Biochem Pharmacol* 2013;85:289–305.
30. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
31. Pressemitteilung der Lilly Deutschland GmbH vom 23.11.2016. Alzheimer-Krankheit: Lilly legt erste Ergebnisse aus Phase-3-Studie zu Solanezumab vor. <https://www.lilly-pharma.de/de/presse/pressemitteilungen/news/expedition3.aspx> (Letzter Zugriff am 02.01.2017).
32. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63–75. e62.
33. Qiu C, de Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380–5.
34. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329–44.
35. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1728–36.
36. Riepe MW, Sieber C, Frölich L, Haupt M. Alzheimer-Behandlung: Therapiekontrolle mit Struktur. *Dtsch Arztebl* 2008;105(41):A-2155/B-1851/C-1804.
37. Rosenmann H, Grigoriadis N, Karussis D, Boimel M, et al. Tauopathy-like abnormalities and neurologic deficits in mice immunized with neuronal tau protein. *Arch Neurol* 2006;63:1459–67.
38. Rozenstein-Tsalkovich L, Grigoriadis N, Lourbopoulos A, Nousiopolou E, et al. Repeated immunization of mice with phosphorylated-tau peptides causes neuroinflammation. *Exp Neurol* 2013;248:451–6.
39. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322–33.
40. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505–17.
41. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400(6740):173–7.
42. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50–6.
43. Sheridan C. Pivotal trials for beta-secretase inhibitors in Alzheimer's. *Nat Biotechnol* 2015;33:115–6.
44. Sigurdsson EM. Tau Immunotherapy. *Neurodegener Dis* 2016;16:34–8.
45. Toyn J. What lessons can be learned from failed Alzheimer's disease trials? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:267–9.
46. Weksler ME, Relkin N, Turkenich R, LaRusse S, et al. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 2002;37:943–8.
47. Wisniewski T, Goni F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. *Neuron* 2015;85:1162–76.
48. Wisniewski T, Sigurdsson EM. Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's diseases. *FEBS J* 2007;274:3784–98.
49. Wolfgruber S, Jessen F, Wiese B, Stein J, et al. The CERAD neuropsychological assessment battery total score detects and predicts Alzheimer disease dementia with high diagnostic accuracy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:1017–28.

Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Bach ist Oberarzt in der Neurologischen Universitätsklinik an der RWTH Aachen. Seine klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte sind Demenzen und Bewegungsstörungen. Ein besonderer Fokus seiner wissenschaftlichen Arbeiten liegt auf Immunisierungstherapien bei neurodegenerativen Erkrankungen.

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz ist Direktor der Neurologischen Universitätsklinik an der RWTH Aachen. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind Demenzen und Bewegungsstörungen. Er ist Co-Autor der S3-Leitlinien „Demenzen“ und „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“. Ferner ist er Editor-in-Chief des Journal of Neurochemistry.



Therapie der Neuroborreliose

Rick Dersch und Sebastian Rauer, Freiburg

Die Neuroborreliose ist eine durch Zecken übertragene Infektionskrankheit, verursacht durch das Spirochätenbakterium *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Die klinische Symptomatik wird in Früh- und Spätmanifestationen eingeteilt. Frühmanifestationen sind deutlich häufiger (etwa 98 %) als Spätmanifestationen. Eine serologische Diagnostik sollte nur bei typischer Klinik einer Neuroborreliose erfolgen. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer Neuroborreliose ist eine Liquoruntersuchung unumgänglich. Bei der Therapie der Neuroborreliose sind Beta-Lactam-Antibiotika und Doxycyclin nach einer systematischen Übersichtsarbeit gleichwertig hinsichtlich Wirksamkeit auf neurologische Symptome sowie hinsichtlich Nebenwirkungen. Nach vorhandener Evidenz sollte die Therapiedauer 14 bis 21 Tage betragen. Es finden sich keine Studien, die ausgedehnte mehrmonatige antibiotische Therapien mit Therapiedauern von 10 bis 14 Tagen zur Behandlung der Neuroborreliose vergleichen. Jedoch gibt es für mehrmonatige antibiotische Therapien Berichte über gravierende Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen. Eine randomisierte Studie zu multiplen Manifestationen der Lyme-Borreliose (neben hauptsächlich Neuroborreliose auch Lyme-Arthritis, kutane Manifestationen und Lyme-Karditis) zeigte keinen Vorteil einer mehrmonatigen Therapie gegenüber einer dreiwöchigen Behandlung mit Ceftriaxon. Die Prognose der Neuroborreliose nach antibiotischer Behandlung ist gut. Sollten Restsymptome nach Therapie zurückbleiben, sind diese in der Regel milde. Schwere Defektheilungen sind bei eingetretenen parenchymatösen Schäden möglich, aber selten. Einschränkungen der Lebensqualität, Fatigue, Depression und kognitive Einschränkungen treten bei Patienten nach einer behandelten Neuroborreliose nicht häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung.

Arzneimitteltherapie 35:12–8.

Einleitung

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste Zoonose in Deutschland. Eine neurologische Manifestation kommt bei etwa 3 bis 15 % aller Patienten mit Borreliose vor [7, 15].

Die Borreliose wird durch Zeckenstiche übertragen, in Mitteleuropa durch Zecken der Art des *Gemeinen Holzbocks* (*Ixodes ricinus*). Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeckenstich an Borreliose zu erkranken, ist sehr gering und liegt in Hochrisikogebieten geschätzt bei etwa 3 bis 5 % [39]. Die Borreliose wird durch Spirochäten des Komplexes *Borrelia burgdorferi sensu lato* verursacht. Es existieren verschiedene Spezies mit unterschiedlicher geographischer Verteilung [28]. In Europa sind die häufigsten Spezies *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* sowie *B. afzelii* (v. a. dermatologische Manifestationen), seltener *B. spielmanii* und *B. bavariensis* sp. [28]. In den USA kommt nahezu ausschließlich *B. burgdorferi sensu stricto* vor [28].

Die Inzidenz der Lyme-Borreliose (über alle Manifestationen hinweg) liegt nach Untersuchungen des Robert Koch-Institutes in Bayern bei rund 49/100 000, in einer älteren Erhebung in sechs östlichen Bundesländern zwischen 20 und 35/100 000 [38, 40]. Die Neuroborreliose ist mit einer Inzidenz von etwa 0,8/100 000 deutlich seltener [38].

Die vorliegende Übersicht stellt den derzeitigen Wissensstand zur Klinik, Diagnostik und Therapie der Neuroborreliose anhand systematischer Übersichtsarbeiten zusammen.

Klinik

Die klinischen Manifestationen der Neuroborreliose werden in *frühe* (ca. 98 % der Neuroborreliosefälle) und *späte* Manifestationen (ca. 2 %) eingeteilt.

Frühmanifestationen der Neuroborreliose sind das Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom (Meningoradikuloneuritis) und Meningitiden. Das Bannwarth-Syndrom macht rund 80 % der Manifestationen einer Neuroborreliose im Erwachsenenalter aus und ist nach dem Erythema migrans die häufigste Manifestation der Lyme-Borreliose im Erwachsenenalter [34]. Die Symptome der Radikulitis entwickeln sich ca. 4 bis 6 Wochen nach dem Zeckenstich beziehungsweise nach dem Erythema migrans. Dabei treten

Dr. med. Rick Dersch, Prof. Dr. med. Sebastian Rauer,
Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Neurologie und
Neurophysiologie, Breisacher Str. 64, E-Mail: rick.dersch@uniklinik-
freiburg.de

Tab. 1. Falldefinitionen der Neuroborreliose [37]

Mögliche Neuroborreliose (Verdachtsfall, bedarf weiterer Abklärung)	Wahrscheinliche Neuroborreliose	Gesicherte Neuroborreliose
Typische neurologische Symptome + Antikörper gegen <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. im Serum	wie mögliche Neuroborreliose	wie wahrscheinliche Neuroborreliose + borrelienspezifische Antikörperproduktion im Liquor (positiver ASI für IgG und/oder IgM) oder
Liquorbefund nicht vorliegend/nicht durchgeführt	+ entzündliches Liquorsyndrom (Pleozytose, Blut-Liquor-Schrankenstörung, intrathekale Immunglobulinsynthese)	positiver Nachweis in Kultur oder PCR aus dem Liquor
Abgrenzung anderer Ursachen	Abgrenzung anderer Ursachen	Abgrenzung anderer Ursachen

ASI: Antikörper-Spezifitäts-Index; Ig: Immunglobulin; PCR: Polymerase-Kettenreaktion

zuerst segmentale Schmerzen auf, die nachts verstärkt sind und deren Lokalisation wechseln kann. Bei etwa 70 % der Patienten sind die radikulären Schmerzen in dem Dermatome lokalisiert, in dem vorher der Zeckenstich oder das Erythema migrans beobachtet wurde [34]. Die Schmerzen haben einen neuropathischen Charakter, werden oft als brennend, bohrend, beißend oder reißend beschrieben und sprechen oft nur unzulänglich auf herkömmliche Analgetika an. Hirnnervenpareesen kommen bei rund 60 % der Patienten mit einem Bannwarth-Syndrom vor. In 90 % der Fälle mit Hirnnervenbeteiligung ist dabei der Nervus facialis betroffen, in 60 % der Fälle beidseitig [34]. Im Verlauf können sich neurologische Ausfälle wie Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln. Eine Facialisparese kann das einzige Symptom einer Neuroborreliose sein, eine Abgrenzung zur idiopathischen Facialisparese ist klinisch schwierig. Eine Liquordiagnostik ermöglicht die Unterscheidung.

Im Kindesalter ist eine Meningitis die häufigste Manifestation einer Neuroborreliose (ca. 80 %). Im Erwachsenenalter ist eine Meningitis aufgrund einer Neuroborreliose eher selten (ca. 9 %) [34]. Symptome einer Meningitis sind starke Kopfschmerzen, Nackensteife, Übelkeit sowie Photophobie. Im Kindesalter ist neben der Meningitis die isolierte Facialisparese das häufigste Symptom einer Neuroborreliose. Eine späte Manifestation der Neuroborreliose ist eine Encephalomyelitis, klinisch macht sich diese mit einer spastischen Gangstörung sowie mit Miktionsstörungen bemerkbar [17, 34].

Eine Manifestation mit unklarer Inkubationsdauer ist die sehr seltene borrelienassoziierte zerebrale Vaskulitis. Dabei kann es zu zerebralen Ischämien kommen. Je nach betroffenem Stromgebiet können schwere Behinderungen oder tödliche Verläufe auftreten.

Eine Polyneuropathie im Rahmen einer Neuroborreliose wurde in Europa bislang ausschließlich im Rahmen der Acrodermatitis chronica atrophicans beschrieben [27].

Diagnostik

Zur Diagnose der Neuroborreliose gibt es für Europa eine international konsentrierte Falldefinition [26, 37]. In Abhängigkeit der vorliegenden klinischen und diagnostischen Befunde wird die Sicherheit der Diagnose einer Neuroborreliose unterschiedlich abgestuft definiert (Tab. 1). Grundlage ist zunächst eine typische Klinik (s. o.), die zum Verdacht auf eine Neuroborreliose führt. Die Sicherung der Diagnose nach klinischem Verdacht erfolgt mittels einer Borrelienserologie sowie einer Liquoruntersuchung.

- Eine *mögliche* Neuroborreliose liegt vor, wenn ein Patient eine für eine Neuroborreliose typische Klinik zeigt und eine positive Borrelienserologie vorliegt, eine Liquoranalyse jedoch fehlt.
- Für die *wahrscheinliche* Neuroborreliose wird neben der typischen Klinik und einer positiven Borrelienserologie ein entzündliches Liquorsyndrom gefordert.
- Für die *gesicherte* Neuroborreliose muss neben den Kriterien der *wahrscheinlichen* Neuroborreliose zusätzlich eine intrathekale borrelienspezifische Antikörpersynthese oder ein Erregernachweis im Liquor mittels Kultur oder PCR vorliegen [37].

Besteht aufgrund der verfügbaren klinischen und diagnostischen Befunde eine *mögliche* Neuroborreliose, so soll zur weiteren Abklärung eine Liquoruntersuchung erfolgen. Je nach klinischer Symptomatik sollten jedoch weitere Differentialdiagnosen beachtet werden.

Da die Seroprävalenz von Antikörpern gegen Borrelien in der Allgemeinbevölkerung hoch ist, hat eine alleinige positive Borrelienserologie nur einen geringen positiven prädiktiven Wert [41]. Bei immunkompetenten Patienten mit Symptomen über einen Zeitraum von mehr als zwei Monaten schließt jedoch eine negative Borrelienserologie eine Neuroborreliose praktisch aus [9]. Eine durchgemachte Borreliose hinterlässt trotz persistierender Antikörpertiter keine dauerhafte Immunität. Eine Reinfektion ist daher möglich [29].

Im Liquor findet sich eine lymphozytäre Pleozytose sowie eine Schrankenstörung mit Erhöhung des Gesamteiweißes. Bei Frühmanifestationen ist eine intrathekale Immunglobulin(Ig)M-Synthese (und auch eine geringe IgG-Synthese) typisch, bei Spätmanifestationen findet sich häufiger eine deutlich ausgeprägte intrathekale IgG- und IgA-Synthese [6, 16].

Für die Falldefinition der *gesicherten Neuroborreliose* ist der Nachweis einer borrelienspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese gefordert [26]. Diese intrathekale borrelienspezifische Antikörpersynthese kann nach erfolgreicher Therapie viele Jahre persistieren und ist kein Anhalt für eine bestehende Infektion beziehungsweise für eine Behandlungsbedürftigkeit [8, 11, 19].

Ein weiterer Marker zur Diagnostik und Einschätzung der Behandlungsbedürftigkeit einer Neuroborreliose ist das Chemokin CXCL13. CXCL13 wird von antigen-präsentierenden Zellen produziert und vermittelt die Chemotaxis von Lymphozyten in das Liquorkompartiment [24]. CXCL13 ist bislang kein Teil der Falldefinition der Neuroborreliose; in Ausnahmefällen (Frage nach Krankheitsaktivität bei persistierenden Beschwerden oder zur Abgrenzung der Diagnose bei untypischen Beschwerdekongstellationen) kann eine Bestimmung des Chemokins aber weiterhelfen. Ein kultureller Nachweis von Borrelien (mittels modifiziertem Kelly-Medium) aus dem Liquor beweist die Diagnose einer Neuroborreliose; auch eine positive PCR auf Borrelien-DNA aus dem Liquor stützt die Diagnose [37]. Bei kurzer Krankheitsdauer liegt die Sensitivität der PCR im Liquor bei etwa 50 %, fällt mit längerer Krankheitsdauer aber rasch ab [37]. Bei insgesamt geringer Sensitivität (durchschnittlich 10–30 %) ist sowohl die Kultur als auch die PCR in der klinischen Routinediagnostik jedoch oft wenig hilfreich [41].

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) eignet sich nicht zur Diagnosestellung einer Neuroborreliose, da bezüglich der Spezifität Bedenken bestehen und keine methodisch hochwertigen Studien existieren [37].

Therapie der Neuroborreliose

Borrelien sind natürlich sensibel gegenüber zahlreichen Antibiotika [14]. Liegt eine *wahrscheinliche* oder *gesicherte* Neuroborreliose vor, so besteht die Indikation zu einer antibiotischen Behandlung. Liegt eine *mögliche* Neuroborreliose vor und ist eine weitere Sicherung der Diagnose über eine Liquoruntersuchung nicht möglich, so kann eine probatorische antibiotische Behandlung erwogen werden.

Zur Therapie der Neuroborreliose werden Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G und Doxycyclin empfohlen.

Tab. 2. Übersicht Antibiotikatherapie, mod. nach [37]

Präparat	Dosierung	Dauer (Tage)
Frühmanifestationen (Radikuloneuritis, Meningitis, isolierte Hirnnervenparese)		
Doxycyclin	2 – 3 × 100 mg/Tag oral	14
Ceftriaxon	1 × 2g/Tag i. v.	14
Cefotaxim	3 × 2g/Tag i. v.	14
Penicillin G	4 × 5 Mio. I. E./Tag i. v.	14
Spätmanifestationen (Encephalomyelitis)		
Ceftriaxon	1 × 2g/Tag i. v.	14–21
Cefotaxim	3 × 2g/Tag i. v.	14–21
Penicillin G	4 × 5 Mio. I. E./Tag i. v.	14–21
Doxycyclin	2 – 3 × 100 mg/Tag oral	14–21

Die genannten Substanzen können alternativ eingesetzt werden; die optimale Therapiedauer ist ungeklärt. Doxycyclin darf in der Schwangerschaft nicht gegeben werden.

I. E.: internationale Einheiten; i. v.: intravenös

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie der Neuroborreliose empfehlen bei Frühmanifestationen eine antibiotische Therapie für 14 Tage. Bei Spätmanifestationen wird eine Therapiedauer von 14 bis 21 Tagen empfohlen (Dosierungen sind in **Tabelle 2** angegeben) [37].

Zur pharmakologischen Therapie der Neuroborreliose finden sich acht randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [3]. Studiencharakteristika dieser Studien sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Die Studienkollektive sind heterogen; die in den jeweiligen RCTs eingeschlossenen Patienten entsprechen verschiedenen Falldefinitionen der Neuroborreliose. Fünf Studien verwenden die Falldefinition *mögliche* Neuroborreliose (ohne auffälligen Liquorbefund), eine Studie die Falldefinition der *wahrscheinlichen* Neuroborreliose (mit auffälligem Liquorbefund), eine Studie verwendet sowohl die Falldefinition der *möglichen* als auch der *gesicherten* Neuroborreliose (mit auffälligem Liquorbefund sowie intrathekaler borrelienspezifischer Antikörpersynthese). An klinischen Manifestationen zeigten sich bei den eingeschlossenen Patienten mit Neuroborreliose vor allem Frühmanifestationen wie schmerzhafte Polyradikulitiden, Meningitiden und Hirnnervenparesen. Spätmanifestationen wie Encephalomyelitiden sind seltener vertreten.

Antibiotika-Monotherapie

Ob eine alleinige orale Therapie mit Doxycyclin einer intravenösen Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika unterlegen ist, war lange umstritten.

Für den Vergleich zwischen Doxycyclin und Beta-Lactam-Antibiotika zeigt sich in einer Metaanalyse von drei RCTs mit insgesamt 229 Patienten kein statistisch signifikanter

Tab. 3. Studiencharakteristika der verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie der Neuroborreliose

Studie	Teilnehmer	Falldefinition	Intervention		Therapiedauer
			Arm 1	Arm 2	
Ljøstad et al. 2008 [25]	102	gesichert (n = 71) möglich (n = 31)	Ceftriaxon 2 g (n = 48)	Doxycyclin 200 mg (n = 54)	14 Tage
Oksi et al. 1998 [31]	60	möglich	Cefixim 200 mg + Probenecid 500 mg (n = 30)	Amoxicillin 500 mg + Probenecid 500 mg (n = 30)	100 Tage
Karlsson et al. 1994 [20]	54	wahrscheinlich	Penicillin G 12 g/Tag (n = 23)	Doxycyclin 200 mg/Tag (n = 31)	14 Tage
Pfister et al. 1991 [36]	33	wahrscheinlich	Ceftriaxon 2 g/Tag (n = 17)	Cefotaxim 8 g/Tag (n = 16)	10 Tage
Hassler et al. 1990 [10]	135	möglich	Penicillin G 20 Mio I.E./Tag (n = 44)	Cefotaxim 6 g/Tag (n = 49)	10 Tage
Kohlhepp et al. 1989 [21]	75	möglich	Penicillin G 20 Mio I.E./Tag (n = 36)	Doxycyclin 100 mg/Tag (200 mg am 1. Tag) (n = 39)	10 Tage
Pfister et al. 1989 [35]	21	möglich	Cefotaxim 6g/Tag (n = 11)	Penicillin G 20 Mio I.E. /Tag (n = 10)	10 Tage
Pfister et al. 1988 [33]	21	möglich	Penicillin G/Doxycyclin + Methylprednisolon 60 mg/Tag (n = 11)	Penicillin G/Doxycyclin + Placebo (n = 10)	7 Tage

I.E.: internationale Einheiten

Unterschied für den Endpunkt neurologische Residuen nach Therapie (relatives Risiko [RR] 1,27; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,98–1,63; Evidenzklasse Ia). In einer RCT wurde Doxycyclin mit Ceftriaxon, in zwei weiteren RCTs mit Penicillin G verglichen.

Auch hinsichtlich Nebenwirkungen einer Therapie im Vergleich zwischen Doxycyclin und Beta-Lactam-Antibiotika zeigt sich in einer Metaanalyse dieser drei RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,82; 95%-KI 0,54–1,25; Evidenzklasse Ia).

Für den Vergleich von Cefotaxim und Penicillin G findet sich in zwei RCTs mit insgesamt 114 Patienten für den Endpunkt neurologische Symptome nach Therapie in einer Metaanalyse eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cefotaxim (RR 1,81; 95%-KI 1,10–2,97; Evidenzklasse Ia). Die Therapie mit Cefotaxim zeigt jedoch mehr Nebenwirkungen als die Therapie mit Penicillin G (RR 0,54; 95%-KI 0,35–0,83; Evidenzklasse Ia). An Nebenwirkungen werden hauptsächlich Diarrhö und Symptome ähnlich einer Herxheimer-Reaktion berichtet. Diese berichteten Nebenwirkungen sind vorwiegend leichter Natur.

Vergleichende Studien zur Wirkung unterschiedlicher Therapiedauern liegen für Patienten mit Neuroborreliose nicht vor. In einer verblindeten randomisierten kontrollierten Studie aus Finnland mit 152 Patienten mit disseminierter Lyme-Borreliose (verschiedene Manifestationen, neben überwiegend Patienten mit Neuroborreliose auch Patienten mit Lyme-Arthritis, Acrodermatitis atrophicans und Lyme-Karditis) wurde nach einer initialen Therapie von Ceftriaxon für 21 Tage für alle Studienteilnehmer eine anschließende Therapie mit Amoxicillin über 100 Tage mit

einer Placebothherapie verglichen [30]. Hierbei zeigte die anschließende antibiotische Therapie mit Amoxicillin gegenüber der Placebothherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des klinischen Behandlungserfolges (gemessen anhand einer visuellen Analogskala durch die Patienten und durch die Untersucher, Evidenzklasse Ib). Demgegenüber werden bei ausgedehnten antibiotischen Therapien erhöhte Raten an Nebenwirkungen beobachtet, sogar Todesfälle wurden dokumentiert [13, 32]. Auch in der genannten Studie zeigten Patienten in der Gruppe mit einer Amoxicillintherapie über 100 Tage signifikant mehr Nebenwirkungen (v.a. gastrointestinale Beschwerden) als in der Placebogruppe.

Des Weiteren besteht bei mehrmonatigen antibiotischen Therapiezyklen das Risiko der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen bei anderen bakteriellen Krankheitserregern.

Empfehlungen zur antibiotischen Therapie über 21 Tage hinaus entbehren einer evidenzbasierten Grundlage und sollten aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht durchgeführt werden.

Antibiotika-Kombinationstherapien

Zur Wirksamkeit von Kombinationstherapien mehrerer Antibiotika liegen lediglich zwei ältere retrospektive Kohortenstudien vor. In diesen Studien zeigt sich eine Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotika einer Monotherapie hinsichtlich neurologischer Restsymptome nicht überlegen (Evidenzklasse III). Über Daten zur Verträglich-

keit fanden sich in diesen Studien keine Aussagen. Bei einer antibiotischen Kombinationstherapie ist aber eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Monotherapie anzunehmen. Letztlich gibt es keinen Anhaltspunkt für eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer antibiotischen Monotherapie.

Eine Antibiotika-Kombinationstherapie wird aufgrund der eingeschränkten Studienlage nicht empfohlen [37].

Therapie der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis

Bezüglich der Therapie der borrelieninduzierten zerebralen Vaskulitis liegen keine kontrollierten Studien vor. In einer Fallserie mit elf Patienten mit borrelieninduzierter zerebraler Vaskulitis wurde zusätzlich zur antibiotischen Therapie über Therapieversuche mit Glucocorticoiden und Thrombozytenaggregationshemmern berichtet, analog zur Behandlung zerebraler Vaskulitiden anderer Genese [1]. Die Studie lässt als Fallserie jedoch keine Rückschlüsse über Vorteile einer solchen Kombinationstherapie gegenüber einer antibiotischen Monotherapie zu.

In Anbetracht der möglichen schweren Komplikationen und erhöhter Mortalität einer borrelienassozierten Vaskulitis sollte eine Therapie mit Glucocorticoiden und Thrombozytenaggregationshemmern aber in Analogie zur Behandlung anderer zerebraler Vaskulitiden durchgeführt werden (Evidenzklasse IV).

Placebo-kontrollierte Studien fehlen

Letztlich existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich einer antibiotischen Therapie gegenüber einem Placebo bei Neuroborreliose.

Da eine antibiotische Therapie die Symptomrückbildung beschleunigt und der Entwicklung von seltenen, aber gravierenden Spätmanifestationen entgegenwirkt, bestehen an der Indikation für eine antibiotische Behandlung der Neuroborreliose keine Zweifel [2, 9, 17].

Bei einer Infektionserkrankung mit gesicherter Wirksamkeit einer antibiotischen Behandlung verbieten sich placebo-kontrollierte Studien mit betroffenen Patienten. Es existieren jedoch drei ältere retrospektive Kohortenstudien mit Daten zur antibiotischen Behandlung der Neuroborreliose im Vergleich zu einer historischen Kohorte ohne antibiotische Behandlung.

Eine dieser Kohortenstudien legt eine Überlegenheit einer antibiotischen Therapie gegenüber einer lediglich symptomatischen Therapie nahe, letztlich zeigt sich jedoch in diesen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied

hinsichtlich neurologischer Residuen [12, 22, 23] (Evidenzklasse III).

Da diese Studien schwerwiegende methodische Mängel und nur eine geringe Fallzahl aufwiesen (insgesamt 53 Patienten), ist ihre Aussagekraft sehr begrenzt. Es lässt sich jedoch aufgrund dieser Daten auf eine relevante Spontanheilungsrate der Neuroborreliose auch ohne antibiotische Therapie schließen.

Weitere Therapieansätze

Für die Wirksamkeit von Chinolonen und Makroliden findet sich bei der Neuroborreliose keine Evidenz in klinischen Studien. Ebenfalls findet sich keine Evidenz für die Wirksamkeit von *Adjuvantien* wie Hydroxychloroquin bei der Therapie der Neuroborreliose [3].

Offene Fragen zur Therapie der Neuroborreliose

Unklar bleibt, ob bei der Behandlung der Neuroborreliose höhere Dosierungen für Doxycyclin bis 400 mg/Tag womöglich einen Vorteil gegenüber niedrigeren Dosierungen bieten. In den vorhandenen RCTs wurden Dosierungen von 100 bis 200 mg Doxycyclin/Tag verwendet.

Die Mehrzahl der Patienten in den vorhandenen RCTs zeigte Frühmanifestationen einer Neuroborreliose. Fehlende Angaben in den Primärstudien lassen eine Subgruppenanalyse für Patienten mit Spätmanifestationen einer Neuroborreliose nicht zu. Daher bleibt es letztlich unklar, ob bei Patienten mit Spätmanifestationen wie Encephalomyelitiden eine Therapie mit Doxycyclin ausreicht oder ob eine Therapie mit intravenösen Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Ceftriaxon) bessere Ergebnisse erbringen würde.

Verlauf der Neuroborreliose

Die Prognose der Neuroborreliose ist in der Regel günstig. Wenn residuelle Symptome nach Therapie auftreten, sind diese überwiegend leicht ausgeprägt [5].

Im Langzeitverlauf nach erfolgter antibiotischer Therapie zeigen sich in Fall-Kontroll-Studien keine Unterschiede zwischen Patienten mit *gesicherter* Neuroborreliose und anderen Manifestationen der Borreliose im Vergleich zu gesunden Probanden hinsichtlich Fatigue, Lebensqualität, Depression und Kognition [4, 18]. Bei Patienten mit behandelter Neuroborreliose sind Fatigue, Depression und eingeschränkte Lebensqualität damit nicht häufiger als in der Normalbevölkerung.

Bei initial schwer ausgeprägter Klinik können jedoch häufig beeinträchtigende Restsymptome nach Therapie zurückbleiben, insbesondere wenn parenchymatöse Schäden eingetreten sind (z. B. bei Spätmanifestationen mit Encephalomyelitis oder borrelieninduzierter zerebraler Vaskulitis) [1, 17].

Bei diesen Patienten mit Restsymptomen nach antibiotischer Behandlung fehlen entzündliche Veränderungen im

Liquor. Solche residuellen Symptome sind nicht als persistierende Infektion oder „Therapieversager“ anzusehen. Sie sind als Ausdruck einer zurückbleibenden parenchymatösen Schädigung im Sinne einer Defektheilung zu verstehen.

Diese residuellen Symptome bedürfen keiner weiteren Antibiotikatherapie, sondern einer entsprechenden symptomatischen Therapie.

Bei Patienten mit spezifischer Diagnosestellung mit passendem Liquorbefund (*wahrscheinliche* oder *gesicherte* Neuroborreliose) zeigen sich deutlich weniger Restsymptome nach antibiotischer Therapie als bei Patienten ohne passenden Liquorbefund [5].

Dieser Unterschied bezüglich der Restsymptome nach antibiotischer Therapie in Abhängigkeit von der verwendeten Falldefinition könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Studien mit unspezifischen Einschlusskriterien ohne Bestätigung durch eine Liquoruntersuchung *falsch-positive* Patienten eingeschlossen wurden, die letztlich nicht an einer Neuroborreliose litten. Diese Patienten haben möglicherweise eine andere, nicht-antibiotikaresponsive Erkrankung und zeigen folglich keine Besserung unter antibiotischer Behandlung.

Interessenkonflikterklärung

R. Dersch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Rauer ist Mitinhaber der Firma ravo-Diagnostika GmbH, Freiburg. Diese Firma entwickelt, produziert und vertreibt Testkits zur Bestimmung von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*. S. Rauer hat Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: Baxter, Bayer Vital GmbH, Biogen Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, RG, Sanofi-Aventis und Teva.

Therapy of Lyme neuroborreliosis

Lyme neuroborreliosis is a tick-borne disease caused by the spirochete bacterium *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Early clinical manifestations are much more frequent than late manifestations. Serological testing for antibodies against *Borrelia burgdorferi* should only be performed if patients show typical clinical symptoms. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis is inevitable for the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Doxycycline and beta-lactam antibiotics show similar effects regarding neurological symptoms and adverse events. According to the available evidence, length of antibiotic treatment should be 14–21 days. No studies are available for the comparison of extended treatments over several months against treatments over 10–14 days. However, severe adverse events and even fatalities are reported for extended antibiotic treatments over several months. A randomised controlled trial assessing different lengths of treatment in patients with several manifestations of Lyme disease found no benefit of extended antibiotic treatments over several months compared to a therapy with ceftriaxone over three weeks. Prognosis after antibiotic treatment is usually favourable. Residual symptoms rarely persist and are usually mild. Severe residual symptoms are scarce, but may occur when patients suffer from parenchymal damage. Impairments in quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment are not more common in patients with treated Lyme neuroborreliosis compared with healthy controls.

Key words: Lyme neuroborreliosis, Lyme disease, doxycycline, beta-lactam antibiotics, ceftriaxone, cefixime



Dr. med. Rick Dersch ist Assistenzarzt in der Abteilung für Neurologie und Neurophysiologie der Uniklinik Freiburg. Er studierte an der Universität Freiburg Humanmedizin und war 2014/2015 wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Cochrane Deutschland. Klinische Schwerpunkte sind neurologische Notfall- und Intensivmedizin, Neuroinfektiologie, Neuroimmunologie (Multiple Sklerose) und Liquordiagnostik.



Prof. Dr. med. Sebastian Rauer ist leitender Oberarzt der Neurologischen und Neurophysiologischen Universitätsklinik Freiburg. Seine Schwerpunkte sind Neuroimmunologie (paraneoplastische neurologische Erkrankungen, Multiple Sklerose), Neuroinfektiologie

(Lyme-Borreliose, Neuroborreliose, Frühsommermeningoencephalitis) sowie Zulassungsstudien im Bereich der Multiplen Sklerose.

Er war unter anderem federführender Autor der DGN/AWMF-S1-Leitlinie „Neuroborreliose“.

Literatur

1. Back T, Grünig S, Winter Y, Bodechtel U, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol* 2013; 260:1569–75.
2. Bensch J, Olcén P, Hagberg L. Destructive chronic borrelia meningoencephalitis in a child untreated for 15 years. *Scand J Infect Dis* 1987;19:697–700.
3. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute lyme neuroborreliosis – a systematic review. *European J Neurol* 2015; 22:1249–59.
4. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, et al. Quality of Life, fatigue, depression and cognitive impairment in lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2015;262:2572–77.
5. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol* 2016;263:17–24.
6. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2012;259:630–6.
7. Halperin JJ. Lyme Disease: a multisystem infection that affects the nervous system. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:1338–50.
8. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43:169–75.
9. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of lyme neuroborreliosis in Denmark 1985–1990. A prospective study of 187 patients with borrelia burgdorferi specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399–423.

10. Hassler D, Zöller L, Haude M, Hufnagel HD, et al. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of lyme disease – prospective, randomized therapeutic study. *Infection* 1990;18:16–20.
11. Hilton E, Tramontano A, DeVoti J, Sood SK. Temporal study of immunoglobulin m seroreactivity to borrelia burgdorferi in patients treated for lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:774–6.
12. Hirsch E, Sella F, Christmann D, Steinmetz G, et al. [Meningoradiculitis after a tick bite. Study of 31 cases]. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:182–8.
13. Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R. Death due to community-associated clostridium difficile in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010;51:369–70.
14. Hunfeld K-P, Rödel R, Wichelhaus TA. In vitro activity of eight oral cephalosporins against borrelia burgdorferi. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:313–8.
15. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697–703.
16. Kaiser R. Variable CSF findings in early and late lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *J Neurol* 1994;242:26–36.
17. Kaiser R. Verlauf der akuten und chronischen Neuroborreliose nach Behandlung mit Ceftriaxon. *Nervenarzt* 2004;75:553–7.
18. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, et al. Evaluation of study patients with lyme disease, 10–20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453–60.
19. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, et al. Persistence of immunoglobulin m or immunoglobulin g antibody responses to borrelia burgdorferi 10–20 years after active lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001;33:780–5.
20. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44:1203–7.
21. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989;236: 464–69.
22. Kristoferitsch W, Baumhackl U, Sluga E, Stanek G, Zeiler K. High-dose penicillin therapy in meningopolyneuritis garin-bujadoux-bannwarth. Clinical and cerebrospinal fluid data. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987;263:357–64.
23. Krüger H, Kohlhepp W, König S. Follow-up of antibiologically treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1990;82:59–67.
24. Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, et al. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to cns immune cell recruitment. *Brain* 2006;129:200–11.
25. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for european lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:690–5.
26. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8–16,e1–4.
27. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and lyme disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1213–5.
28. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557–65.
29. Nadelman RB, Hanincová K, Mukherjee P, Liveris D, et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent lyme disease. *N Engl J Med* 2012;367:1883–90.
30. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:571–81.
31. Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:715–9.
32. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107–9.
33. Pfister HW, Einhäupl KM, Franz P, Garner C. Corticosteroids for radicular pain in bannwarth's syndrome a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:485–7.
34. Pfister HW, Einhäupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V. Bannwarth's syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod-borne borreliosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987;263:343–7.
35. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989;46:1190–4.
36. Pfister, HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, et al. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991;163:311–8.
37. Rauer, S. S1-Leitlinie Neuroborreliose. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012.
38. Robert Koch-Institut. Meldepflicht für Lyme-Borreliose in Bayern – eine erste Bilanz. *Epidemiologisches Bulletin* 2015;8.
39. von Wissmann B, Hautmann W, Sing A, Hizo-Teufel C, Fingerle V. Assessing the risk of human granulocytic anaplasmosis and lyme borreliosis after a tick bite in Bavaria, Germany. *Int J Med Microbiol* 2015;305:736–41.
40. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009–2012. *Ticks Tick Borne Dis* 2014;5:219–24.
41. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49:13–21.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff





Therapie der Neuroborreliose

Fragen zum Thema

1. Borreliose. Welche Aussage ist falsch?

- A. 3 bis 15 % der Patienten zeigen eine neurologische Manifestation
- B. Die Inzidenz der Neuroborreliose beträgt 49/100 000
- C. In Hochrisikogebieten erkranken weniger als 10 % der von einer Zecke gestochenen Menschen
- D. Auslöser sind Spirochäten von *Borrelia burgdorferi* s. l.

2. Welche Aussage zur Neuroborreliose ist nicht richtig?

- A. Symptome einer Radikulopathie entwickeln sich i. d. R. 4 bis 6 Wochen nach Zeckenstich/Erythema migrans
- B. Eine späte Manifestation tritt bei 80 % der Patienten auf
- C. Häufigste Manifestation bei Kindern ist die Meningitis
- D. Sehr seltene Manifestation ist die zerebrale Vaskulitis

3. Was stimmt?

- A. Eine wahrscheinliche Neuroborreliose liegt vor, wenn ein Patient eine typische Klinik zeigt, aber noch keine Liquoranalyse durchgeführt wurde
- B. Bei über mehr als 8 Wochen anhaltender Symptomatik kann trotz negativer Borrelienserologie eine Neuroborreliose nur selten ausgeschlossen werden
- C. Aufgrund persistierender Antikörpertiter führt eine durchgemachte Borreliose zu dauerhafter Immunität
- D. Bei Verdacht auf eine mögliche Neuroborreliose soll eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden

4. Welche Aussage zur Radikulitis aufgrund einer Neuroborreliose ist korrekt?

- A. Die Schmerzen haben neuropathischen Charakter
- B. Schmerzen sprechen i. d. R. gut auf Analgetika an
- C. Der Nervus facialis ist bei mehr als der Hälfte der Patienten einseitig betroffen
- D. Schmerzen sind nur selten in dem Dermatom lokalisiert, in dem das Erythema migrans beobachtet wurde

5. Was ist falsch? Bei Frühmanifestation einer Neuroborreliose ...

- A. wird eine Antibiotikagabe über 14 Tage empfohlen
- B. sind u.a. wirksam: Ceftriaxon, Cefotaxim, Penicillin G
- C. wird u.a. 100 mg Doxycyclin 2–3×/Tag oral empfohlen
- D. sind Beta-Lactame Doxycyclin grundsätzlich vorzuziehen

6. Was ist falsch? Bei Spätmanifestation ...

- A. können Doxycyclin, Ceftriaxon, Cefotaxim oder Penicillin G eingesetzt werden
- B. wird eine Antibiotikagabe über 2–3 Wochen empfohlen

- C. wird u. a. 2 g Ceftriaxon dreimal täglich i. v. empfohlen
- D. ist Doxycyclin bei Schwangerschaft kontraindiziert

7. Borrelieninduzierte zerebrale Vaskulitis. Was stimmt nicht?

- A. Für den Vergleich Doxycyclin vs. Beta-Lactame zeigte sich in einer Metaanalyse von drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) kein statistisch signifikanter Unterschied
- B. Trotz mangelnder Evidenz sollten Glucocorticoide und Thrombozytenaggregationshemmer erwogen werden
- C. Trotz Therapie können Restsymptome zurückbleiben
- D. Die Behandlung orientiert sich an der Therapie zerebraler Vaskulitiden anderer Ursache

8. Nach erfolgter Therapie: Welche Aussage ist falsch?

- A. Die Neuroborreliose hat meist eine günstige Prognose
- B. In Fall-Kontroll-Studien zeigten sich keine Unterschiede zwischen Borreliose-Patienten und gesunden Probanden in Bezug auf die Kognition
- C. Patienten leiden signifikant häufiger unter Depressionen als die Normalbevölkerung
- D. Insbesondere bei initial schwerer Ausprägung können residuelle Symptome zurückbleiben

9. Was ist falsch? Residuelle Symptome ...

- A. sind in der Regel mild ausgeprägt
- B. erfordern eine abgestimmte erneute Antibiotikagabe
- C. sind nicht als persistierende Infektion anzusehen
- D. bedürfen einer symptomatischen Therapie

10. Therapie der Neuroborreliose. Was stimmt?

- A. Für den Einsatz von Chinolonen bei Restsymptomen gibt es keine Evidenz aus RCTs
- B. Für den adjuvanten Einsatz von Hydroxychloroquin gibt es überzeugende Daten aus RCTs
- C. Bei Auftreten von Encephalomyelitiden erbrachte Ceftriaxon i. v. in RCTs bessere Ergebnisse als Doxycyclin
- D. 400 mg sind 200 mg/Tag Doxycyclin signifikant überlegen

Den Antwortbogen zur Bescheinigung Ihres Fortbildungspunkts finden Sie auf der nächsten Seite.

Auflösung aus Heft 11/2016:

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

Auflösung aus Heft 12/2016:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Therapie der Neuroborreliose

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2016/355; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektio-

nen 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	Abonentennummer*
Straße	
PLZ/Ort	

*Die in der Regel siebenstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum	Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion
-------	--------------------------------------

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. März 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld		(nur eine Antwort pro Frage)			
	A	B	C	D	
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Klinische Studie

Kardiovaskuläre Sicherheit nichtsteroidaler Antirheumatika

Celecoxib ist Naproxen und Ibuprofen in der kardiovaskulären Sicherheit nicht unterlegen

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der COX-2-Hemmer Celecoxib (z. B. Celebrex®) ist in der kardiovaskulären Sicherheit Naproxen und Ibuprofen nicht unterlegen. Dies ergab die prospektive, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheits-Studie PRECISION, in der 24 081 Patienten mit verschiedenen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) behandelt wurden. Ihre Ergebnisse waren bei den Scientific Sessions 2016 der American Heart Association am 13. November 2016 in New Orleans vorgestellt und parallel online im New England Journal of Medicine publiziert worden.

NSAID wurden in den 1960er-Jahren in die Therapie eingeführt und gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln. Sie vermitteln ihre entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese, indem sie die Aktivität von Cyclooxygenasen (COX) inhibieren. Nachdem entdeckt wurde, dass die schmerzstillenden und entzündungshemmenden Effekte vorwiegend über die Hemmung der COX-2-Isoform vermittelt werden und die unerwünschten Wirkungen im Gastrointestinaltrakt auf die Hemmung der COX-1-Isoform zurückzuführen sind, erhoffte man sich von der Entwicklung selektiver COX-2-Hemmer nebenwirkungsärmere Substanzen mit guter analgetischer und antiphlogistischer Wirkung. Allerdings kam es 2004 zu einem Rückschlag, als der COX-2-Hemmer *Rofecoxib* (Vioxx®) wegen unerwünschter kardiovaskulärer Wirkungen vom Markt genommen werden musste. 2005 folgte die Rücknahme

von *Valdecoxib* (Bextra®), und alle NSAID außer Acetylsalicylsäure erhielten einen Warnhinweis zu kardiovaskulären Nebenwirkungen. Das kardiovaskuläre Risiko bei Einnahme des COX-2-Hemmers *Celecoxib* war nach den Ergebnissen einer Studie zur Prävention kolorektaler Neoplasien nur bei den Patienten erhöht, die Dosierungen von 400 mg/Tag erhielten. Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erlaubte daher die weitere Vermarktung von *Celecoxib* unter der Auflage, dass eine Studie zur kardiovaskulären Sicherheit durchgeführt wurde.

Von der FDA verordnete Studie

Daher wurden in der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Studie PRECISION (Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen and naproxen) kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Sicherheit von *Celecoxib* im Vergleich zu den beiden nichtselektiven NSAID *Ibuprofen* und *Naproxen* untersucht (Tab. 1) [1, 2].



Es steht in der AMT

Editorial „Antirheumatika und kardiovaskuläres Risiko: Steht eine Neubewertung an?“
Arzneimitteltherapie 2017;35:1.

In die Studie wurden Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko aufgenommen, die unter rheumatoider Arthritis oder Arthrose litten. Sie wurden nach Diagnose, Gebrauch von Acetylsalicylsäure und geographischer Region stratifiziert und nahmen in von der FDA zugelassenen Dosierungen *Celecoxib* (100 mg zweimal täglich), *Ibuprofen* (600 mg dreimal täglich) oder *Naproxen* (375 mg zweimal täglich). Im Verlauf der Therapie konnten die täglichen Dosierungen für Patienten mit rheumatoider Arthritis auf zweimal 200 mg *Celecoxib*, dreimal 800 mg *Ibuprofen* und zweimal 500 mg *Naproxen* erhöht werden. Für Patienten mit Arthrose war nur bei Behandlung mit *Ibuprofen* oder *Naproxen* eine Dosiserhöhung erlaubt, die Zulassungsbedingungen ermöglichten keine Dosiserhöhung von *Celecoxib*. Alle Patienten erhielten 10 bis 40 mg *Esomeprazol* als Magenschutz. Übliche kardioprotektive Maßnahmen sollten weitergeführt werden, auch eine niedrig dosierte Therapie mit Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg/Tag) war erlaubt.

Viele Vergleiche in zahlreichen Endpunkten

Im zusammengesetzten primären Endpunkt sollte die Nichtunterlegen-

Tab. 1. Studiendesign von PRECISION (Prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen) [https://clinicaltrials.gov/]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis
Studienziel	Kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Sicherheit von Celecoxib im Vergleich Ibuprofen und Naproxen
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase IV
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, parallel
Eingeschlossene Patienten	24.081 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthrose und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Celecoxib 100 mg 2×/Tag, Erhöhung auf 200 mg 2×/Tag möglich (n = 8 072) ■ Ibuprofen 600 mg 3×/Tag, Erhöhung auf 800 mg 3×/Tag möglich (n = 8 040) ■ Naproxen 375 mg 2×/Tag, Erhöhung auf 500 mg 2×/Tag möglich (n = 7 969)
Primärer Endpunkt	Zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulär bedingtem Todesfall, durch Blutungen bedingtem Todesfall, nichttödlichem Herzinfarkt oder Schlaganfall
Sponsor	Pfizer
Studienregisternr.	NCT00346216 (ClinicalTrials.gov)

heit von Celecoxib nachgewiesen werden; dies war das erste Auftreten eines Ereignisses, das den Kriterien der Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC) entsprach, nämlich kardiovaskulär bedingter Todesfall, einschließlich durch Blutungen bedingter Todesfall, nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die sekundären Endpunkte waren auf den Nachweis der Überlegenheit angelegt, so ein zusammengesetzter sekundärer Endpunkt, der wichtige kardiovaskuläre Ereignisse wie die Komponenten des primären Endpunkts sowie zusätzlich koronare Revaskularisationsmaßnahmen oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder transientser ischämischer Attacke (TIA) umfasste, ferner klinisch bedeutsame gastrointestinale Ereignisse und klinisch relevante Nierensymptome, Eisenmangelanämie gastrointestinaler Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Hypertonie. Die Studie war ereignisgesteuert, die Patienten sollten mindestens 18 Monate beobachtet werden.

Nichtunterlegenheit von Celecoxib nachgewiesen

In 926 Zentren in 13 Ländern wurden zwischen Oktober 2006 und Juni 2014 24 222 Patienten randomisiert, von denen 24 081 analysiert wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren, 64 % waren Frauen. Rund 90 % litten an Arthrose, nur etwa 10 % an rheumatoider Arthritis. Etwa 46 % nahmen regelmäßig Acetylsalicylsäure ein, rund ein Drittel litt an einem Diabetes mellitus. 8 072 Patienten hatten Celecoxib in einer mittleren Tagesdosis von 209 ± 37 mg erhalten, 7 969 waren mit Naproxen (852 ± 103 mg) und 8 040 mit Ibuprofen (2045 ± 246 mg) behandelt worden. Die Patienten wurden im Mittel 20,3 Monate behandelt und 34,1 Monate nachbeobachtet. Während der zehn Jahre laufenden Studie beendeten 68,8 % der Patienten die Medikamenteneinnahme und 27,4 % brachen die Nachbeobachtung ab.

Primärer Endpunkt erreicht

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Die meisten kardiovaskulären

Ereignisse traten unter Ibuprofen auf, die wenigsten mit Celecoxib, und zwar in der Intention-to-treat-Population und in der On-Treatment-Population; dazwischen lag Naproxen. Dies führte zu p-Werten für die Nichtunterlegenheit von weniger als 0,001 (Abb. 1).

Die hypothesenbildenden sekundären Endpunkte ergaben, dass die Rate wichtiger kardiovaskulärer Ereignisse unter Ibuprofen um 15 % höher war als unter Celecoxib (p = 0,06). Kardiovaskuläre Todesfälle waren unter Naproxen am häufigsten und am seltensten unter Celecoxib, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die Gesamtsterblichkeit war jedoch in der Naproxen-Gruppe grenzwertig signifikant um 25 % höher als in der Celecoxib-Gruppe (p = 0,052).

Die Rate gastrointestinaler unerwünschter Wirkungen war unter Ibuprofen um 54 % und unter Naproxen um 41 % höher, obwohl die Patienten gleichzeitig Esomeprazol einnahmen. Überraschend war eine um 64 % höhere Rate an schweren renalen Ereignissen mit Ibuprofen, die hoch signifikant war. Die Häufigkeit renaler Ereignisse lag mit Celecoxib bei 0,7 %, mit Ibuprofen bei 1,1 % und mit Naproxen bei 0,9 %.

Unter den weiteren unerwünschten Wirkungen gab es in der Ibuprofen-Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung wegen Bluthochdrucks im Vergleich zu Celecoxib. Möglicherweise spielt die Blutdruckerhöhung für das kardiovaskuläre Risiko eine größere Rolle als bisher gedacht.

Einschränkungen der Studie

Einschränkungen der Studie waren niedrigere Adhärenz und Retention als in anderen Studien mit kardiovaskulärem Endpunkt. Beide Faktoren waren jedoch mit anderen Schmerzstudien vergleichbar. Eine weitere Einschränkung war die relativ niedrige Dosis von Celecoxib mit 200 mg/

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tag, weil in anderen Studien unerwünschte kardiovaskuläre Effekte vor allem in supratherapeutischen Dosen beobachtet worden waren. Nach Aussage der Autoren stellen die Ergebnisse die weit verbreitete Ansicht infrage, dass Naproxen aus kardiovaskulärer Sicht relativ sicher sei. Die nun vorliegenden Daten müssten durch die Gesundheitsbehörden sorgfältig geprüft werden, um möglicherweise Änderungen im Zulassungsstatus der Substanzen zu veranlassen.

Kritik von verschiedenen Seiten

Diskutant Prof. Dr. Elliot Antman, Brigham and Women's Hospital, Boston, sieht die Ergebnisse der PRECISION-Studie kritisch. Er bezeichnete sie als „sehr komplexe Studie, die nicht in 140-Zeichen-Tweets interpretiert werden kann“. Die Untersucher hätten die Dosis der drei Analgetika in Abhängigkeit von den Schmerzen der Patienten erhöhen können, aber die Dosis habe für Naproxen und Ibuprofen stärker gesteigert werden können als für Celecoxib. Arthrose-Patienten hatten einen Anteil von 90 % in der Studie, und sie dürfen zulassungsbedingt maximal nur 200 mg Celecoxib täglich, also eine relativ niedrige Dosis erhalten. Wichtig ist aus Sicht von Antman, dass man die Ergebnisse danach analysiert, welche Analgetika-Dosis die Patienten zum Zeitpunkt eines kardiovaskulären Ereignisses einnahmen, denn die Dosierung von Celecoxib sei mit dem kardiovaskulären Risiko der Substanz assoziiert. Antman wies weiter darauf hin, dass die Patienten in der Studie kein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko hatten. Zudem hätten fast 46 % der Patienten regelmäßig Acetylsalicylsäure aus kardiovaskulären Gründen eingenommen. Die kardioprotektiven

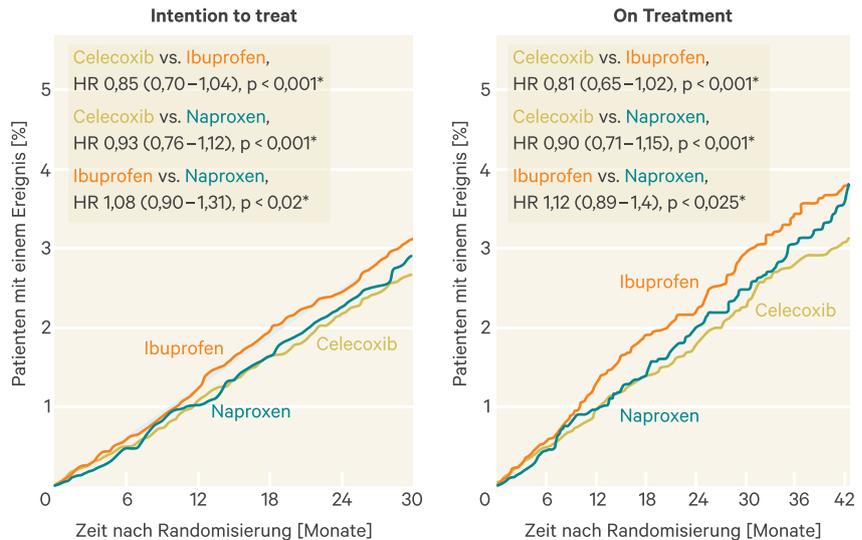


Abb. 1. PRECISION-Studie: Celecoxib war in der kardiovaskulären Sicherheit Ibuprofen und Naproxen nicht unterlegen [nach 1, 2]; HR: Hazard-Ratio; * p-Werte für Nichtunterlegenheit

Wirkungen von Acetylsalicylsäure könnten durch Ibuprofen und Naproxen vermindert werden, nicht jedoch durch Celecoxib. Der hohe Anteil von 27 % der Patienten, die während der Nachbeobachtung „verloren gegangen“ sind, könnte ebenfalls zu einer Fehlinterpretation der Daten führen. Antman empfahl deshalb, sich weiter an das Statement der American Heart Association zur Anwendung von NSAID aus dem Jahr 2007 zu halten und diese Substanzen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nur dann anzuwenden, wenn es keine entsprechende Alternative gibt. Hierbei sollte die Substanz mit dem niedrigsten Risiko in der niedrigsten möglichen Dosis über die kürzest mögliche Zeit eingesetzt werden. In einem Editorial in *Circulation* kritisiert Dr. Garret A. FitzGerald, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Philadelphia (USA), die Studie scharf [3]: „Mit der Interpretation der PRECISION gibt es so viele Probleme, dass sie damit keine Information für die klinische Praxis liefert. Trotz des Einschlusses von mehr als 24 000 Patienten und

einer Studiendauer über mehr als eine Dekade können wir Millionen von Patienten mit chronischen arthrotischen Schmerzen keinen besseren Rat zur relativen Wirksamkeit und Sicherheit der für sie verfügbaren Therapiemöglichkeiten geben.“ Seine Schlussfolgerung lautet: „Eine solche Enttäuschung weist darauf hin, dass wir uns von stumpfen Instrumenten wie schlecht geplanten Studien wegbewegen müssen hin zu phänotypisierenden Studien, die Faktoren identifizieren, welche den Nutzen und das Risiko beim einzelnen Patienten bestimmen, um eine bessere Anwendung von NSAID zu ermöglichen.“

Literatur

1. Nissen SE et al. Cardiovascular outcomes with celecoxib vs. ibuprofen or naproxen: The Precision Trial. Scientific Session 2016 der American Heart Association, New Orleans, 13. November 2016, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4096/presentation/58119>.
2. Nissen SE et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375:2519–29.
3. FitzGerald GA. ImPRECISION: Limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation* 2016, Online publiziert am 13. November 2016. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/11/11/CIRCULATIONAHA.116.026324>.

Aus Forschung und Entwicklung

Gynäkologische Onkologie

Adaptives Studiendesign zeigt neue Möglichkeiten in der Brustkrebstherapie auf

Britta Novak, Nordhorn

Die große klinische und genetische Heterogenität des Mammakarzinoms erfordert eine auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Therapie. Um möglichst flexibel und effektiv neue Kombinationsmöglichkeiten in der neoadjuvanten Chemotherapie zu finden, wählten die Autoren der Studie I-SPY 2 ein adaptives Design. In dieser Phase-II-Studie zeigten sich erste vielversprechende Ergebnisse.

Das Mammakarzinom ist mit einer Inzidenz von 70 000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [3]. Die Mortalität konnte bereits durch Fortschritte in der Therapie gesenkt werden, dennoch sterben in Deutschland jährlich über 17 500 Patientinnen an ihrer Erkrankung. Die große Herausforderung für Studien zu neuen Therapieansätzen stellt die Heterogenität des Mammakarzinoms dar. Großangelegte Studien zur adjuvanten Chemotherapie zeigen erst nach Jahren Ergebnisse mit nur geringen

Verbesserungen im Outcome [1]. Wesentlich schneller können Studien zur neoadjuvanten Therapie Erfolge aufzeigen, da hier die pathologisch komplette Tumorremission (pCR) vor der Operation als primärer Endpunkt definiert werden kann.

Adaptives Studiendesign

In der noch laufenden Studie I-SPY 2 (Investigation of serial studies to predict your therapeutic response through imaging and molecular analysis 2) nutzen die Wissenschaftler zusätzlich das Mittel des adaptiven



Zusatzmaterial
 Tabellen mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns finden sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

Studiendesigns für eine hohe Flexibilität mit möglichst raschen Ergebnissen. Im Gegensatz zu klassischen klinischen Studien wurde keine feste statistisch ermittelte Fallstudienzahl festgelegt. Die Autoren können damit auf neu gewonnene Erkenntnisse während der laufenden Studie direkt reagieren, neue experimentelle Therapieansätze für die unterschiedlichen Subtypen des Mammakarzinoms identifizieren und bei erfolgreichem Ansprechen weiter verfolgen.

Acht Krankheitssubtypen definiert

Für die multizentrische Studie I-SPY 2 werden Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Stadium II oder III anhand von Biomarkern in acht Krankheitssubtypen eingeteilt.

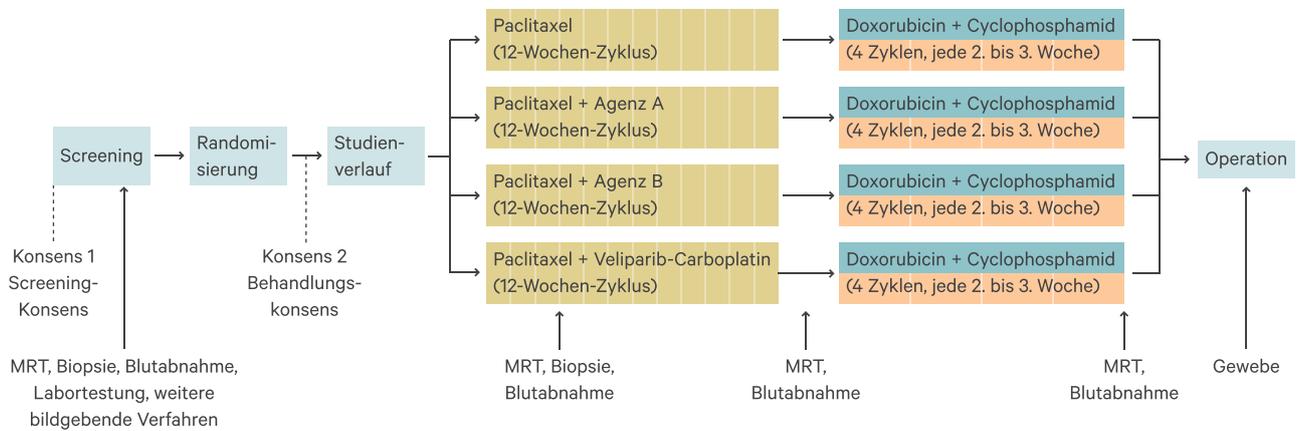


Abb. 1. Beispiel eines Studienarms (nach [4])
 MRT: Magnetresonanztomographie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

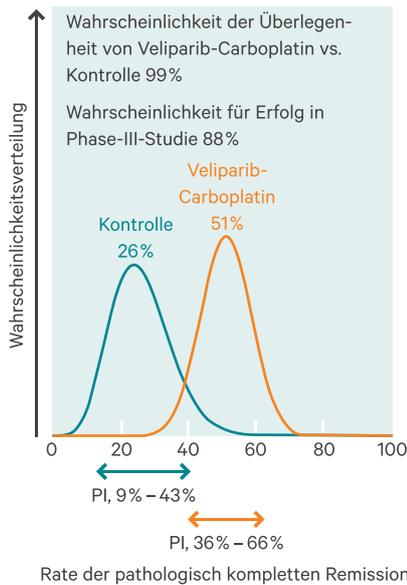


Abb. 2. Rate der pathologisch kompletten Remission mit Veliparib-Carboplatin bei triple-negativem Mammakarzinom (nach [4])
PI: Bayes'sches Wahrscheinlichkeitsintervall

Hierzu wird sowohl ein Expressionsprofil von 70 Genen (MammaPrint) als auch der Status von Hormon- und HER2(Human epidermal growth factor receptor 2)-Rezeptoren ermittelt. Nach adaptiver Randomisierung werden die Studienteilnehmerinnen entweder einer experimentellen Gruppe mit alleiniger oder kombinierter Gabe neuer Substanzen zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie oder der Kontrollgruppe mit alleiniger neoadjuvanten Chemotherapie zugeordnet (Abb. 1). Für die Einteilung der Behandlungsgruppe wird ein Algorithmus verwendet, der die molekularen Eigenschaften des Tumors mit den angesammelten Daten zum Outcome verbindet, um das effizienteste Behandlungsschema für die jeweiligen Tumorsubtypen zu identifizieren. Als primärer Endpunkt wurde die pathologisch komplette Remission definiert. Der Erfolg wird mit Hilfe der bayesschen Statistik berechnet. Ein Therapieregime gilt als erfolgreich, sobald eine 85%ige bayessche Vorhersagewahrscheinlichkeit in einer simulierten, randomisierten Phase-III-

Studie mit klassischer Statistik (300 Patienten) errechnet werden kann. Die erfolgreichen Studienarme sollen sich dann in einer klinisch durchgeführten Phase-III-Studie bewähren. Bei einer bayesschen Vorhersagewahrscheinlichkeit von unter 10% wird das betroffene Behandlungsschema für sinnlos erachtet und gestoppt.

Ergebnisse vielversprechend

In der laufenden Studie konnte bereits für zwei Studienarme ein ausreichender statistischer Erfolg errechnet werden. Beim triple-negativen Mammakarzinom hat sich die Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie mit dem Poly(ADP-ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitor Veliparib plus Carboplatin bewährt (Abb. 2). Im zweiten erfolgreichen Behandlungsschema wurde die neoadjuvante Chemotherapie plus Trastuzumab durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Neratinib beim HER2-positiven, Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom ergänzt (Abb. 3). Beide Studienarme sollen ihre Wirksamkeit und Sicherheit jetzt in klinisch durchgeführten Phase-III-Studien unter Beweis stellen.

Unerwünschte Wirkungen erheblich

Allerdings zeigten sich bereits in der Phase-II-Studie signifikant höhere toxische Effekte sowohl bei der Behandlung mit Neratinib als auch mit Veliparib-Carboplatin im Gegensatz zur Kontrollgruppe. In der Neratinib-Gruppe (n = 115) traten unter anderem Diarrhö Grad III-IV ($p < 0,001$) und eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase Grad III-IV ($p = 0,009$) auf. 11 % der Patientinnen brachen die Therapie vorzeitig ab verglichen mit 1 % in der Kontrollgruppe (n = 78). In der Veliparib-Carboplatin-Gruppe (n = 72) zeigten sich hämatologische toxische Effekte Grad III-IV wie Neutropenie bei 71 % versus 2 % in der

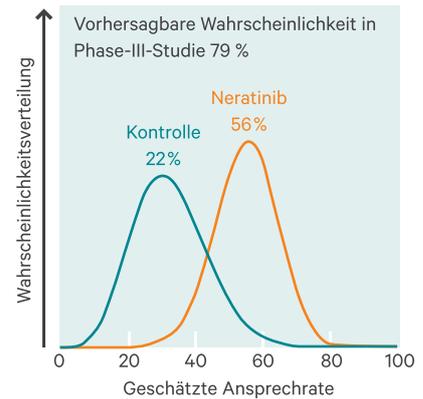


Abb. 3. Rate der pathologisch kompletten Remission mit Neratinib bei HER2-positiven, Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom (nach [2])

Kontrollgruppe (n = 44). Bei 14 % der Patientinnen in der Veliparib-Carboplatin-Gruppe führten die toxischen Effekte zu einem vorzeitigen Therapieabbruch verglichen mit 2 % in der Kontrollgruppe.

Kritische Töne zum adaptiven Studiendesign

In einem Leitartikel des New England Journal of Medicine beleuchten Lisa Carey und Eric Winer die Vor- und Nachteile der I-SPY 2-Studie [1]. Die Ergebnisse für Neratinib bei Patienten mit HER2-positivem und Hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom und für Veliparib-Carboplatin bei triple-negativem Mammakarzinom seien ermutigend, es bedürfe aber erst ähnlicher Ergebnisse der im Anschluss geplanten Phase-III-Studie, um die neuen Kombinationen in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Neratinib hatte in der Kombination mit Trastuzumab in der adjuvanten Chemotherapie bereits Erfolge gezeigt, jedoch führten Nebenwirkungen wie eine klinisch signifikante Diarrhö zu einer hohen Rate von Therapieabbrüchen. Carey und Winer zeigen sich besorgt, dass in der geplanten Phase-III-Studie, in der die Patientinnen mit einer Kombination aus Neratinib, Trastuzumab und

Pertuzumab behandelt werden, eine Extrapolation der Effektivität der einzelnen Wirkstoffe kaum möglich sein wird. Außerdem befürchten sie toxische Effekte in Kombination mit der neoadjuvanten Chemotherapie. Für den zweiten Studienarm mit Veliparib-Carboplatin werden ähnliche Probleme gesehen. Beim triple-negativen Mammakarzinom war die Effektivität von Carboplatin in Kombination mit der neoadjuvanten Chemotherapie im Vorfeld durch Studien belegt worden, sodass die positiven Ergebnisse von I-SPY 2 möglicherweise teilweise oder gänzlich auf die Wirkung von Carboplatin zurückzuführen sind.

Der primäre Endpunkt, die komplette pathologische Remission, wird von Carey und Winer im klinischen Kontext ebenfalls kritisch gesehen. Ein verbesserter Langzeit-Outcome kann nur erreicht werden, wenn durch die neoadjuvante Behandlung ebenfalls die resistenten klonalen Tumorzellen vernichtet werden. Für die Aufnahme in den klinischen Alltag werde man somit die Ergebnisse der endgültigen klinischen Studien (Phase III) abwarten müssen.

Carey und Winer sehen aber auch das Potenzial der neoadjuvanten Studien, um neue Hypothesen zu entwickeln und um klinische Ansätze für eine

individuelle Brustkrebstherapie zu schaffen.

Quellen

1. Carey LA, et al. I-SPY 2 – Toward more rapid progress in breast cancer treatment. *N Engl J Med* 2016;375:83–4.
2. Park JW, et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:11–22.
3. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten: Mammakarzinom, online unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (Stand 2012) (Letzter Zugriff am 05.01.2017).
4. Rugo HS, et al. Adaptive randomization of veliparib – carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:23–4.

Huntington-Krankheit

Deutetrabenazin verbessert motorische Störungen

Dr. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Die Huntington-Krankheit (auch Chorea Huntington) ist eine erbliche degenerative Funktionsstörung des Gehirns, die durch Hyperkinesen, kognitive Einschränkungen und psychiatrische Symptome charakterisiert ist. Die unwillkürlichen Bewegungen belasten die Patienten erheblich und können bis zur Gehunfähigkeit führen. In der First-HD-Studie zeigte sich nun, dass eine Therapie mit Deutetrabenazin die unwillkürlichen Bewegungen der Patienten im Vergleich zu Placebo signifikant verringert und gut verträglich ist.

Tetrabenazin ist in Deutschland zur symptomatischen Therapie der hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Huntington-Krankheit zugelassen. Es hemmt die Aufnahme von Monoaminen in die präsynaptischen Vesikel, in dem es reversibel an den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) bindet und die Verfügbarkeit von Monoaminen im Zytoplasma einschränkt. So reguliert Tetrabenazin das Niveau des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn. Es muss von den

Patienten bis zu dreimal täglich eingenommen werden und ruft Nebenwirkungen wie Sedierung, Schwindel, Depression und Parkinson-Syndrom hervor, die in Zusammenhang mit den Spitzenkonzentrationen des Arzneimittels stehen [3].

Deutetrabenazin mit veränderter Pharmakokinetik

Deutetrabenazin ähnelt strukturell Tetrabenazin: Wasserstoffatome sind durch Deuteriumatome ersetzt. Aus

diesem Grund hat Deutetrabenazin eine geringe metabolische Variabilität mit niedrigeren Spitzenkonzentrationen sowie eine längere Plasmahalbwertszeit und muss daher geringer dosiert und nur zweimal täglich eingenommen werden. Die Studienautoren erhoffen sich von dieser pharmakokinetischen Veränderung eine bessere Verträglichkeit von Deutetrabenazin.

In die doppelblinde, Placebo-kontrollierte und randomisierte First-HD-Studie [2] wurden 90 Patienten mit nachgewiesener Huntington-Krankheit eingeschlossen. 45 Patienten erhielten Deutetrabenazin 6 mg/Tag mit einer wöchentlichen Steigerung von 6 mg/Tag bis zu maximal 48 mg/Tag oder einer adäquaten Kontrolle der Bewegungsstörungen. Das Medikament wurde in zwei täglichen Dosen verabreicht. Die Erhaltungsdosis nahmen die Patienten vier Wochen lang ein. Dann wurde die Medikation abgesetzt. Eine Woche später folgte eine klinische Untersuchung. 45 weitere Patienten erhielten ein Placebo.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des absoluten maximalen Chorea Scores der Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS, **Kasten**) zwischen Studienanfang und Erhaltungstherapie (Tab. 1).

Ergebnisse

In First-HD verbesserten sich die choreatischen Störungen der Studienteilnehmer, die Deutetrabenazin eingenommen hatten, signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe. Im UHDRS war der maximale Score in der Verum-Gruppe von 12,1 (95%-Konfidenzintervall [KI] 11,2–12,9) auf 7,7 (95%-KI 6,5–8,9) um 4,4 Punkte reduziert (ein niedriger Score repräsentiert ein besseres Beschwerdebild der Chorea). In der Placebo-Gruppe betrug dieser Score 13,2 (95%-KI 12,2–14,3) und verbesserte sich um 1,9 Punkte auf 11,3 (95%-KI 10,0–12,5). Damit beträgt der statistisch signifikante mittlere Unterschied zwischen den beiden Gruppen -2,5 Punkte (95%-KI -3,7 bis -1,3; $p < 0,001$) (Abb. 1).

In der Deutetrabenazin-Gruppe zeigte sich ebenfalls in drei der vier sekundären Endpunkte eine statistische Signifikanz. Einen Therapieerfolg, gemessen mit dem Patient Global Impression of Change (PGIC), zeigten in der Deutetrabenazin-Gruppe 23 Patienten gegenüber 9 Patienten in der Placebo-Gruppe (51 % vs. 20 %, $p = 0,002$). Wurde der Clinical Global Impression of Change (CGIC) zugrunde gelegt, hatten sich in der Deutetrabenazin-Gruppe 19 Patienten verbessert gegenüber 6 Patienten in der Placebo-Gruppe (42 % vs. 13 %, $p = 0,002$). Auch im motorischen Teil des SF-36 schnitt die Deutetrabenazin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einem Therapie-Vorteil von 4,3 Punkten (95%-KI 0,4–8,3; $p = 0,03$) besser ab. Damit waren die Gesamtbeurteilungen sowohl der Patienten als auch der Kliniker deutlich besser

Verwendete Testverfahren

Die **Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS)** ist eine Skala, die eine möglichst gut vergleichbare Bewertung des Schweregrades der Huntington-Krankheit in klinischen Studien zum Ziel hat. Sie ist in sechs Bereiche unterteilt (u. a. Motor Assessment).

Der **Patient Global Impression of Change (PGIC)** erfasst den Behandlungserfolg auf einer siebenfach gestuften Skala aus Sicht des Patienten („Sehr verbessert“ bis „Sehr viel verschlechtert“).

Der **Clinical Global Impression of Change (CGIC)** erfasst den Behandlungserfolg auf einer siebenfach gestuften Skala aus Sicht des Arztes („Sehr verbessert“ bis „Sehr viel verschlechtert“).

Der **Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (SF-36)** ist ein Score-System zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er dient der Therapie- und Verlaufskontrolle und setzt sich aus acht Einzelscores zusammen, von denen einer die körperliche Funktionsfähigkeit beurteilt.

Der **Berg Balance Test** beurteilt das Gleichgewichtsverhalten anhand von 14 kurzen, praktischen Tests.

in der Deutetrabenazin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Lediglich im Berg Balance Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Unerwünschte Wirkungen wie Depressionen, Angst und Akathisie (psychomotorische Unruhe) waren unter Deutetrabenazin und Placebo ähnlich häufig.

Geringere Einnahmefrequenz vorteilhaft

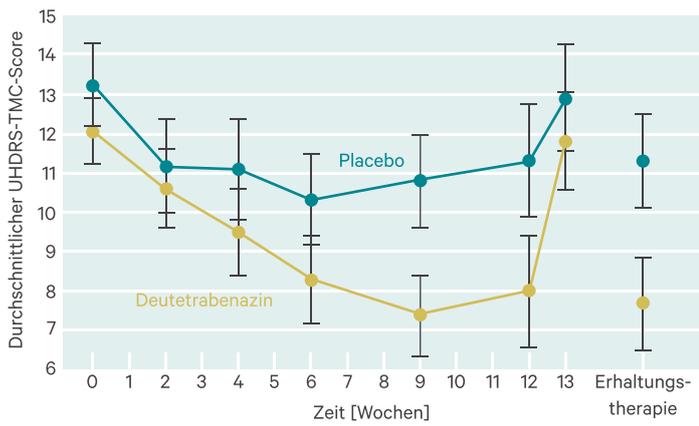
First-HD zeigt eine signifikante Verbesserung choreatischer Bewegungsstörungen gegenüber Placebo. Gleichzeitig muss Deutetrabenazin im Gegensatz zu Tetrabenazin nur zweimal täglich eingenommen werden. Dies ist insbesondere für

Tab. 1. Studiendesign von FIRST-HD [nach Huntington Study Group, 2016]

Erkrankung	Huntington-Erkrankung
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Deutetrabenazin bei choreatischen Symptomen
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	90 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Deutetrabenazin (n = 45) ■ Placebo (n = 45)
Primäre Endpunkte	Veränderung des totalen maximalen Chorea Scores
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anteil der Patienten, die einen Therapieerfolg nach dem Patient Global Impression of Change (PGIC) aufweisen ■ Anteil der Patienten, die einen Therapieerfolg nach dem Clinical Global Impression of Change (CGIC) aufweisen ■ Veränderungen beim SF-36 ■ Veränderungen beim Berg Balance Test
Sponsor	Auspex Pharmaceuticals (Besitzer: Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)
Studienregisternummer	NCT01795859 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Patienten	0	2	4	6	9	12	13
Deutetrabenazin	45	45	44	44	45	45	44
Placebo	45	45	45	44	42	43	43

Abb. 1. Maximaler Score der choreatischen Bewegungsstörung [nach 2] TMC: total maximum chorea; UHDRS: Unified Huntington's Disease Rating Scale

Huntington-Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken, mit Verhaltensauffälligkeiten oder kognitiven Defiziten von Vorteil.

Offene Fragen bleiben

Über eine vergleichende Bewertung von Deutetrabenazin und Tetrabenazin lässt sich jedoch anhand First-HD keine sichere Aussage treffen. Ebenso

ist unklar, ob die positiven Wirkungen von Deutetrabenazin auch über einen längeren Zeitraum als zwölf Wochen anhalten. Diese Fragen sollen in der zurzeit laufende Studie ARC-HD (Alternatives for reducing chorea in huntington disease) geklärt werden. In dieser Open-Label-Studie werden Patienten eingeschlossen, die von Tetrabenazin auf Deutetrabenazin wechseln oder die Deutetrabenazin als Erstlinientherapie erhalten [1].

Quelle

1. Geschwind MD, Paras N. Deutetrabenazine for treatment of chorea in huntington disease. JAMA 2016;316:33–5.
2. Huntington Study Group: Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease. A randomized clinical trial. JAMA 2016;316:40–50.

Literatur

3. Poon LH Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. Ann Pharmacother 2010;44:1080–9.

Therapiehinweise

Schmerztherapie



Prophylaxe des Herpes zoster und der postzosterischen Neuralgie bei älteren Menschen durch eine spezifische Impfung

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit Autorenkommentar

Ein spezifischer Impfstoff gegenüber Varizella-Zoster kann bei Menschen im Alter über 50 Jahren hochsignifikant das Auftreten eines Herpes zoster und einer postzosterischen Neuralgie verhindern.

Der Herpes zoster (Gürtelrose) ist eine typische Alterserkrankung mit einer Inzidenz von etwa 11 pro 1000 Personen bei über 80-Jährigen.

Der Herpes zoster selbst kann heute sehr gut behandelt werden. Die virustatische Therapie hat allerdings keinen Einfluss auf das Auftreten einer chronischen postzosterischen Neuralgie. Erfolg versprechend war die Entwicklung eines spezifischen Impfstoffs gegen das Varizella-Zoster-Virus. Dieser Impfstoff wurde zunächst bei Menschen im Alter über 50 Jahre untersucht und als wirksam identifiziert [1]. Jetzt wurde eine prospektive Studie bei über 70-jährigen Personen durchgeführt. Die Studie wurde als randomisierte Placebo-kontrollierte Studie in 18 Ländern durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten entweder zwei Dosierungen des Impfstoffs oder Placebo. Die Injektion erfolgte intramuskulär

im Abstand von zwei Monaten. Erfasst wurden Herpes-zoster-Infektionen und die Entwicklung einer postherpetischen Neuralgie.

In die Studie wurden 13 900 Teilnehmer aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 75,6 Jahre. Während der 3,7-jährigen Beobachtungszeit gab es 23 Fälle einer Herpes-zoster-Erkrankung in der Impfgruppe und 223 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer Reduktion von 90%. Die Reduktion war gleich bei Patienten im Alter zwischen 70 und 79 Jahren und bei über 80-Jährigen. Wurden die Ergebnisse beider Studien kombiniert, nämlich der Studien, die Patienten im Alter von über 50 Jahren und über 70 Jahren einschlossen, ergaben sich insgesamt 16 596 Teilnehmer. Die Reduktion der Zoster-Infektion betrug 91% und die Reduktion der postzosterischen Neuralgie 88%. In der gepoolten Studie

gab es acht Fälle einer postzosterischen Neuralgie nach der Impfung und 82 Fälle in der Placebo-Gruppe.

Kommentar

Diese Studie ist sehr wichtig für die Beratung älterer Menschen, insbesondere dann, wenn sie immunsupprimiert sind oder ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Dies gilt unter anderem auch für Patienten mit Diabetes mellitus. Es ist besonders relevant, dass nicht nur die Herpes-zoster-Infektion hochsignifikant reduziert werden kann, sondern dass auch deutlich weniger Fälle einer postzosterischen Neuralgie auftreten. Jeder Kliniker weiß, wie schwer es ist, bei alten Menschen eine postzosterische Neuralgie zu behandeln, da diese Patientenpopulation auf die meisten verfügbaren Medikamente (Carbamazepin, Pregabalin, Opioide,



Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

Trizyklika) bezüglich Nebenwirkungen sehr ungünstig reagiert.

Quelle

Cunningham AL, et al., ZOE-70 study group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019–32.

Literatur

1. Lal H, et al. Efficacy of an adjuvanted Herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087–96.

Akute intrazerebrale Blutungen



Blutdrucksenkung bei akuten intrazerebralen Blutungen nicht wirksam

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit Autorenkommentar

Eine aggressive antihypertensive Therapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen und hohem systolischem Blutdruck innerhalb von 4,5 Stunden hat keine Auswirkung auf die Sterblichkeit und die Zahl der Patienten mit schwerer Behinderung.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die eine akute intrazerebrale Blutung erleiden, kommt es zu einem massiven Anstieg des systolischen Blutdrucks. Dieser wiederum führt häufig zu einer Zunahme der Blutungsgröße und zu einem Anstieg der Sterblichkeit. Die INTERACT-2-Studie hatte Patienten mit spontanen intrazerebralen Blutungen untersucht,

bei denen der systolische Blutdruck bei Aufnahme auf der Stroke-Unit zwischen 150 und 220 mm Hg lag [1]. Bei diesen Patienten wurde innerhalb von sechs Stunden der Blutdruck entweder aggressiv oder normal reduziert. Die Studie war bezüglich des Endpunkts schwere Behinderung und Tod negativ. Die Autoren aus den USA planen daher eine zweite Studie – die



Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

ATACH-2-Studie – die Patienten mit höheren systolischen Blutdruckwerten in einem kürzeren Zeitfenster, nämlich 4,5 Stunden, einschloss. Es handelte sich um eine randomisierte multizentrische offene Studie, in die Patienten mit intrazerebralen Blutungen innerhalb von 4,5 Stunden dann eingeschlossen wurden, wenn der systolische Blutdruck über 180 mm Hg lag. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei in einer Gruppe der systolische Blutdruck so schnell wie möglich in einem Bereich zwischen 110 und 139 mm Hg gesenkt werden sollte, in der zweiten Gruppe auf Werte zwischen 140 und

179 mm Hg. Der primäre Endpunkt der Studie waren Tod und schwere Behinderung, definiert als Werte auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 4 und 6 drei Monate nach der Randomisierung.

In die Studie wurden 1000 Teilnehmer aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre und 60 % der Patienten waren männlich. Der systolische Blutdruck bei Aufnahme betrug im Mittel 200 mm Hg. Das mittlere Volumen der Blutungen betrug 10 cm³. Ein Viertel der Patienten hatte eine intraventrikuläre Blutung. Die meisten Blutungen waren Basalganglien-Blutungen und Blutungen im Bereich des Thalamus. Die Studie wurde nach der Rekrutierung von 1000 Patienten vom Sicherheitskomitee beendet, da nicht zu erwarten war, dass eine weitere Rekrutierung das Ergebnis verändert. Der primäre Endpunkt, nämlich Tod und schwere Behinderungen, wurde bei 38,7 % der

Patienten beobachtet, die in der intensiven Blutdruck-Therapie-Gruppe waren und bei 37,7 % in der Standard-Therapie-Gruppe. Diese Ergebnisse fanden sich auch für alle sekundären Endpunkte.

Kommentar

Die Ergebnisse der ATACH-2-Studie sind überraschend und schwer zu erklären. Bereits die INTERACT-2-Studie hatte gezeigt, dass eine aggressive antihypertensive Therapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen und hohen systolischen Blutdruckwerten die Prognose nicht verbessert. Jetzt liegen zwei randomisierte Studien mit demselben Ergebnis vor. Die Studien müssen dahingehend interpretiert werden, dass eine aggressive Blutdrucksenkung das Größenwachstum der Blutung nicht reduziert. Sehr wahrscheinlich hat diese Therapie auch keine Auswirkung auf die Entwicklung eines Hirnödems.

Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass bei Patienten, die in einer randomisierten Studie aufgenommen werden, sehr viel seltener die Therapie eingestellt wird als im klinischen Alltag und so schwerstbehinderte Patienten überleben. Die praktische Konsequenz aus den beiden negativen Studien ist, dass erhöhte Blutdruckwerte bei Patienten mit erhöhten systolischen Blutdrücken zwar behandelt werden müssen, dass aber keine aggressive und rasche Blutdrucksenkung notwendig ist.

Quelle

Qureshi AI, et al. ATACH-2 trial investigators and the neurological emergency treatment trials network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033–43.

Literatur

1. Anderson CS, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355–65.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Ticagrelor bei PAVK nicht besser als Clopidogrel

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) reduziert eine Behandlung mit Ticagrelor kardiovaskuläre Ereignisse nicht besser als Clopidogrel. Blutungen treten mit beiden Medikationen vergleichbar häufig auf. Dies ergab die doppelblinde randomisierte EUCLID-Studie mit 13 885 PAVK-Patienten, deren Ergebnisse bei den Scientific Sessions 2016 der American Heart Association vorgestellt und parallel im *New England Journal of Medicine* publiziert wurden.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) gilt als klinische Manifestation einer systemischen Atherosklerose. Die meisten Patienten mit einer PAVK weisen keine kardialen oder zerebralen isch-

ämischen Ereignisse in der Anamnese auf, dennoch haben sie ein hohes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingten Tod. Während für Patienten mit akutem Koronarsyndrom und koronarer

Herzkrankheit risikosenkende Therapien wie Thrombozytenfunktionshemmer und HMG-CoA-Reductasehemmer („Statine“) Standard sind, gibt es zur Risikoprophylaxe bei Patienten mit PAVK bislang keine großen Studien. Die Datenlage ist deshalb begrenzt.

In einer Subgruppe der CAPRIE-Studie hatte sich Clopidogrel bei PAVK-Patienten in der Senkung des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod wirksamer als Acetylsalicylsäure erwiesen mit einer relativen Risikoverminderung von 8,7 % ($p=0,043$).

Vergleich von Ticagrelor und Clopidogrel

Der reversible P2Y₁₂-Inhibitor Ticagrelor (Brilique®) hatte sich bei Koronarpatienten als wirksam in der

Tab. 1. EUCLID-Studie: Wirksamkeitsendpunkte [1, 2]

Endpunkt	Ticagrelor (n = 6930) [n (%)]	Clopidogrel (n = 6955) [n (%)]	Hazard-Ratio (95%- KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall	751 (10,8)	740 (10,6)	1,02 (0,92–1,13)	0,65
Kardiovaskulärer Tod	363 (5,2)	343 (4,9)	1,07 (0,92–1,23)	0,40
Herzinfarkt	349 (5,0)	334 (4,8)	1,06 (0,91–1,23)	0,48
Schlaganfall	131 (1,9)	169 (2,4)	0,78 (0,62–0,98)	0,03
Wichtiger sekundärer Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder akute Extremitätenischämie mit Hospitalisierung	839 (12,1)	833 (12,0)	1,02 (0,92–1,12)	0,7

kardiovaskulären Risikoreduktion erwiesen. Nun wurde in der Studie EUCLID (Examining use of ticagrelor in peripheral artery disease) untersucht, wie Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel bei Langzeit-Monotherapie auf die Häufigkeit des zusammengesetzten Endpunkts kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder ischämischer Schlaganfall bei Patienten mit symptomatischer PAVK wirkt. Ausgeschlossen waren unter anderem schlechte Metabolisierer von Clopidogrel. Randomisiert erhielten 13 885 Patienten Ticagrelor zweimal täglich 90 mg (n = 6930) oder Clopidogrel (n = 6955) einmal täglich 75 mg. Sie waren im Median 66 Jahre alt, etwa 28 % waren Frauen. Rund 30 % rauchten noch, 47 % hatten früher geraucht. Rund 38 % litten an einem Diabetes mellitus, 78 % an einem Bluthochdruck und 75,5 % an einer Hyperlipidämie. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt trat bei 10,8 % der Patienten in der Ticagrelor-Gruppe und bei 10,6 % in der Clopidogrel-Gruppe auf (Hazard-Ratio 1,02, p = 0,65). Wie **Tabelle 1** zeigt, war Ticagrelor auch in den einzelnen Endpunkten, außer beim ischämischen Schlaganfall, nicht besser als Clopidogrel. Auch die Häufigkeit des primären Sicherheitsendpunktes unterschied

sich in den beiden Gruppen nicht. Schwere Blutungen traten bei jeweils 1,6 % der Patienten auf, zu leichteren Blutungen kam es in der Ticagrelor-Gruppe bei 1,2 % und in der Clopidogrel-Gruppe bei 1,0 % der Patienten. Die Ticagrelor-Therapie wurde jedoch signifikant häufiger wegen

Koronarintervention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Rivaroxaban-basierte Therapie bietet mehr Sicherheit

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Für Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, stehen nun mehr Optionen zur Thromboseprophylaxe zur Verfügung: Rivaroxaban-basierte Regime erwiesen sich als sicherer und ähnlich wirksam wie die klassische Dreifachtherapie aus Warfarin, P2Y₁₂-Inhibitor und Acetylsalicylsäure, so das Ergebnis der PIONEER AF-PCI-Studie, die bei den Scientific Sessions 2016 der American Heart Association vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine und in Circulation publiziert wurden.

Vorhofflimmern (VHF) und koronare Herzkrankheit treten oft zusammen auf, weil beide Erkrankungen mit zunehmendem Alter häufiger und teilweise durch die gleichen Risikofaktoren begünstigt werden. So leiden etwa 5 bis 8 % der Patienten, die sich einer perkutanen

Dyspnoe (4,8 vs 0,8 %) und wegen Blutungen (2,4 vs. 1,6 %) abgebrochen (jeweils p < 0,001). Die Ergebnisse zeigen, dass Ticagrelor bei Patienten mit PAVK nicht wirksamer als Clopidogrel ist. Sie belegen, dass bei einer Extrapolation der Daten von Patienten mit koronarer Herzkrankheit auf Patienten mit PAVK Vorsicht angezeigt ist und dass die Wirksamkeit der Therapien bei PAVK-Patienten in gesonderten Studien untersucht werden muss.

Quellen

1. Patel MR, et al. Effects of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with peripheral artery disease. Scientific Session 2016 der American Heart Association, 12. bis 16. November 2016, New Orleans/USA. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#/4096/presentation/58117>
2. Hiatt WR et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med 2017;376:32–40.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

din, Clopidogrel oder Prasugrel, plus Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe der Stentthrombose bewährt. Bei Vorhofflimmern werden bevorzugt orale Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin eingesetzt. Daher wird in der Praxis für Patienten mit VHF, die sich einer PCI unterziehen, die durch Leitlinien unterstützte *Dreifachtherapie* aus Acetylsalicylsäure, P2Y₁₂-Inhibitor und Warfarin angewendet, die allerdings mit einem relativ hohen Blutungsrisiko assoziiert ist. Neue orale Antikoagulantien wie *Rivaroxaban* (Xarelto®) könnten vorteilhafter sein als Vitamin-K-Antagonisten. In Studien reduzierte Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko für Schlaganfall und Embolien mindestens ebenso gut wie Warfarin. Größere Blutungen waren zwar ähnlich häufig, jedoch traten intrakranielle Blutungen sowie Blutungen mit tödlichem Ausgang unter Rivaroxaban signifikant seltener auf. Zudem reduzierte Rivaroxaban in der Sekundärprävention bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant.

Vergleich von drei Therapiestrategien

In der offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen PIONEER AF-PCI-Studie [1, 2] wurden deshalb bei Patienten mit paroxysmal, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, die sich einer PCI unterzogen hatten, drei Therapie- regime verglichen:

- Rivaroxaban 15 mg/Tag plus P2Y₁₂-Inhibitor über 12 Monate (WOEST-ähnliches Schema) (n = 709)
- Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus P2Y₁₂-Inhibitor plus Acetylsalicylsäure 75 bis 100 mg/Tag über 1 (16 %), 6 (35 %) oder 12 Monate (49 %); nach 1 oder 6 Monaten wurden die Patienten

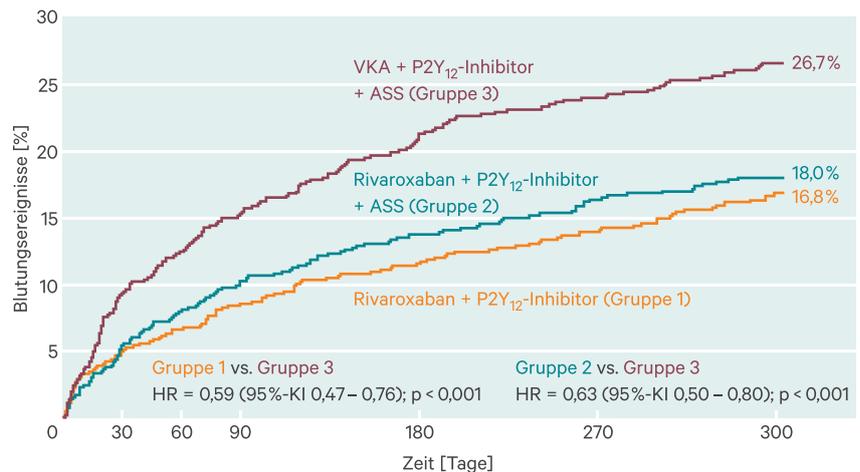


Abb. 1. PIONEER AF-PCI-Studie: Primärer Endpunkt Blutungsereignisse [1, 2]; ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

mit Rivaroxaban 15 mg/Tag plus Acetylsalicylsäure weiterbehandelt (ATLAS-ähnliches Schema) (n = 709)

- Vitamin-K-Antagonist (Ziel-INR 2,0–3,0) plus P2Y₁₂-Inhibitor plus Acetylsalicylsäure 75 bis 100 mg/Tag über 1 (16 %), 6 (35 %) oder 12 Monate (49 %); nach 1 oder 6 Monaten wurden die Patienten mit Vitamin-K-Antagonist und Acetylsalicylsäure weiter behandelt (Dreifachtherapie) (n = 706)

Die Therapiedauer 1, 6 oder 12 Monate legte der behandelnde Arzt vor der Randomisierung fest. Der P2Y₁₂-Inhibitor konnte frei gewählt werden, die meisten Patienten (95 %) wurden mit Clopidogrel (75 mg/Tag), 4 % mit Ticagrelor (90 mg 2-mal täglich) und 1 % mit Prasugrel (10 mg/Tag) behandelt. *Primärer Sicherheitsendpunkt* war der Prozentsatz klinisch signifikanter Blutungen über 12 Monate beginnend von der ersten Gabe bis zwei Tage nach Absetzen der Therapie.

Weniger Blutungsereignisse mit Rivaroxaban

Zwischen Mai 2013 und Juli 2015 wurden 2124 Patienten in die Studie eingeschlossen. In Gruppe 1 brachen 21 %, in Gruppe 2 21,1 % und in Gruppe 3 29,4 % der Patienten die Therapie

vorzeitig ab. Die demographischen Parameter der Patienten in den drei Gruppen waren ähnlich, das Durchschnittsalter lag bei 70 Jahren, 75 % waren Männer. Knapp 30 % litten an einem Diabetes mellitus. Der INR bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten lag zu 65 % im therapeutischen Bereich und unterschied sich in den verschiedenen Regionen nicht. Nach 12 Monaten war der primäre Sicherheitsendpunkt bei 16,8 % der Patienten unter Rivaroxaban/P2Y₁₂-Inhibitor (Gruppe 1), bei 18 % unter Rivaroxaban/P2Y₁₂-Inhibitor/Acetylsalicylsäure (Gruppe 2) und bei 26,7 % unter VKA/P2Y₁₂-Inhibitor/Acetylsalicylsäure (Gruppe 3) aufgetreten (**Abb. 1**). Das Hazard-Ratio für den Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 3 lag bei 0,59 (95%-KI 0,47–0,76; p < 0,001). Das Blutungsrisiko war absolut um 9,9 Prozentpunkte niedriger mit einer Number needed to treat (NNT) von 11. Für den Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 ergab sich ein HR von 0,63 (95%-KI 0,50–0,80; p < 0,001), was eine Senkung des Blutungsrisikos um 8,7 Prozentpunkte mit einer NNT von 12 bedeutet. Die niedrigere Blutungsrate in den beiden Rivaroxaban-Gruppen im Vergleich zur VKA-Gruppe konnte in multiplen Subgruppen gesehen werden.

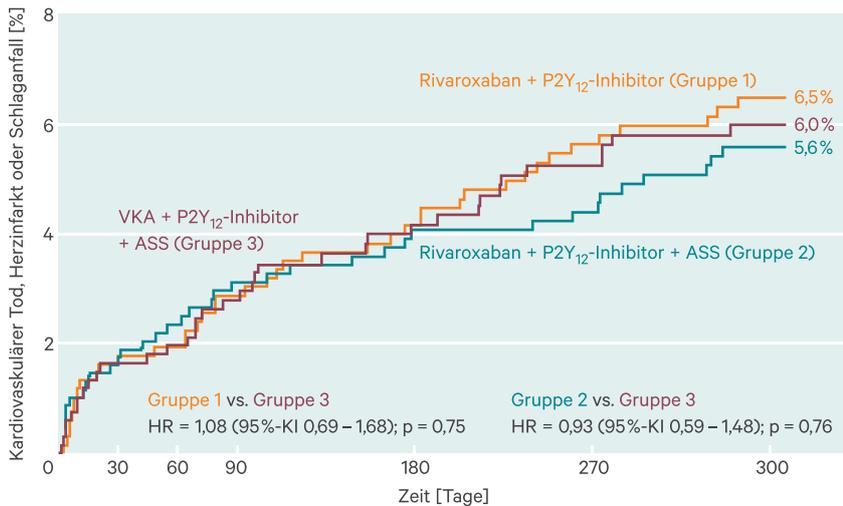


Abb. 2. PIONEER AF-PCI-Studie: Sekundärer Endpunkt Wirksamkeit [1, 2]; ASS: Acetylsalicylsäure; VKA: Vitamin-K-Antagonist; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Die *Wirksamkeit* wurde in *sekundären Endpunkten* analysiert. Ein kardiovaskuläres Ereignis wie kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall trat bei 6,5% der Patienten in Gruppe 1, 5,6% in Gruppe 2 und 6,0% in Gruppe 3 auf (**Abb. 2**). Für den Vergleich von Gruppe 1 mit Gruppe 3 ergab sich damit ein HR von 1,08 (95%-KI 0,69–1,68; $p = 0,75$), für den Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 3 eine HR von 0,93 (95%-KI 0,59–1,48; $p = 0,76$). Allerdings war die Studie nicht dahingehend ausgerichtet, um Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Therapieregime nachzuweisen. Auch die Häufigkeit der einzelnen Wirksamkeitseindpunkte unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht: So waren auch Schlaganfälle im Vergleich mit der Vitamin-K-Antagonist/DAPT-Behandlung unter Rivaroxaban plus P2Y₁₂-Inhibitor (HR 1,07; 95%-KI 0,39–2,96) bzw. Rivaroxaban plus P2Y₁₂-Inhibitor plus ASS (HR 1,36; 95%-KI 0,52–3,58) ähnlich häufig.

Ähnlich häufige Gesamtsterblichkeit, weniger Hospitalisierungen

In einer Post-hoc-Analyse wurde das Risiko für die Gesamtsterblichkeit

und eine erneute Hospitalisierung untersucht [3]. In Gruppe 1 mussten 34,1% der Patienten, in Gruppe 2 31,2% und in Gruppe 3 41,5% erneut ins Krankenhaus aufgenommen werden. Eine erneute Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen war bei jeweils 20,3% der Patienten in Gruppe 1 sowie bei 28,4% in Gruppe 3 erforderlich. Blutungen waren bei 6,5% der Patienten in Gruppe 1, 5,4% in Gruppe 2 und 10,5% in Gruppe 3 der Grund für die erneute Krankenhausaufnahme. Die Gesamtsterblichkeit war in den drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Meinungen der Diskutanten

Der wichtigste Befund der Studie lässt sich nach Aussage von Diskutant Prof. Dr. Gabriel Steg, Hôpital Bichat, Universität Paris, in einem Satz zusammenfassen: „Rivaroxaban-basierte Regime, kombiniert mit einem P2Y₁₂-Inhibitor oder DAPT, reduzieren Blutungen im Vergleich zu VKA und DAPT.“ Er wies darauf hin, dass dies eine von wenigen Studien sei, in der versucht wurde, die Frage der optimalen Kombination bei Patienten mit VHF nach PCI zu untersuchen, und es sei

die bisher einzige Studie, in der ein neues Antikoagulans geprüft wurde. Diese Studie sei gut konzipiert und durchgeführt worden und den Autoren müsse dazu gratuliert werden: „Pioneer AF-PCI ist ein wichtiger und robuster Beitrag zur derzeit verfügbaren begrenzten Evidenz zu Vorhofflimmern und PCI.“

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen von Rivaroxaban (15 mg/Tag oder die „Baby-Dosis“ von 2,5 mg zweimal täglich) sind bislang für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern (SPAF) nicht zugelassen. In einem begleitenden Editorial in Circulation schlussfolgerte Prof. Dr. Deepak L. Bhatt, Brigham and Women’s Hospital Heart & Vascular Center, Boston (USA): Bis zum Vorliegen weiterer Daten zum optimalen antithrombotischen Cocktail „sollte bei Patienten, die nicht in klinischen Studien behandelt werden, eine orale Dreifachtherapie mit zwei Plättchenhemmern und einem Antikoagulans in voller Dosis als Routinetherapie vermieden werden.“

Literatur

1. Gibson CM et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention PIONEER AF-PCI. Scientific Session 2016 der American Heart Association, 12. bis 16. November 2016, New Orleans/USA. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4096/presentation/58259>
2. Gibson CM et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016, online publiziert am 14. November 2016, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611594>
3. Gibson CM et al. Recurrent hospitalization among patients with atrial fibrillation undergoing intracoronary stenting treated with 2 treatment strategies of rivaroxaban or a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy. Circulation, online publiziert am 14. November 2016, <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/11/11/CIRCULATIONAHA.116.025783>
4. Bhatt DL. O PIONEERS! – The beginning of the end of full dose triple therapy with warfarin? Circulation online publiziert am 14. November 2016, <http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/11/14/CIRCULATIONAHA.116.025923>.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nierenzellkarzinom (RCC) – adjuvante Therapie

Längeres krankheitsfreies Überleben mit Sunitinib durch frühen Einsatz in der Adjuvanz

ESMO

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sunitinib (Sutent®) konnte in der adjuvanten Behandlung, das heißt nach operativer Entfernung eines Nierenzellkarzinoms, das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko um mehr als ein Jahr gegenüber Placebo verlängert werden. Das zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studie S-TRAC, die im Rahmen eines Presidential Symposiums am 10. Oktober 2016 auf der Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO 2016) in Kopenhagen präsentiert wurden. Zeitgleich wurden die Daten online im New England Journal of Medicine publiziert.

Jedes Jahr werden weltweit etwa 300 000 Menschen mit der Diagnose Nierenzellkarzinom (RCC) konfrontiert, 129 000 Menschen sterben an ihrem Tumor. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 53 % für diejenigen im lokoregionalen Stadium (Stadium 3) und 8 % bei der metastasierten Erkrankung.

Sunitinib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der mehrere molekulare Ziele blockiert, die am Wachstum, der Proliferation und der Verbreitung von Krebs beteiligt sind. Zwei zentrale Zielstrukturen von Sunitinib sind der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR) und der thrombozytäre Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR), die von einigen soliden Tumoren exprimiert werden. Sie spielen eine elementare Rolle bei der Angiogenese, der Gefäßneubildung zum Tumor. Sunitinib hemmt zudem andere Ziele, die für das Tumorwachstum entscheidend sind,

darunter KIT, FLT3 und RET. Sunitinib gehört zu den Standardtherapien, die für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) empfohlen werden [4, 5]. Außerdem ist Sunitinib als Sutent® zur Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) zugelassen, wenn Imatinib nicht wirkt oder von den Patienten nicht vertragen wird, sowie zur Therapie von progressiven, gut differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) bei Patienten mit nicht-resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [7]. Bislang hat Sutent® keine Marktzulassung zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Vorteile beim RCC auch mit adjuvanter Therapie möglich

Die Prognose eines RCC hängt vom Krankheitsstadium und bestimmten



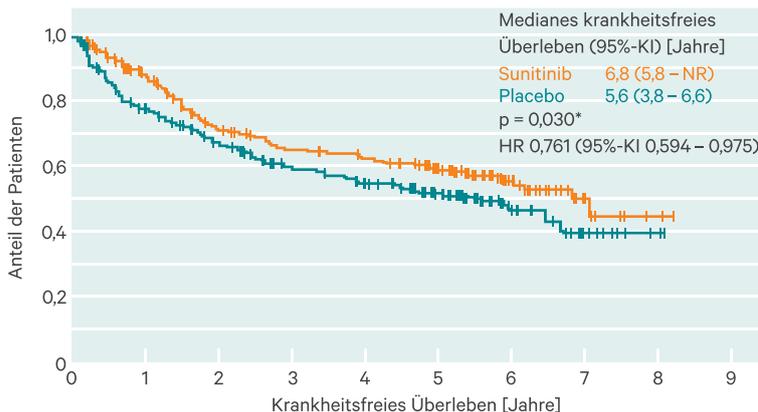
Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter www.arzneimitteltherapie.de.

Risikofaktoren zur Zeit der Diagnose ab. 16 % aller RCC sind lokoregional, aber 40 % dieser Patienten erfahren nach der Operation einen Rückfall und entwickeln dann Metastasen. Das würde auf den ersten Blick für eine adjuvante Therapie sprechen. Bislang zeigten aber weder Zytokin-, noch Hormon-, Immun- oder Radiotherapien Erfolge bei der adjuvanten Therapie des RCC [3]. In der ASSURE-Studie verglich man Sunitinib und Sorafenib in der Adjuvanz mit Placebo bei RCC-Patienten mit intermediärem und hohem Risiko, allerdings ohne Erfolg für die beiden TKI [1]. In der während des ESMO-Kongresses in Kopenhagen vorgestellten Studie standen nun Patienten mit lokoregionären, klarzelligem Nierenzellkarzinomen mit hohem Rückfallrisiko im Mittelpunkt des Interesses [2, 6]. Die Hochrisiko-Population bestand aus Patienten mit a) T3 N0 oder Nx, M0, b) T4 N0 oder Nx, M0 oder c) irgendein T, N1–2, M0. Es sollte geprüft werden, ob eine adjuvante Sunitinib-Therapie die krankheitsfreie Zeit bei diesen Hochrisiko-Patienten verlängern kann.

Die Studie S-TRAC

In der S-TRAC-Studie (Sunitinib trial as adjuvant treatment of renal cancer), einer randomisierten dop-



Patienten unter Risiko		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0	0

Abb. 1. Krankheitsfreies Überleben: Im Median betrug die krankheitsfreie Zeit, bestimmt durch ein unabhängiges Review-Komitee in der Sunitinib-Gruppe 6,8 Jahre vs. 5,6 Jahre unter Placebo (mod. nach [6]). HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall.

*Zweiseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test

pelblinden Phase-III-Studie, wurden zwischen September 2007 und April 2011 615 Patienten mit lokal reseziertem Nierenzellkarzinom und hohem Rezidivrisiko rekrutiert. Nach der Operation erhielten sie entweder ein Jahr lang 50 mg Sunitinib oder Placebo täglich in einem 4/2-Schema (vier Wochen Medikation gefolgt von zwei Wochen Pause) oder nur bis zum erneuten Auftreten der Erkrankung, dem Auftreten einer sekundären Malignität, intolerabler Toxizität oder Austritt aus der Studie. Eine Dosisreduktion höchstens auf 37,5 mg/Tag war erlaubt. Der erste Studienendpunkt, das krankheitsfreie Überleben, wurde definiert als Zeitintervall vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten beziehungsweise Wiederauftreten einer sekundären Malignität oder Tod. Das Wiederauftreten bezog sich auf ein lokales oder metastasiertes Rezidiv des Primärtumors. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse zeigte sich, dass das krankheitsfreie Überleben für die Patienten im Sunitinib-Arm statistisch signifikant um mehr als ein Jahr gegenüber Placebo verlängert worden war (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall

[KI] 0,59–0,98; p = 0,03). Die mediane Zeit bis zum Rezidiv nach Operation lag unter Sunitinib bei 6,8 Jahren und unter Placebo bei 5,6 Jahren, was einer Risikoreduktion von 24 % entspricht (Abb. 1). Zu diesem Zeitpunkt war es bei 113 von 309 Patienten (36,6 %) in der Sunitinib-Gruppe zu Rückfällen, Zweitkarzinomen oder Tod gekommen im Vergleich zu 144 von 306 Patienten (47,1 %) in der Placebo-Gruppe. Die Daten zum Gesamtüberleben, einem der zweiten Studien-Endpunkte, waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht aussagekräftig, das mediane Gesamtüberleben noch in keinem der beiden Arme erreicht. Zu Nebenwirkungen durch die Therapie kam es bei 99,7 % in der Sunitinib- versus 88,5 % in der Placebo-Gruppe. Im Verum-Arm handelte es sich dabei hauptsächlich um Diarrhö, palmar-plantare Erythrodyssäthesie (PPE), Hypertension, Fatigue und Übelkeit. In 28,1 % versus 5,6 % wurde aufgrund der Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen. In Bezug auf die Lebensqualität, bestimmt mit dem QLQ-C30-Fragebogen, ergaben sich für die Sunitinib-Gruppe in dem einen Jahr Therapiezeit signifikant

niedrigere Scores. Allerdings war es zu erhöhter Toxizität während diesen einen Jahres sowie Einschränkung der Lebensqualität gekommen. Zusammengefasst blieb jedoch der positive Effekt auf das krankheitsfreie Überleben der Sunitinib-Behandlung nicht nur in diesem einen Jahr, sondern auch danach erhalten (Abb. 1). So waren nach drei und nach fünf Jahren noch deutlich mehr Patienten im Verum-Arm vorfallsfrei als im Placebo-Arm.

Quelle

Chairs: F. Ciardiello, Napoli, Italy, A. Cervantes, Valencia, Spain, Presidential Symposium 3, ESMO 2016 Congress, Copenhagen, 10. Oktober 2016.

Literatur

1. Haas NB, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;387:2008–16.
2. Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2016, Abstract LBA11_PR.
3. Janowitz T, et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma – past, present, and future. *Semin Oncol* 2013;40:482–91.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Letzter Zugriff am 07.01.2017).
5. Ljungberg B, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2015. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma> (Letzter Zugriff am 07.01.2017).
6. Ravaud A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375:2246–54.
7. SUTENT® Fachinformation. Stand Februar 2016.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Hochrisiko-Melanom

Adjuvante Therapie mit Ipilimumab verlängert Überleben



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Erstmals konnte mit einer adjuvanten Therapie bei Patienten mit Stadium-III-Melanom eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Bei Behandlung mit dem CTLA-4-Hemmer Ipilimumab lebten nach fünf Jahren noch 65 % der Patienten, während es unter Placebo 54 % waren. Diese aktualisierten Ergebnisse der Phase-III-Studie EORTC 18071 wurden am 8. Oktober 2016 auf dem ESMO-Kongress in Kopenhagen vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert.

Mit steigender Inzidenz an Melanomen sind bei immer mehr Patienten die Lymphknoten befallen (Stadium-III-Melanom). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Lymphknotenbefall systemische Metastasen auftreten, ist eng mit mikroskopisch nachweisbarem beziehungsweise tastbarem Lymphknotenbefall sowie mit der Zahl der positiven Lymphknoten assoziiert. Das Fünf-Jahres-Überleben liegt im Stadium IIIA bei 78 %, im Stadium IIIB bei 59 % und im Stadium IIIC bei 40 %. Eine adju-

vante Therapie mit Interferon zeigt nur wenig Wirkung.

EORTC-18071-Studie

Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) untersuchte deshalb in einer Phase-III-Studie (EORTC 18071) Wirksamkeit und Verträglichkeit des CTLA-4-Hemmers Ipilimumab (Yervoy®) in der adjuvanten Therapie von Hochrisikopatienten mit malignem Melanom im Stadium III, die sich einer kompletten

Es stand in der AMT

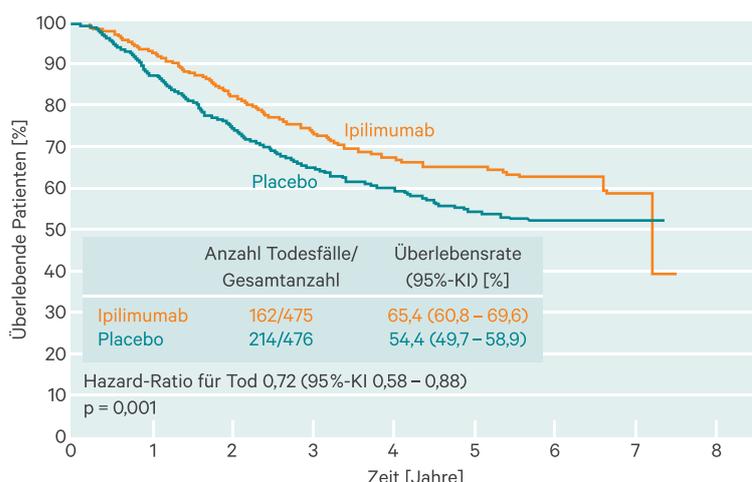
Melanome – Ipilimumab auch in der Adjuvanz einsetzen?
Arzneimitteltherapie 2015;33:42.

regionalen Lymphknotendissektion unterzogen hatten. In 19 Ländern waren in 99 Zentren zwischen Juli 2008 und August 2011 951 Patienten eingeschlossen worden. Randomisiert und doppelblind erhielten 475 Patienten Ipilimumab initial 10 mg/kg viermal alle drei Wochen, dann alle 12 Wochen, 476 Patienten bekamen Placebo.

Die Behandlung dauerte bis zur Progression oder intolerablen Toxizität, maximal jedoch drei Jahre. Allerdings wurden nur 13,4 % der Patienten in der Ipilimumab-Gruppe über drei Jahre behandelt. 49,7 % brachen die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Wirkungen von Ipilimumab ab. Im Median erhielten die Patienten vier Dosen des CTLA-4-Hemmers und acht Dosen Placebo.

Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS), er war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,7 Jahren erreicht. Diese Daten waren im Mai 2015 publiziert worden [1]: Im Median lebten die Patienten der Ipilimumab-Gruppe 26,1 Monate, die der Placebo-Gruppe 17,1 Monate ohne erneutes Rezidiv ($p = 0,0013$) (siehe auch Arzneimitteltherapie 2015;33:42). Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war damals noch nicht erreicht.

Diese Ergebnisse führten im Oktober 2015 zur FDA-Zulassung von Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht für die adju-



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Ipilimumab	475	431	369	325	290	199	62	4	-
Placebo	476	413	348	297	273	173	58	3	-

Abb. 1. EORTC-18071-Studie: Gesamtüberleben von Patienten mit malignem Melanom im Stadium III, die adjuvant mit Ipilimumab oder Placebo behandelt worden waren [2, 3]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

vante Therapie des Melanoms. In der EU ist Ipilimumab für diese Indikation nicht zugelassen.

Gesamtüberleben nach fünf Jahren Follow-up

Beim ESMO-Kongress in Kopenhagen wurden nun die aktualisierten Ergebnisse der EORTC-Studie nach einer Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren vorgestellt. Das RFS blieb in der Ipilimumab-Gruppe auch nach fünf Jahren mit 27,6 Monaten signifikant länger als mit 17,1 Monaten in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,64–0,89; $p < 0,001$). Nach fünf Jahren lebten in der Ipilimumabgruppe noch 41 % der Patienten ohne Rezidiv, in der Placebogruppe 30 %, ein Unterschied von 11 Prozentpunkten.

Auch der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war in der Ipilimumab-Gruppe signifikant besser mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 65,4 % versus 54,4 %, ebenfalls ein Unterschied von 11 Prozentpunkten. Ipilimumab senkte das relative Risiko zu sterben im Vergleich zu Placebo um 28 % (HR 0,72; 95%-KI 0,58–0,88; $p = 0,001$) (Abb. 1). Das relative Risiko für distante Metastasen sank durch die Ipilimumab-Behandlung um 24 % (HR 0,76; 95%-KI 0,64–0,92; $p = 0,002$).

Wirksamkeit teuer erkaufte

Die unerwünschten Wirkungen der Ipilimumab-Therapie sind erheblich. Im Vergleich zur ersten Vorstellung

der Ergebnisse im Jahr 2015 waren zwar keine neuen unerwünschten Wirkungen aufgetreten, aber fast alle Patienten unter Ipilimumab berichteten über irgendeine Nebenwirkung. Bei mehr als der Hälfte (54,1 %) kam es zu Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4, während dies in der Placebo-Gruppe in 26,2 % der Fall war. Besonders belastend sind immunbezogene unerwünschte Wirkungen, die sich vor allem an der Haut, im Gastrointestinaltrakt, im endokrinen System, an der Leber und am Nervensystem zeigten. Immunbedingte Reaktionen vom Grad 3/4 waren mit 16,1 % am Gastrointestinaltrakt am häufigsten, gefolgt von der Leber mit 10,8 % und dem endokrinen System mit 7,9 %. Als problematisch erwiesen sich Kolitiden mit dem Risiko von Perforationen sowie Hypophysitiden, die eventuell eine lebenslange Hormonersatztherapie erforderlich machen.

Fünf Patienten verstarben aufgrund von Ipilimumab-bedingten Nebenwirkungen: drei Patienten an einer Kolitis, ein Patient an Myokarditis und ein Patient an Multiorganversagen, das mit einem Guillain-Barré-Syndrom assoziiert war.

Trotzdem: historischer Meilenstein

Nach Meinung von Prof. Dr. Olivier Michielin, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz, hat diese Studie einen neuen historischen Meilenstein bei der Suche nach der optimalen Behandlung des Melanoms gesetzt.

Infokasten

Ipilimumab ist in Europa als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung fortgeschrittener (nicht resezierbarer oder metastasierter) Melanome bei Erwachsenen indiziert [aktuelle Fachinformationen von Yervoy® und Opdivo®].

Ihre Ergebnisse zeigten zum einen, dass der Überlebensvorteil mit der CTLA-4-Blockade im Stadium IV der Erkrankung sich auch auf das adjuvante Setting übertragen lasse, zum anderen sei dies der erstmalige Nachweis, dass auch im adjuvanten Setting eine T-Zell-Response erhalten werden kann. Das weist darauf hin, dass eine residuelle Erkrankung ausreiche, um spezifische Prozesse anzustoßen. Michielin wies darauf hin, dass die Entscheidung zur Therapie die Toxizität berücksichtigen müsse und die Patienten nur in entsprechend erfahrenen Zentren behandelt werden sollten.

Quellen

1. Eggermont AM, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:522–30.
2. Eggermont AM, et al. Ipilimumab vs placebo after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial. ESMO-Kongress 2016, Abstract LBA4-PR.
3. Eggermont AM, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:1845–55.

Rezidiertes Ovarialkarzinom

Niraparib verlängert progressionsfreies Überleben



Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Bei Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Niraparib leben Frauen mit platin-sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom im Vergleich zu Placebo signifikant länger ohne erneute Progression der Erkrankung. Dies zeigten die erstmals bei der Jahrestagung 2016 der European Society of Medical Oncology (ESMO) am 8. Oktober in Kopenhagen vorgestellten Ergebnisse der Phase-III-Studie ENGOT-OV16/NOVA, die parallel online im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Das Ovarialkarzinom verursacht unter den gynäkologischen Tumoren die häufigsten Todesfälle. Trotz guten initialen Ansprechens eines Tumors im fortgeschrittenen Stadium auf eine Platin- oder Taxan-haltige Therapie kommt es bei den meisten Patientinnen zum Rezidiv. Platinsensitive Tumoren können erneut mit Platin behandelt werden, die Wirksamkeit nimmt jedoch im Lauf der Zeit ab und die Toxizität steigt. Deshalb wird intensiv nach Therapieansätzen gesucht, mit denen die Zeit zwischen den Behandlungen verlängert werden kann und die weniger toxisch sind als Platin.

PARP-Inhibitoren bei Ovarialkarzinom

Die Wirksamkeit von Inhibitoren des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP) bei Frauen mit Ovarialkarzinom ist schon länger bekannt. So hat die EU-Kommission vor einem Jahr den PARP-Hemmer Olaparib (Lynparza®) für die Erhaltungstherapie bei Frauen mit platin-sensitivem Rezidiv eines „high grade“ serösen epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms mit BRCA-Mutation in der Keimbahn und/oder somatisch zugelassen. Voraussetzung ist, dass sie auf eine Platin-basierte Chemo-

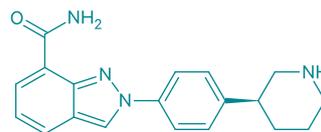


Abb. 1. PARP-Inhibitor Niraparib (Tesaro)

therapie vollständig oder teilweise angesprochen haben.

Niraparib (Abb. 1) ist ein weiterer hoch selektiver Inhibitor der PARP, die Schäden in der DNA entdecken und reparieren kann.

Wirksam bei breitem Patientenspektrum

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ENGOT-OV16/NOVA wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Niraparib als Erhaltungstherapie bei einer breiten Population von Frauen mit platin-sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom untersucht. In die Studie wurden 553 Frauen aufgenommen und nach der BRCA-Mutation in der Keimbahn in zwei Kohorten aufgeteilt. 203 Frauen wiesen eine BRCA-Mutation auf, bei 350 Frauen war keine Keimbahn-BRCA-Mutation nachzuweisen. Nicht-BRCA-mutierte Frauen wurden zudem auf einen homologen Rekombinations-Reparaturdefekt (HRD) untersucht, der mit einer ungenügenden DNA-Reparatur assoziiert ist.

Jede der beiden Kohorten wurde 2:1 randomisiert mit Niraparib (300 mg/Tag) oder Placebo bis zur Progression der Erkrankung behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Dieser wurde erreicht. Niraparib verlängerte im Vergleich zu Placebo das mediane PFS:

- Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation in der Keimbahn von 5,5 auf 21,0 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,27; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,173– 0,410; $p < 0,0001$) (Abb. 2)
- Bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation von 3,0 auf 9,3 Monate

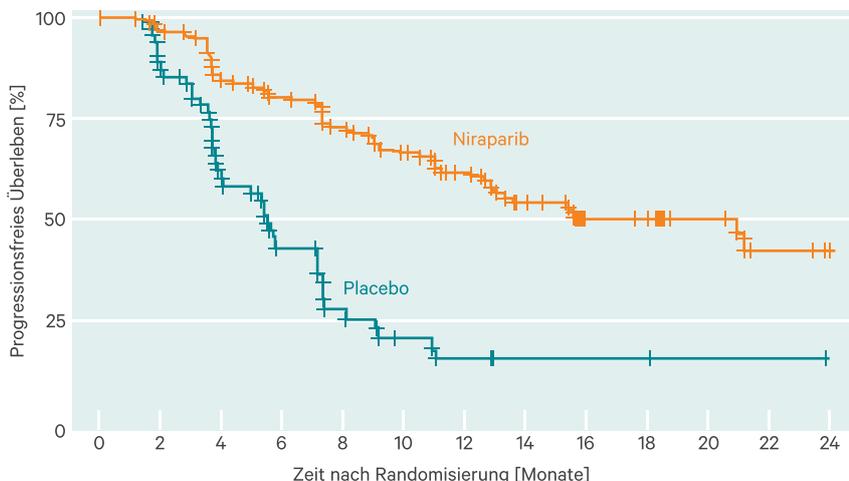


Abb. 2. Wirkung von Niraparib auf das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation in der Keimbahn im Vergleich zu Placebo (nach [Mirza et al. 2016])

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

(HR 0,45; 95%-KI 0,338–0,607; $p < 0,0001$)

- Bei der Subgruppe von Patientinnen ohne BRCA-Mutation mit HRD von 3,8 auf 12,9 Monate (HR 0,38; 95%-KI 0,243–0,586; $p < 0,0001$)

Damit wurde das relative Risiko der Krankheitsprogression durch die Behandlung mit Niraparib um 73 %, 55 % beziehungsweise 62 % verringert. Eine exploratorische Analyse zeigte, dass auch HRD-negative Tumoren auf Niraparib ansprachen. Das PFS verlängerte sich von 3,8 auf 6,9 Monate (HR 0,58; 95%-KI 0,361–0,922; $p = 0,2269$). Die Wirkung von Niraparib war in allen Subgruppen nachweisbar. Sekundäre Endpunkte wie das Chemotherapie-freie Intervall oder die Zeit bis zur nächsten Therapie wurden bei Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu Placebo ebenfalls jeweils signifikant verlängert. Daten zum Gesamtüberleben sind derzeit noch nicht reif.

Hämatologische Nebenwirkungen häufig

Häufigste unerwünschte Wirkungen waren hämatologischer Art, die bei mehr als 10 % der Patientinnen vom Grad 3/4 waren. 33,8 % litten unter einer Thrombozytopenie, 25,3 % unter einer Anämie und 19,6 % wiesen eine Neutropenie auf. Die hämatologischen Nebenwirkungen traten vorwiegend in den ersten drei Behandlungsmonaten auf und konnten durch Dosisanpassung gemanagt werden. Häufigste nichthämatologische Nebenwirkungen waren Hypertonie (8,2 %) Fatigue (8,2 %) und Übelkeit (3 %). Von den mit Niraparib behandelten Patientinnen brachen 14,7 % die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen ab, unter Placebo waren es 2,2 %.

Die Lebensqualität der mit Niraparib behandelten Patientinnen war nicht schlechter als die der Patientinnen unter Placebo.

PARP-Hemmung bei Frauen ohne BRCA-Mutation

Für Dr. Sandro Pignata, Neapel, Italien, war das Ansprechen der Patientinnen ohne BRCA-Mutation von besonders großer Bedeutung. Dieses außergewöhnliche Ergebnis bedeute eine Änderung der klinischen Praxis und öffne die Tür für die PARP-Hemmung zu den Patientinnen ohne BRCA-Mutation. Pignata wies darauf hin, dass ein hoher Anteil der Patientinnen sehr lange mit Niraparib behandelt werden konnte. Bei diesen „exceptional responders“ sei der

Krankheitsverlauf verändert worden. Allerdings könne man bislang nicht erkennen, welche Patientinnen ein solch gutes Ansprechen zeigten.

Quellen

Mirza M, et al. A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). ESMO-Kongress 2016, Abstract LBA3-PR.

Mirza M, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64.

Diabetes mellitus Typ 2

SGLT2-Hemmer Ertugliflozin senkt HbA_{1c} signifikant

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der in klinischer Entwicklung befindliche SGLT2-Hemmer Ertugliflozin senkte in der Phase-III-Studie VERTIS SITA2 den HbA_{1c} von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 um 0,69 Prozentpunkte (5 mg/Tag) beziehungsweise um 0,76 Prozentpunkte (15 mg/Tag) und wirkte damit signifikant stärker als Placebo ($p < 0,001$ für beide Vergleiche), wenn er zusätzlich zu Sitagliptin (100 mg/Tag) und stabiler Metformin-Therapie (≥ 1500 mg/Tag) gegeben wurde. Ertugliflozin erreichte damit den primären Endpunkt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden beim 52. Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) Mitte September 2016 in München vorgestellt.

Ertugliflozin (Abb. 1) ist ein von MSD Sharp & Dohme und Pfizer entwickelter oral anwendbarer SGLT2-Inhibitor, der derzeit im klinischen Entwicklungsprogramm VERTIS (Evaluation of Ertugliflozin efficacy and safety) untersucht wird. VERTIS umfasst insgesamt neun Phase-III-Studien mit etwa 12 600 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes. SGLT2- und DDP4-Hemmer wie Sitagliptin (Januvia®) senken den Blutzuckerspiegel über unterschiedliche Mechanismen, die sich jedoch so

ergänzen, das additive Wirkungen zu erwarten sind.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten VERTIS-SITA2-Studie erhielten 463 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem Ausgangs-HbA_{1c} zwischen 7,0 und 10,5 % einmal täglich Ertugliflozin 5 mg ($n = 156$), Ertugliflozin 15 mg ($n = 154$) oder Placebo ($n = 153$) zusätzlich zu Metformin und Sitagliptin über 26 Wochen.

Die demographischen Parameter der drei Gruppen waren ähnlich.

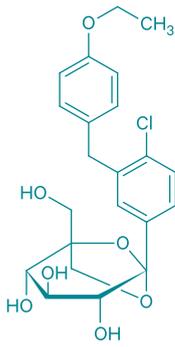


Abb. 1. SGLT2-Hemmer Ertugliflozin

Signifikante Senkung des HbA_{1c}

Die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin senkte den HbA_{1c} nach 26 Wochen signifikant um 0,8 (5 mg) beziehungsweise 0,9 Prozentpunkte (15 mg) im Vergleich zu Placebo (Abb. 2). Die Studie war nicht darauf angelegt, die Wirksamkeit der beiden Ertugliflozin-Dosierungen zu vergleichen. Mehr Patienten unter Ertugliflozin 5 mg und 15 mg, nämlich 32,1 und 39,9 %, erreichten den HbA_{1c}-Zielwert von < 7 % im Vergleich zu Placebo mit 17,0 % (p < 0,001 für beide Vergleiche basierend auf adjustierten Odds-Ratios).

Der Nüchternblutglucose-Spiegel nahm unter Ertugliflozin 5 mg im Mittel um 25,1 mg/dl, unter Ertugliflozin 15 mg um 31,3 mg/dl jeweils signifikant stärker als unter Placebo (p < 0,001 für beide Vergleiche) ab. Das Körpergewicht sank unter 5 mg Ertugliflozin im Mittel um 2,0 kg, unter 15 mg Ertugliflozin um 1,7 kg und damit signifikant stärker als unter Placebo mit 1,3 kg (p < 0,001 für beide Vergleiche).

Der systolische Blutdruck wurde unter Ertugliflozin im Mittel um 2,9 mm Hg und unter Ertugliflozin 15 mg um 3,9 mm Hg jeweils signifikant stärker reduziert als unter Placebo (p < 0,019 bzw. p < 0,002).

Gute Verträglichkeit

Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war ähnlich zwischen Ertugli-

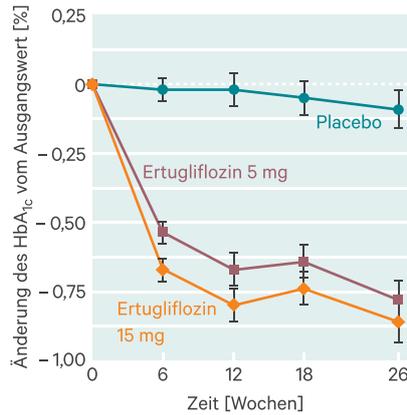


Abb. 2. Änderung des HbA_{1c} bei zusätzlicher Gabe von Ertugliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Least squares ± Standardfehler) [Lauring B, et al. 2016]

flozin 5 mg (41,7 %), Ertugliflozin 15 mg (43,8 %) und Placebo (48,4 %). Ebenfalls ähnlich war die Häufigkeit schwerer unerwünschter Wirkungen mit 4,5 % unter Ertugliflozin 5 mg, 2,0 % unter Ertugliflozin 15 mg und 3 % unter Placebo. Ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Wirkungen war in allen Gruppen selten: 3,2 % unter Ertugliflozin 5 mg, 0,7 % unter

Ertugliflozin 15 mg und 0,7 % unter Placebo.

Eine höhere Inzidenz genitaler Pilzinfektionen wurde bei den Patienten beobachtet, die Ertugliflozin 5 mg oder 15 mg einnahmen (Männer 4,9 % bzw. 12,7 %, Placebo 1,9 %; Frauen: 8,0 % bzw. 12,7 %, Placebo 1,9 %). Harnwegsinfektionen traten unter Placebo (2,0 %), Ertugliflozin 5 mg (2,6 %) und Ertugliflozin 15 mg (4,6 %) ähnlich häufig auf. Ebenso kam es ähnlich selten zu symptomatischen Hypoglykämien (2,6 % unter Placebo, 3,8 % unter Ertugliflozin 5 mg, 0,7 % unter Ertugliflozin 15 mg) sowie zu Hypovolämien (Placebo 0,7 %, Ertugliflozin 5 mg 0,6 %, Ertugliflozin 15 mg 0,7 %).

Quelle

Lauring B, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in subjects with T2DM inadequately controlled on the dual combination of metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 trial. 52. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), München, 15. September 2016. Oral presentation #181.

Diabetes mellitus Typ 2

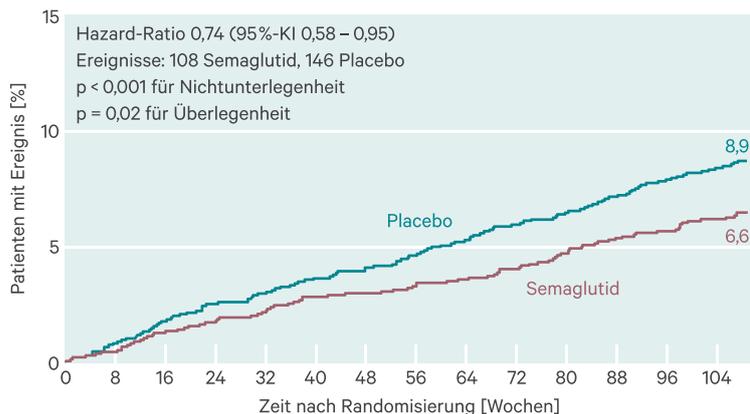
GLP1-Analogen Semaglutid reduziert kardiovaskuläres Risiko

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der noch in klinischer Entwicklung befindliche GLP1-Rezeptoragonist Semaglutid kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das kardiovaskuläre Risiko signifikant senken. Dies ergab die SUSTAIN-6-Studie, deren Ergebnisse erstmals bei der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) am 16. September 2016 in München vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurden.

Semaglutid ist ein von Novo Nordisk entwickeltes GLP1-Analagon, das sich durch eine lange Halbwertszeit von etwa 170 h auszeichnet. Dies ermöglicht eine einmal wöchentliche subkutane Gabe. Derzeit wird Semaglutid im Phase-III-

Programm SUSTAIN (Semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes) in sechs Studien mit mehr als 7000 Patienten mit Diabetes mellitus untersucht. Erste Daten aus dem SUSTAIN-Programm (Studien 1 bis 5) wurden



Patienten unter Risiko									
Semaglutid	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524	1513	
Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479	1466	

Abb. 1. SUSTAIN-6-Studie: Wirkung von Semaglutid auf den primären Endpunkt. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis wurde durch die Behandlung mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo signifikant um relativ 26 % verringert (nach [Marso SP et al. 2016]).

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse mit Semaglutid

Der primäre Endpunkt trat bei 108/1648 Patienten (6,6 %) unter Semaglutid und bei 146/1649 Patienten (8,9 %) in der Placebo-Gruppe auf (Abb. 1). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis um 26 % (Hazard-Ratio [HR] 0,74; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,02$ für Überlegenheit).

Der Unterschied basierte darauf, dass Semaglutid die Zahl der Herzinfarkte deutlich (Ereignisrate 2,9 zu 3,9 %; $p = 0,12$) und die der Schlaganfälle (1,6 zu 2,7 %; $p = 0,04$) signifikant verringerte. Die Effekte waren auch in den Subgruppen nachweisbar.

Die Zahl der kardiovaskulär bedingten Todesfälle (2,8 % zu 2,7 %) unterschied sich dagegen in beiden Gruppen nicht. Auch in der Gesamtsterblichkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (3,8 % Semaglutid, 3,6 % Placebo).

Der systolische Blutdruck sank bei Therapie mit Semaglutid im Median um 1,27 beziehungsweise 2,59 mm Hg. Außerdem nahmen die Teilnehmer sehr viel stärker ab – um 3,6 und 4,9 kg – in der Placebogruppe waren es nur 0,5 – 0,7 kg. Wie auch bereits bei anderen GLP1-Analoga beobachtet, stieg die Herzfrequenz unter Semaglutid leicht um 2,0 beziehungsweise 2,5 Schläge/Minute. Der HbA_{1c}-Wert nahm bis Woche 104 unter Semaglutid 0,5 mg um 1,1 Prozentpunkte (Placebo -0,4 Prozentpunkte) und unter Semaglutid 1,0 mg um 1,4 Prozentpunkte (Placebo -0,4 Prozentpunkte) ab. Mit Semaglutid erreichten mehr Patienten einen Zielwert unter 7 % beziehungsweise unter 6,5 %. Der Nüchternblutglucose-Spiegel sank mit Semaglutid 0,5 mg um 1,7 mmol/l, mit Semaglutid 1 mg um 2,1 mmol/l und damit signifikant stärker als in der jeweiligen Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

bislang bei verschiedenen Kongressen vorgestellt. Semaglutid senkte in Monotherapie oder als Zusatztherapie zu Insulin das HbA_{1c} um 1,3 bis 1,8 Prozentpunkte. Das Körpergewicht sank in den SUSTAIN-Studien 1 bis 5 um 3,7 bis 6,4 kg.

Kardiovaskuläre Sicherheit von Semaglutid

In der SUSTAIN-6-Studie wurde – wie von den Zulassungsbehörden gefordert – die kardiovaskuläre Sicherheit von Semaglutid untersucht. In die Studie wurden in 230 Zentren in 20 Ländern 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (HbA_{1c} $\geq 7,0$ %) im Alter ab 50 Jahren mit klinisch symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung oder im Alter ab 60 Jahren mit subklinischer kardiovaskulärer Erkrankung eingeschlossen, die bislang mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin behandelt wurden. Sie wurden nach kardiovaskulärem Risiko, Insulinbehandlung und glomerulärer Filtrationsrate stratifiziert. Randomisiert erhielten sie Semaglutid 0,5 oder 1,0 mg, das über 4 bis 8 Wochen zu dieser Zieldosis auftitriert wurde, oder Placebo über insgesamt zwei Jahre.

Der primäre zusammengesetzte Endpunkt umfasste das erste Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall. Die Studie war auf Nichtunterlegenheit angelegt. Zu den weiteren sekundären Parametern gehörten zum Beispiel die Wirkungen auf den HbA_{1c}, den Nüchternblutglucosespiegel, den Glucosemetabolismus, das Körpergewicht, auf Retinopathie und Nephropathie sowie die Häufigkeit von Hypoglykämien. Rund 60 % waren Männer, das Durchschnittsalter lag bei 64,6 Jahren, das mittlere Körpergewicht bei 92,1 kg. Die Patienten waren im Mittel seit 13,9 Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt, ihr HbA_{1c} betrug im Durchschnitt 8,7 %. 93 % der Patienten litten an einer Hypertonie, 60,5 % an einer koronaren Herzkrankheit. 32,5 % hatten bereits einen Herzinfarkt und 11,6 % einen Schlaganfall durchgemacht. 23,6 % waren an einer Herzinsuffizienz erkrankt. Die kardiovaskulären Erkrankungen wurden mit Antihypertonika (93,5 %), Diuretika (38,2 %), Lipidsenkern (76,5 %) und Antithrombotika (76,3 %) behandelt. Antidiabetika erhielten 98,4 % und Insulin 58 % der Patienten.

Gastrointestinale Störungen und mehr Retinopathien

Gastrointestinale Störungen als häufigste unerwünschte Wirkung waren meist leicht bis mäßig schwer und traten vor allem in den ersten 30 Behandlungswochen auf. Eine leichte akute Pankreatitis trat bei neun Patienten unter Semaglutid und bei zwölf Patienten unter Placebo auf. Die Hypoglykämie-Rate unterschied sich in den Gruppen nicht, sie lag zwischen 21 und 23,1 %.

Die mit Semaglutid behandelten Patienten hatten ein geringeres Risiko für die Entstehung oder Verschlechterung einer Nephropathie. Unerwartet war jedoch, dass das Risiko für eine Retinopathie beziehungsweise Komplikationen einer Retinopathie bei Behandlung mit dem GLP1-Analogon im Vergleich zu Placebo

höher war: Bei 50 Patienten unter Semaglutid (3,0 %) und bei 29 Patienten unter Placebo (1,8 %) kam es zum erstmaligen Auftreten oder zur Verschlechterung einer Retinopathie (HR 1,76; $p = 0,02$). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 besteht eine Assoziation zwischen der raschen Senkung des Glucosespiegels und der Verschlechterung der Retinopathie. Ob dies auch für den Effekt von Semaglutid bei Diabetes mellitus Typ 2 zutrifft, ist unklar.

Ergebnisse klinisch bedeutsam

Prof. Dr. Lars Ryden diskutierte die SUSTAIN-6-Studie beim EASD-Kongress. Er lobte das Design und bezeichnete die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse durch Semaglutid als klinisch bedeutsam. Er geht von einer Beeinflussung athe-

rosklerotischer Vorgänge durch das GLP1-Analogon aus, weil es bis zu einem Jahr dauerte, bis sich bei den Ereignisraten eine Differenz zeigte. In der SUSTAIN-6-Studie konnte nun für das dritte Antidiabetikum nach Empagliflozin und Liraglutid gezeigt werden, dass es bei Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verringern kann.

Quellen

- Vorträge bei der 52. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) am 16. September 2016:
 Leiter L. Trial design, baseline characteristics. S35.1.
 Marso SP. Cardiovascular outcomes. S35.2.
 Vilsboll T. Clinical and metabolic outcomes. S35.3.
 Bain S. Safety outcomes. S35.4.
 Ryden L. Discussant. S35.5.
 Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

- Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Neues zur Pharmakotherapie
- Epilepsie: Diagnostik, Therapie und Therapiebeendigung

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Etelcalcetid** (Parsabiv, Amgen) bei erwachsenen Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus bei chronischer Nierenerkrankung, die hämodialysiert werden (s. Notizen Nr. 11/2016)
- **Ixazomib** (Ninlaro, Takeda) bei multiple Myelom (s. Notizen Nr. 11/2016)
- **Obeticholsäure** (Ocaliva, Intercept Pharma) bei primärer biliärer Cholangitis (s. Notizen Nr. 12/2016).
- **Olaratumab** (Lartruvo, Lilly) bei Weichteilsarkom (s. Notizen Nr. 11/2016)
- **Palbociclib** (Ibrance, Pfizer) bei fortgeschrittenem (metastasiertem) Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 11/2016)
- **Venetoclax** (Venclyxto, AbbVie) bei chronisch lymphatischer Leukämie (s. Notizen Nr. 12/2016).

Zulassungsempfehlung für Alectinib (Alecensa, Roche): Der ALK(anaplastische Lymphomkinase)-Hemmer soll zugelassen werden zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), das bereits mit Crizotinib behandelt wurde. Die Kapseln können oral eingenommen werden. Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungsempfehlung für Baricitinib (Olumiant, Eli Lilly): Der Wirkstoff ist ein Hemmstoff der Janus-Kinasen (JAK) und soll zugelassen werden zur Therapie der moderaten bis schweren rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten. Es soll bei Patienten eingesetzt werden, die bisher nicht ausreichend auf eine Therapie mit DMARDs angesprochen haben oder bei denen eine Therapie mit den entsprechenden Substanzen nicht möglich ist. Baricitinib kann oral eingenommen werden und kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungsempfehlung für Insulin aspart (Fiasp, Novo Nordisk): Das schnell wirkende Insulinanalogon soll angewendet werden zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. Die neue Formulierung Fiasp („faster-acting insulin aspart“) ist dem Insulin-aspart-haltigen Vorgängerpräparat NovoRapid bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nicht unterlegen, bei Typ-1-Diabetikern senkte es den HbA_{1c} sogar stärker. Zudem verbesserten sich unter dem neuen Präparat die postprandialen Blutzuckerspiegel. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua, Sanofi-Aventis): Die fixe Kombination aus dem basalen Insulinanalogon und dem

GLP-1-Rezeptor-Agonisten soll in zwei Dosierungen erhältlich sein: In 1 ml Injektionslösung sollen jeweils 100 Einheiten Insulin glargin kombiniert mit 33 oder 50 µg Lixisenatid enthalten sein. Angewendet werden soll das Antidiabetikum in Kombination mit Metformin zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, um die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn dies durch Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen Glucose-senkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin nicht erreicht wird. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungsempfehlung für Lonoctocog alfa (Afstyla, CSL Behring): Der rekombinante Faktor VIII soll in verschiedenen Dosierungen zur parenteralen Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungsempfehlung für Tenofovir-alafenamid (Vemlidy, Gilead): Der Reverse-Transcriptase-Hemmer soll zugelassen werden zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem minimalen Körpergewicht von 35 kg. Unter anderen Handelsnamen ist Tenofovir-alafenamid in Kombinationspräparaten bereits zur Therapie der HIV-Infektion bzw. zur HIV-Präexpositionsprophylaxe zugelassen. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

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

EMA www.ema.europa.eu

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

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, AbbVie) *empfohlen*: Der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor soll künftig bei Patienten mit der Hauterkrankung Hidradenitis suppurativa (acne inversa) ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungserweiterung für Aminolävulin-säure (Ameluz, Biofrontera Bioscience GmbH) *empfohlen*: Die Creme zur photodynamischen Therapie soll zukünftig auch zur Behandlung von oberflächlichen und/oder knotigen Basalzellkarzinomen bei Erwachsenen eingesetzt werden, wenn eine operative Entfernung aufgrund des Gesundheitszustands des Patienten oder aber wegen eines zu erwartenden schlechten kosmetischen Behandlungsergebnis nicht möglich ist. Bisher wird Aminolävulin-säure zur Behandlung aktinischer Keratosen eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für humanen C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze, Shire Services) *empfohlen*: Der Enzyminhibitor soll zukünftig auch bei Kindern mit hereditärem Angioödem ab einem Alter von zwei Jahren zur Behandlung von Angioödem-Attacken sowie zur Prophylaxe vor einem Eingriff angewendet werden können. Bei der Routineprophylaxe von Angioödem-Attacken wird die Altersgrenze von 12 auf 6 Jahre gesenkt.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Canakinumab (Ilaris, Novartis) *empfohlen*: Als zusätzliche Indikationen für den Interleukin-Inhibitor empfiehlt das CHMP:

- Autoinflammatorisches periodisches Fiebersyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren
- Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor periodisches Syndrom (TRAPS)
- Hyperimmunglobulin D-Syndrom/ Mevalonat-Kinase-Mangel
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF); hier soll Canakinumab in Kombination mit Colchicin angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Dolutegravir (Tivicay, ViiV Healthcare) *empfohlen*: Der antiretrovirale Wirkstoff ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen zugelassen, zukünftig dürfen auch Kinder ab sechs Jahren behandelt werden. Zudem sollen Tabletten mit 10 mg und 25 mg zugelassen werden, bisher sind Tabletten mit 50 mg verfügbar.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der SGLT-2-Hemmer soll für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und körperlicher Aktivität eingesetzt werden: in Monotherapie, wenn Metformin wegen Unverträglichkeit nicht geeignet ist, oder in Kombination mit anderen Antidiabetika. Für weitere Informationen zu Studienergebnissen, Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskulären Ereignissen sowie die untersuchte Patientenpopulation wird auf die entsprechenden Abschnitte in der Fachinformation verwiesen.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Everolimus (Votubia, Novartis) *empfohlen*: Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig auch zur Behandlung refraktärer Anfälle assoziiert mit tuberöser Sklerose (TSC) eingesetzt werden:

- Als zusätzliche Therapie bei Patienten ab zwei Jahren mit refraktären fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die mit TSC assoziiert sind
- sowie bei subependyalem Riesenzell-Astrozytom (SEGA), das mit TSC assoziiert ist

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Lacosamid (Vimpat, UCB) *empfohlen*: Das Antiepileptikum soll künftig auch als Monotherapie bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilep-

sie eingesetzt werden können. Bisher wird es als Zusatzbehandlung angewendet. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungserweiterung für Linagliptin (Trajenta, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Der DPP-4-Hemmer soll bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle eingesetzt werden:

- Als Monotherapie, wenn Metformin wegen Unverträglichkeit nicht geeignet, oder aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert ist
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung von Diabetes mellitus, einschließlich Insulin, wenn mit diesen keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht wird.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Linagliptin/Metformin (Jentaduo, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Die Kombination des DPP-4-Hemmers mit Metformin kann bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle eingesetzt werden:

- Wenn der Blutzucker trotz maximaler Metformin-Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- In Kombination mit anderen Antidiabetika, einschließlich Insulin, wenn mit diesen und Metformin keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden kann
- Bei Patienten, die bisher gleichzeitig mit Linagliptin und Metformin, aber in Form von getrennten Tabletten behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Meningokokken-Vakzine (Nimenrix, Pfizer) *empfohlen*: Der Konjugatimpfstoff (Meningokokken-Gruppen A, C, W-135 und Y) kann künftig ab einem Alter von 6 Wochen angewendet werden. Bisher war die Anwendung ab einem Alter von 12 Monaten vorgesehen.

Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungserweiterung für Ofatumumab (Arzerra, Novartis) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll künftig in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid auch bei Patienten mit rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden können. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung bei metastasiertem NSCLC unter den folgenden Voraussetzungen eingesetzt werden können: Erwachsene Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem Tumor-Proportion-Score (TPS) $\geq 50\%$ exprimieren und keine Mutationen von EGFR oder ALK aufweisen. Bisher ist der Einsatz nur nach dem Versagen einer Chemotherapie vorgesehen. Mitteilung der EMA vom 16.12.2016

Zulassungserweiterung für Vandetanib (Caprelsa, Genzyme) *empfohlen*: Der bei aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzte Proteinkinase-Inhibitor soll bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren angewendet werden können. Mitteilung der EMA vom 11.11.2016

Warnung des PRAC zu direkt wirkenden Virostatika gegen Hepatitis C: Bei Therapie mit direkt wirkenden Virostatika gegen Hepatitis C wie Daklinza (Daclatasvir), Exviera (Dasabuvir), Harvoni (Sofosbuvir/Ledipasvir), Olysio (Simeprevir), Sovaldi (Sofosbuvir) und Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) warnt das PRAC vor einem erhöhten Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung. Bei Patienten, die mit Hepatitis-B-(HBV) und -C-Viren (HCV) infiziert sind und eine Therapie mit den genannten Substanzen erhalten haben, sind Fälle einer Reaktivierung der vorher inaktiven Hepatitis-B-Infektion aufgetreten. Man vermutet, dass dies auf einer raschen, therapieinduzierten Abnahme der HCV beruht, die HBV supprimieren können. Die gegen HCV

gerichteten Substanzen wirken nicht gegen HBV. Eine Reaktivierung ist zwar selten, dennoch empfiehlt das PRAC, dass eine entsprechende Warnung in die Gebrauchsinformation aufgenommen wird. Hierüber wird das CHMP entscheiden. Mitteilung der EMA vom 2.12.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Crisaborol (Eucrisa, Palo Alto): Die topische Zubereitung mit dem Wirkstoff Crisaborol, einem PDE-4-Hemmer mit entzündungshemmenden Eigenschaften, wurde zugelassen zur Therapie der leichten bis mäßigen atopischen Dermatitis bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren. Mitteilung der FDA vom 14.12.2016

Zulassungserweiterung für Empagliflozin (Jardiance, Böhlinger Ingelheim): Der SGLT2-Hemmer soll zukünftig auch zur Reduktion kardiovaskulär bedingter Todesfälle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Bisher lautete die Indikation: Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als Monotherapie, wenn Metformin nicht eingesetzt werden kann oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, jeweils vorausgesetzt, dass Diät und Bewegung allein nicht ausreichen. Mitteilung der FDA vom 2.12.2016

Zulassung für Prasteron (Dehydroepiandrosteron [DHEA]) als einmal täglich anzuwendendes Vaginalinsert (Intrarosa, Quebec-based Endoceutics): Das Hormonpräparat soll zur Behandlung von Frauen, die mittelschwere bis schwere Schmerzen beim Geschlechtsverkehr haben, eingesetzt werden. Die Schmerzen beruhen häufig auf einer Vulva- und Vaginal-Atrophie aufgrund der sinkenden Hormonspiegel im Gewebe während und nach der Menopause. Mitteilung der FDA vom 17.11.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Apremilast (Otezla, Celgene) aufgrund neuer Hinweise zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten: Der Hersteller informiert über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (mit oder ohne Depression in der Anamnese) unter dem bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis eingesetzten Phosphodiesterase-Hemmer in klinischen Studien und nach Markteinführung (Häufigkeit $\geq 1/1000$ bis $\leq 1/100$). Auch Fälle von vollendetem Suizid wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Symptomen oder bei Einnahme von Arzneimitteln, die psychiatrische Symptome verursachen können, ist der Nutzen von Apremilast sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen. Die Behandlung mit Apremilast sollte abgebrochen werden, wenn neue psychiatrische Symptome oder eine Verschlechterung bestehender Symptome auftreten oder Suizidgedanken oder ein Suizidversuch festgestellt werden. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Anzeichen von Suizidgedanken zu informieren.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden aktualisiert: Sie enthalten jetzt einen Warnhinweis zu Depression sowie Suizidverhalten und Suizidgedanken.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 38–2016 vom 8.11.2016

Rote-Hand-Brief zu Lenalidomid (Revlimid, Celgene) aufgrund neuer wichtiger Hinweise zur Reaktivierung von Virusinfektionen:

Der Hersteller informiert über Fälle von Virusreaktivierung unter Behandlung mit Lenalidomid, darunter Fälle von disseminiertem Herpes Zoster, Herpes-Zoster-Meningitis oder Zoster ophthalmicus sowie Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung mit Fortschreiten bis zum Leberversagen mit Todesfolge. In der Regel weisen die Pa-

tienten Risikofaktoren für eine Virusreaktivierung auf (z. B. Alter, Grunderkrankung, Vorbehandlung). Die immunsuppressive Wirkung von Lenalidomid kann das Risiko einer Virusreaktivierung erhöhen.

Der HBV-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid abzuklären. Bei positivem Testergebnis sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Hepatitis B herangezogen werden. Zuvor infizierte Patienten müssen während der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Virusreaktivierung, einschließlich einer aktiven Hepatitis-B-Infektion, überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 39–2016 vom 8.11.2016

Rote-Hand-Brief zu **Levetiracetam**-haltigen Darreichungsformen der 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Präparate von UCB Pharma, 1 A Pharma, Aurobindo, Heumann, Hexal, Ratiopharm) wegen Sicherheitshinweisen zum Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler: Die Zulassungsinhaber des Antiepileptikums informieren über Fälle von versehentlichen, bis zu zehnfacher Überdosierung der Levetiracetam-Lösung. Hauptsächlich waren Kinder im Alter von sechs Monaten bis elf Jahren betroffen. Als wichtige Ursache wurde die Verwendung einer falschen Dosiervorrichtung identifiziert. Überdosierung von Levetiracetam kann zu herabgesetztem Bewusstsein, Atemdepression und Koma führen. Ärzte sollten die gemäß Alter und Gewicht empfohlene Packungsgröße mit der dafür vorgesehenen Applikationshilfe verordnen. Ärzte sollten die dem Alter entsprechende Dosis immer in Milligramm und unter Angabe der äquivalenten Milliliter-Menge verordnen.

Apotheker sollten sicherstellen, dass die geeignete Packungsgröße und die richtige Applikationsspritze abgegeben werden. Ärzte und Apotheker sollten den Patienten und/oder den Betreuern bei jeder Verordnung das korrekte Abmessen der Dosis erklären und diese daran erinnern, dass ausschließlich die mitgelieferte Applikationsspritze verwendet werden soll.

Diese sollte entsorgt werden, sobald die Arzneimittelflasche leer ist.

Die Gebrauchsinformationen und die äußere Verpackung der Arzneimittel werden überarbeitet, um die Verständlichkeit der Dosierungsempfehlungen zu verbessern.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 40–2016 vom 18.11.2016

„**Blaue Hand**“ als neues Symbol für offizielles **Schulungsmaterial** zu Arzneimitteln: Schulungsmaterial zu Arzneimitteln soll dazu beitragen, das Risiko bei ihrer Anwendung zu minimieren. Es enthält hierzu Informationen, die über die Ausführungen in Packungsbeilage und Fachinformation hinausgehen.

Angeordnetes und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial wird künftig durch das Symbol der „Blauen Hand“ gekennzeichnet, das dem bereits bekannten Symbol der „Roten Hand“ (zur Kennzeichnung neuer sicherheitsrelevanter Informationen zu Arzneimitteln) nachempfunden wurde. Durch die „Blaue Hand“ soll für das angeordnete und behördlich genehmigte Schulungsmaterial ein hoher Wiedererkennungswert geschaffen werden.

Anlass für die deutliche Kennzeichnung waren Hinweise der AkdÄ, dass beauftragtes Schulungsmaterial beim Empfänger offenbar leicht mit Werbung verwechselt werden kann und dann ungelesen entsorgt wird, was Informationsdefizite zur sicheren Anwendung der betroffenen Arzneimittel nach sich ziehen kann. Der Inhalt des angeordneten und behördlich genehmigten Schulungsmaterials unterliegt der Genehmigung durch BfArM und PEI. Es wird u. a. auf deren Internetseiten bereitgestellt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 41–2016 vom 1.12.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Pembrolizumab (Keytruda, MSD) bei NSCLC: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.

Der monoklonale Antikörper wurde zunächst für die Behandlung von schwarzem Hautkrebs eingeführt. Seit Juli 2016 steht er auch für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zur Verfügung, deren Tumoren den T-Zell-Rezeptor-Liganden PD-L1 exprimieren und die bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Es werden zwei Gruppen von Patienten unterschieden:

- Betroffene, für die eine weitere Chemotherapie mit Docetaxel oder Gemtuzin oder aber eine Behandlung mit Nivolumab infrage kommt: Hier ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (KEYNOTE 010-Studie).
- Patienten, bei denen das nicht der Fall ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care: Zu dieser Fragestellung gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da es keine entsprechenden Studiendaten gibt.

Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2016

Trifluridin-Tipiracil-Kombination (Lonsurf, Servier) bei Kolorektalkarzinom: Zusatznutzen nur für manche Patienten.

Die Fixkombination Trifluridin/Tipiracil ist seit April 2016 zur Behandlung von metastasiertem Darmkrebs zugelassen bei Patienten, bei denen die Erkrankung trotz Behandlung fortschreitet oder für die andere Therapien nicht infrage kommen. Das Ausmaß des Überlebensvorteils unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Tumortyp:

- Bei nicht-mutierten Tumoren (KRAS-Wildtyp) ergibt sich aus dem Abwägen von Vorteilen beim Überleben mit den Nachteilen aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Bei Tumoren mit einer KRAS-Mutation ist ein Zusatznutzen für die Wirkstoffkombination nicht belegt: Hier ist der Überlebensvorteil schwächer ausgeprägt und wird durch die

mindestens beträchtlichen Schäden aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgewogen.

Relevant für die Abwägung war außerdem, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorgelegten Studie nicht untersucht wurde. Insbesondere in der palliativen Therapie ist dieser Endpunkt aber von hoher Bedeutung. Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Albutrepenonacog alfa*** (Idelvion, CSL Behring) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) bei allen Altersgruppen: Da Albutrepenonacog alfa als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.*

G-BA-Beschluss vom 1.12.2016

*Neubewertung nach Fristablauf: **Crizotinib*** (Xalkori, Pfizer) bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC:

- Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed: *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 12/2016).

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Daratumumab*** (Darzalex, Janssen-Cilag) als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die bereits mit einem

Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Da Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.*

G-BA-Beschluss vom 1.12.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Eftrenonacog alfa*** (Alprolix, Swedish Orphan Biovitrum) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in allen Altersgruppen: Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt: *Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.*

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Elotuzumab*** (Empliciti, Bristol-Myers Squibb) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.*

G-BA-Beschluss vom 1.12.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Emtricitabin/Tenofoviralfenamid*** (Descovy, Gilead) zur Therapie der HIV-1-Infektion in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): *Ein Zusatznutzen ist in keiner der Gruppen belegt.* Unterschieden wurden folgende Patientengruppen:

- Therapienaive Erwachsene
- Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren
- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene
- Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren

(siehe Notizen Nr. 10/2016)

G-BA-Beschluss vom 3.11.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Migalastat*** (Galafold, Amicus Therapeutics) zur Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus-Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel), die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen: Da Migalastat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das *Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.*

G-BA-Beschluss vom 1.12.2016

*Neubewertung nach Fristablauf: **Saxagliptin*** (Onglyza, AstraZeneca):

- In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 12/2016).

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Neubewertung nach Fristablauf: **Saxagliptin/Metformin** (Komboglyze, Astra-Zeneca):

- Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Selexipag** (Uptravi, Actelion) zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und/oder einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 11/2016).

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Neubewertung nach Fristablauf: **Sitagliptin** (Januvia, Xelvia, MSD)

- Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist; Ausmaß und

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*
- In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 12/2016).

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Neubewertung nach Fristablauf: **Sitagliptin/Metformin** (Janumet, Velmetia, MSD):

- Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen

eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

- Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 12/2016).

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Talimogen laherparepvec** (Imlygic, Amgen) zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung:

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Vorbehandelte Patienten: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (s. Notizen Nr. 11/2016)

G-BA-Beschluss vom 15.12.2016

Bettina Christine Martini, Legau

Pressekonferenz

Nierenzellkarzinom (RCC)

Neuer Multikinase-Inhibitor durchbricht Resistenz gegen VEGFR-TKI

Ute Ayazpoor, Mainz

Für Patienten mit fortgeschrittener Nierenzellkarzinom-Erkrankung, die unter einer Anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor)-Therapie progredient werden, steht mit dem Multikinase-Inhibitor Cabozantinib eine neue wirksame Substanz für die Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Multikinase-Inhibitoren (MKI) hemmen gezielt den VEGF-Signalweg. Sie haben die Therapie des vorrangig durch Hypervaskularisierung charakterisierten Nierenzellkarzinoms in den vergangenen Jahren deutlich vorangebracht. Auch wenn sich die Prognose der Patienten mit RCC seitdem deutlich verbessert hat, verlieren bisherige, gegen die VEGF-Rezeptoren (VEGFR) 1–3 gerichtete Substanzen im Therapieverlauf ihre Wirksamkeit. Im Falle des Sunitinib wurde als ein Resistenz-Mechanismus zum Beispiel die Aktivierung des in vielen Tumorzellen, vor allem in sehr aggressiv wachsenden Tumoren, exprimierten c-MET identifiziert [3]. Zudem korreliert die Expression der Tyrosinkinase AXL mit einer schlechten Prognose [2]. Da der neue MKI Cabozantinib (Cabometyx®) zusätzlich zu den Kinasen der VEGFR 1–3 auch die Aktivität der Tyrosinkinase c-Met sowie AXL blockiert, durchbricht er diese Resistenz.

Dass Cabozantinib in der Zweitlinientherapie hochwirksam ist, zeigten die Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR [1]. In die weltweite randomisierte Open-Label-Studie waren 658 Patienten mit Nierenzellkarzinom im fortgeschrittenen Stadium nach Versagen mindestens einer vorangegangenen VEGFR-TKI-Therapie eingeschlossen. Sie erhielten 1 : 1 randomisiert entweder einmal täglich 60 mg Cabozantinib oder einmal täglich 10 mg Everolimus. Dabei war das neue MKI in allen relevanten Endpunkten dem bisherigen Standard statistisch signifikant überlegen. Cabozantinib reduzierte beispielsweise das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um 42 % (primärer Endpunkt medianes progressionsfreies Überleben: 7,4 vs. 3,8 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,45–0,74; $p < 0,0001$) und senkte das Sterberisiko unabhängig von der Vortherapie, der Risikokategorie, der Metastasenlokalisation und -last sowie

der Konzentration des MET-Biomarkers in den Tumoren um 34 % (sekundärer Endpunkt medianes Gesamtüberleben: 21,4 vs. 16,5 Monate; HR 0,66; 95%-KI 0,53–0,83; $p = 0,0003$).

Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Cabozantinib wurden Diarrhö, Fatigue, verminderter Appetit und Hypertonie beobachtet. Unter Everolimus waren es Fatigue, Anämie, verminderter Appetit und Husten. Mit 12 % im Cabozantinib-Arm und 11 % im Everolimus-Arm war die Therapieabbruchrate ähnlich hoch. In der Praxis empfehlen sich gegebenenfalls Dosisanpassungen und ein bereits mit den ersten UAWs beginnendes Therapiemanagement.

Quelle

Prof. Dr. Andres Jan Schrader, Münster, Prof. Dr. med. Viktor Grünwald, Hannover. Einführungs-Pressekonferenz Cabozantinib „Resistenzen überwinden – Progression verzögern – Leben verlängern“ im Rahmen des 68. DGU-Kongresses, veranstaltet von der Ipsen Pharma GmbH, Leipzig, 28. September 2016.

Literatur

1. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *Engl J Med* 2015;373:1814–23.
2. Rankin EB, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:13373–8.
3. Shojajei F, et al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res* 2010;70:10090–100.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Positive Daten zur PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Die ersten Phase-III-Daten zur PD-L1-Inhibition, die kürzlich auf der Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO) vorgestellt wurden, zeigen, dass die Behandlung mit Atezolizumab für bereits vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchiolkarzinom (NSCLC) gegenüber Docetaxel einen signifikanten Überlebensvorteil von mehr als vier Monaten bringt. Die aktuellen Daten ergänzen die Ergebnisse aus Phase-II-Studien beim jeweils fortgeschrittenen NSCLC und Urothelkarzinom. In einem Symposium der Roche Pharma AG während der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wurden mit Prof. Dr. Viktor Grünwald, Hannover, und Priv.-Doz. Dr. Niels Reinmuth, München-Gauting, die aktuellen Erkenntnisse zur PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab diskutiert.

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Atezolizumab gilt als erster Vertreter der nächsten Generation von Checkpoint-Inhibitoren. Die Bindung an das Protein PD-L1 (Programmed death Ligand 1) verhindert zunächst die Übertragung suppressiver Signale auf tumorspezifische T-Zellen. Atezolizumab blockiert aber nicht nur die Interaktion von PD-L1 mit PD-1, sondern auch die mit B7.1. Damit unterscheidet sich Atezolizumab grundlegend von Substanzen,

die nur einen der beiden Signalwege hemmen (Abb. 1). Die Inhibition von PD-L1 lässt die PD-1/PD-L2-Interaktion intakt, sodass die Immunhomöostase aufrecht erhalten bleibt. Die doppelte Blockade durch die PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab wird aktuell in zahlreichen Studien bei verschiedenen Tumorentitäten als Monotherapie sowie in Kombination mit Chemotherapien, zielgerichteten Therapien und anderen Immuntherapeutika untersucht.

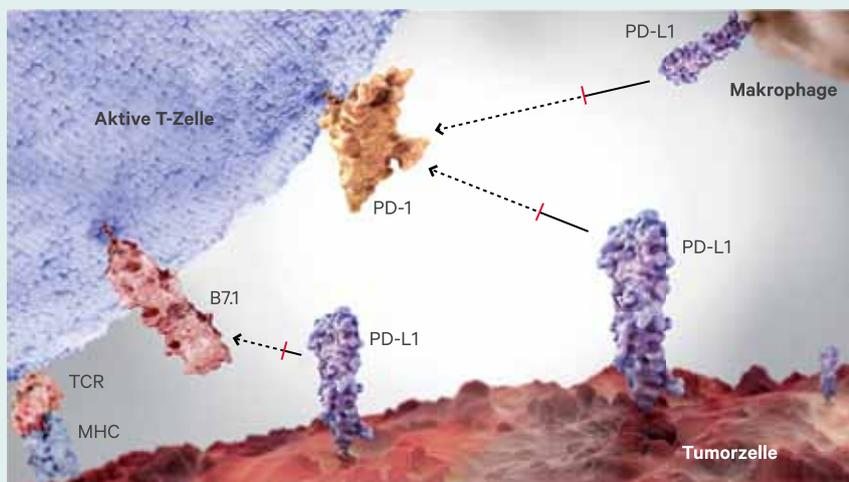


Abb. 1. PD-L1 (Programmed death-ligand 1): ein inhibitorischer Immunsignalweg, der von Tumoren zweckentfremdet wird [© Roche Pharma AG]

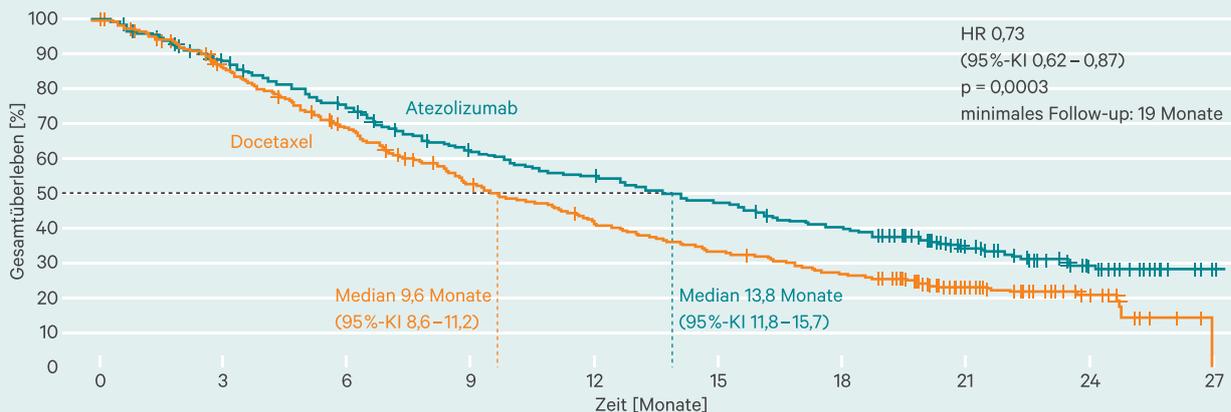
Längeres Überleben für NSCLC-Patienten in Phase-III- und Phase-II-Studien bestätigt

In der auf dem ESMO 2016 vorgestellten randomisierten Phase-III-Studie OAK wurden 850 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten war, mit entweder 1200 mg i. v. Atezolizumab oder 75 mg/m² Docetaxel alle drei Wochen bis zum Progress beziehungsweise Verlust des klinischen Benefits behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 19 Monaten überlebten die Patienten unter Atezolizumab im Median 13,8 Monate – und damit 4,2 Monate länger als unter Docetaxel (9,6 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,73; p = 0,0003; Abb. 2). Die signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos bestätigte sich auch bei Patienten ohne PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen (TC0/IC0; HR 0,75; p = 0,0215) [1].

Die aktuellen Daten der Studie OAK untermauern die Erkenntnisse aus der Phase-II-Studie POPLAR (n = 287), in der auch Atezolizumab mit Docetaxel verglichen worden war und gezeigt werden konnte, dass Atezolizumab das Mortalitätsrisiko von bereits vorbehandelten NSCLC-Patienten signifikant reduzierte (HR 0,69; p = 0,011) [3, 5]. Die Studien bestätigen zudem die relativ gute Verträglichkeit der Therapie: In beiden Studien traten unter Atezolizumab weniger unerwünschte Ereignisse (Grad 3–4) auf als unter Docetaxel [1, 5].

Positive Daten auch beim Urothelkarzinom

Fortgeschrittene Erkenntnisse zur Wirksamkeit der PD-L1-Inhibition mit Atezolizumab liegen auch beim Urothelkarzinom vor. So wurden in der Phase-II-Studie IMvigor 210 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit Atezolizumab behandelt. In Kohorte 1 der Studie waren Patienten eingeschlossen, die für eine Cis-



Patienten unter Risiko

Atezolizumab	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	0

Abb. 2. Vorbehandelte NSCLC-Patienten leben durch eine Atezolizumab-Anschlusstherapie statistisch signifikant länger als durch eine Docetaxel-Therapie (Ergebnisse der Intention-to-treat-Population, mod. nach [1]).

platin-basierte First-Line-Therapie nicht in Frage kamen. Das zentrale Ergebnis der aktuellen, ebenfalls beim ESMO präsentierten Auswertung: 23 % der Patienten sprachen auf die Behandlung mit Atezolizumab an. Die mittlere Ansprechdauer war nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten noch nicht erreicht [2]. In der 2. Studienkohorte wurden Patienten mit Atezolizumab behandelt, die zuvor bereits mindestens eine platinbasierte Therapie gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Auch bei diesen zum Teil massiv vorbehandelten Patienten

erzielte Atezolizumab eine objektive Ansprechrate von 16 % [4]. 65 % dieser Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Analyse (medianes Follow-up 21,0 Monate) weiterhin ein Ansprechen auf die Behandlung mit Atezolizumab [4]. In den USA ist Atezolizumab für diese Therapiesituation seit Mai 2016 – als erster Anti-PD-L1-Antikörper überhaupt – zugelassen.

Quelle

Prof. Dr. Martin Wolf, Kassel, Prof. Dr. Viktor Grünwald, Hannover, Priv.-Doz. Dr. Niels Reinmuth, München-Gauting, DGHO-Industriesymposium

„Die nächste Generation der Krebsimmuntherapie“, veranstaltet von der Roche Pharma AG im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Leipzig, 15. Oktober 2016.

Literatur

1. Barlesi F, et al. ESMO 2016; Abstract LBA44.
2. Bellmunt J, et al. ESMO 2016; Abstract 782PD.
3. Fehrenbacher L, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837–46.
4. Loriot Y, et al. ESMO 2016; Abstract 783P.
5. Smith D, et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.): Abstract 9028 (Oral Presentation, ASCO 2016).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Präparat mit darmselektivem Wirkungsmechanismus in den ECCO-Leitlinien

Reimund Freye, Baden-Baden

In Deutschland steht zur Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn seit Juni 2014 der darmselektive Integrin- $\alpha_4\beta_7$ -Antagonist Vedolizumab zur Verfügung. Er ist zugelassen für die Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen dieser Erkrankungen in der zweiten Linie. Auf dem aktuellen DGVS-Kongress in Hamburg stellten CED-Experten auf einem von Takeda unterstützten Symposium neue Daten von Vedolizumab vor, das jetzt auch in den neuen Leitlinien der ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) seinen Platz erhalten hat.



Es stand in der AMT

Vedolizumab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Arzneimitteltherapie 2014;32:336–8.



Das Update der neuen ECCO-Leitlinien zum Morbus Crohn ist online; mit der aktualisierten Leitlinie zur Colitis ulcerosa wird Anfang 2017 gerechnet [1]. Vor dem Beginn einer entzündungshemmenden Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) muss festgestellt werden, ob eine aktive Entzündung vorliegt. Erst dann kann sinnvollerweise mit entzündungshemmenden Arzneimitteln wie Glucocorticoiden oder Biologika behandelt werden.

Glucocorticoid-freier Remissionserhalt Ziel der Therapie

Vedolizumab (Entyvio®) wurde neu in die Leitlinie aufgenommen. Es wird in der Akuttherapie des Morbus Crohn empfohlen nach dem Versagen der Standardmedikation bei Patienten mit *moderater lokalisierter* Aktivität, die refraktär oder abhängig auf Glucocorticoide reagieren oder nicht auf Anti-TNF-Präparate ansprechen. Bei *schwerem* Befall ist Budesonid nicht effektiv genug, dann sollte gleich systemisch mit Glucocorticoiden gestartet werden, und es kann frühzeitig der Einsatz von Biologika erwogen werden. Bei Therapieversagen empfiehlt die Leitlinie Vedolizumab als Alternative. Bei der Erhaltungstherapie sind Glucocorticoide nicht indiziert. Auch hier bietet Vedolizumab eine gute Möglichkeit der Remissionserhaltung, wenn Patienten darauf ansprechen.

Das Behandlungsschema der akuten *Glucocorticoid-abhängigen* Colitis ulcerosa ist erheblich modifiziert worden. Hier stehen zunächst Thiopurinderivate und Anti-TNF-Therapie im Vordergrund – oft kombiniert. Bereits dann werden als weitere Optionen Infliximab, Vedolizumab und Methotrexat aufgeführt.

Bei *Glucocorticoid-refraktärer* Colitis ulcerosa sieht die neue Leitlinie ein ähnliches Regime unter Hinzunahme von Tacrolimus als potenzielle Behandlung vor. In jedem Fall ist eine Kolektomie zu erwägen und mit dem Patienten abzusprechen. Das Ziel beim Remissionserhalt ist immer eine Glucocorticoid-freie Behandlung. Diese ist individuell angepasst durchzu-

führen. Dabei stehen dem Arzt viele Möglichkeiten offen. Es kann die Dosis von Mesalazin gesteigert werden, auch indem es zugleich oral und rektal appliziert wird. Zusätzlich kann der Arzt Thiopurine, Anti-TNF-Präparate oder Vedolizumab verordnen.

Ein frühzeitiger Einsatz von Anti-TNF ist bei den CED bei ungünstiger Prognose und insbesondere bei komplexer Fistelbildung empfohlen. Vedolizumab kann generell bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zur Induktions- und Erhaltungstherapie nach Versagen der konventionellen Behandlung eingesetzt werden.

In der klinischen Praxis ebenfalls bewährt

Zur Real-Life-Anwendung von Vedolizumab steht eine ganze Reihe an neuen Daten aus Beobachtungsstudien zur Verfügung. Diese wurden ohne Unterstützung des Pharmaherstellers von Vedolizumab (Takeda) generiert. Eine Beobachtungsstudie wurde an den Krankenhäusern der Harvard Universität, nämlich am Massachusetts General Hospital (MGM) und dem Brigham & Women's Hospital (BWH), durchgeführt [2]. Die Patienten mit CED mussten einen HBI (Harvey Bradshaw Index) größer 4 (Morbus Crohn) oder einen SCCAI (Simple clinical colitis activity index) größer 2 (Colitis ulcerosa) aufweisen und wurden mit Vedolizumab in der Initialdosierung (300 mg in Woche 0, 2 und 6) und sodann in der Erhaltungstherapie (300 mg alle 8 Wochen) behandelt. *Primäre Endpunkte* waren eine Response oder eine Remission in Woche 14. Eine Response war definiert als ein Absinken des HBI oder des SCCAI um mindestens 3 Punkte, als Remission wurde ein HBI von maximal 4 und ein SCCAI von maximal 2 Punkten gewertet oder eine entsprechende Beurteilung des Arztes.

Ergebnisse

Im Schnitt hatten diese Patienten 2,3 Anti-TNF- α -Vorbehandlungen erfahren. Der mediane HBI betrug zu Beginn der Untersuchung 8,0; der mediane SCCAI bei den

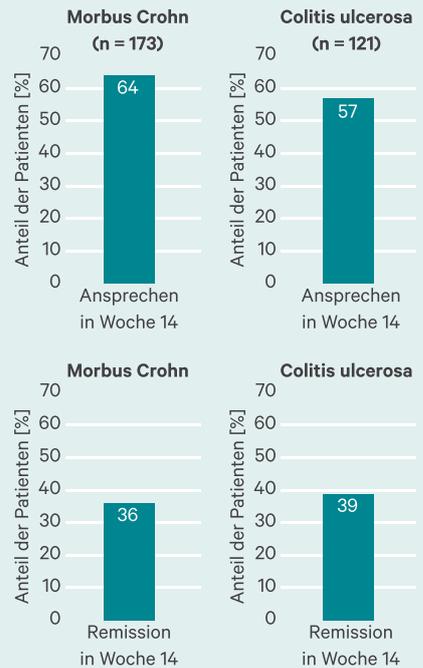


Abb. 1. Ergebnisse der französischen Beobachtungsstudie bei Behandlung mit Vedolizumab

Fallbeispiel

30-jähriger Colitis-ulcerosa-Patient, Intensivpfleger, also mit hoher Erreger-Exposition.

Lange Zeit kam er mit Mesalazin und Colitis-ulcerosa-Stoßtherapie gut zurecht, aber nun verschlechtert sich die Krankheits-Situation, er entwickelt eine Glucocorticoid-abhängige Colitis-ulcerosa und hat ein erhöhtes Infektionsrisiko. Dies lässt die Anti-TNF-Präparate als nicht geeignet erscheinen. Azathioprin wäre eine Möglichkeit, allerdings ist bei diesem jungen Patienten das Lymphomrisiko erhöht. Vedolizumab mit einer darmselektiven Immunsuppression setzt den Patienten einem geringeren Risiko aus.

Colitis-ulcerosa-Patienten lag bei 6,5 – also handelte es sich um gravierende Grade der jeweiligen Erkrankung. Eine auffallende Differenz zu den klinischen Studien war, dass bereits nach Woche 6 eine spürbare Änderung der Krankheitsaktivität doku-

mentiert werden konnte. In den klinischen Studien war erst in Woche 10 ein entsprechendes Signal zu beobachten.

Eine Response nach Woche 14 erfuhren von den 88 Morbus-Crohn-Patienten 48,9%, eine Remission 23,9% und eine Glucocorticoid-freie Remission – das erklärte Ziel jeder Behandlung – 18,8%. Bei den Colitis-ulcerosa-Patienten lauteten die Zahlen: Response bei 53,5%, Remission bei 29,3% und Glucocorticoid-freie Remission bei 23,1%.

Es traten keine neuen Nebenwirkungen, keine systemischen Infektionen oder eine Sepsis auf.

Bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nahezu gleichermaßen wirksam

Eine französische Beobachtungsstudie wurde etwas stringenter durchgeführt. Hintergrund dafür war eine forcierte Zulassung von Vedolizumab aufgrund des medizinischen Bedarfs [3]. Fast alle der 294 Patienten, die mit Vedolizumab behandelt wurden, hatten bereits eine immunsuppressive Therapie durchlaufen, ebenso wie eine Anti-TNF- α -Behandlung mit mindestens einer Substanz aus dieser Klasse.

Ergebnisse

Auch hier zeigten sich ähnliche Zahlen wie bei der US-amerikanischen Studie. Beim Morbus Crohn war nach Woche 14 eine klinische Response bei 64% der Patienten zu sehen; bei 36% eine Remission und bei 31% eine Glucocorticoid-freie Remission. Zudem konnten bei 51% aufgrund der Response die Glucocorticoide abgesetzt werden (Abb. 1).

Bei der Colitis ulcerosa konnten 50% der Patienten mit Therapieansprechen gänzlich auf Glucocorticoide verzichten, bei einer generellen Response-Rate von 57%. Eine klinische Remission erreichten 39%, ohne weitere Glucocorticoidgabe 36%. Auch hier war bereits nach Woche 6 eine deutliche Wirksamkeit festzustellen.

Fazit des Symposiums

Als bemerkenswert wurde angesehen, dass – im Gegensatz zu den klinischen

Studien – Morbus Crohn im nahezu gleichen Maß wie die Colitis ulcerosa auf die neuere Substanz anspricht. Der Wirkeintritt erfolgte vergleichsweise schneller.

Es traten ebenfalls keine Anzeichen für neue Nebenwirkungen auf.

Quelle

Prof. Dr. med. Axel Dignas, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel, Prof. Dr. med. Tanja Kühbacher, Hamburg; Pressekonferenz: „Entyvio® in Klinik und Praxis – ein Erfahrungsaustausch“, veranstaltet von Takeda im Rahmen der 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,

Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Hamburg, 23. September 2016.

Literatur

1. European Crohn's and Colitis Organisation. www.ecco-ibd.eu.
2. Shelton E, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2879–85.
3. Amiot A, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1593–601.

Immunonkologie

Checkpoint-Inhibitoren im Einsatz bei diversen Tumorentitäten

Reimund Freye, Baden-Baden

Die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wird zunehmend in zahlreichen Tumorentitäten zu einem effizienten alternativen Behandlungsprinzip. So wird der PD-1(Programmed cell death 1 protein)-Inhibitor Pembrolizumab nicht nur in seinen aktuellen Domänen, also dem NSCLC (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom) und dem malignen Melanom, sondern ebenfalls bei Kopf-Hals-Tumoren und dem Hodgkin-Lymphom untersucht. Damit jedoch die immunonkologischen Therapeutika in der ersten Behandlungslinie einsetzbar sind, muss eine zuverlässige Testung der PD-L1-Expression einen bestimmten Anteil an Tumorzellen ergeben, die diesen Liganden auf ihrer Zelloberfläche aufweisen. Dann kann, wie in der Keynote-024-Studie, eine solche Substanz auch die bislang effizientesten Chemotherapie-Regime beim NSCLC übertreffen.

Bei den *Kopf-Hals-Tumoren* werden die Checkpoint-Inhibitoren zunächst für ihren Einsatz in der zweiten Behandlungslinie getestet. Die Erforschung bei der Erstlinientherapie wäre dann der nächste Schritt. Erste Ergebnisse liegen aus der Keynote-055-Studie vor, in der Pembrolizumab nach Versagen einer Therapie mit Platinderivaten und Cetuximab in einer einarmigen Untersuchung verabreicht wurde. Es konnte bei 54% der Patienten eine Schrumpfung der Tumormasse in den Zielläsionen dokumentiert werden [1].

Das *Hodgkin-Lymphom* ist eine prinzipiell sehr gut heilbare Erkrankung

– allerdings um den Preis von nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen der Standardtherapien. Außerdem gibt es Patienten, die therapierefraktär sind oder werden. Bei diesen Patienten wurde Pembrolizumab in einer Phase-II-Studie (Keynote-087) appliziert [2]. Die Gesamtansprechrate bei den insgesamt 90 Patienten lag über 70%, davon 30% mit kompletter Remission. Der andere Wirkungsmechanismus war also bei diesen Patienten bei relativ guter Verträglichkeit sehr effizient. Als Nebenwirkungen aller Grade traten häufiger auf: Fieber, Diarrhö, Neutropenie, Fatigue und Husten.

PD-L1-Testung zunehmend valider

Wie wichtig die Bestimmung des Tumor-PD-L1-Expressionslevels bei der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms für die Therapieentscheidung ist, zeigen die Ergebnisse der Keynote-001 Studie. Hier sah man deutlich eine Korrelation des Ansprechens von Pembrolizumab in Abhängigkeit des TPS (tumor proportion score). Dieser Score misst den Anteil der Tumorzellen, die PD-L1 exprimieren. Je höher dieser Anteil ist, desto wahrscheinlicher ist eine Response auf eine Ausschaltung der Funktion dieser Liganden, welche in der Inaktivierung von T-Zellen besteht. Allerdings war eine Therapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibition auch bei negativer Testung schon responsiv.

Die PD-L1-Bestimmung machte in den letzten zwei Jahren erhebliche Fortschritte. Waren noch vor Kurzem verschiedene Tests mit unterschiedlichen Algorithmen auf dem Markt, so hat innerhalb kurzer Zeit eine rasche Validierung und Standardisierung stattgefunden. Zwar ist noch eine weitere Optimierung der immunhistochemischen Tests notwendig, aber die Validität und Exaktheit hat gerade in Deutschland bereits wesentlich zugenommen und wird in angelaufenen Ringversuchen weiter abgesichert.

Erstlinien-Testung versus optimierte Chemotherapie-Regime

Hatte Pembrolizumab bereits im August 2016 die Zulassung für die Zweitlinienbehandlung des NSCLC erhalten, so wurde in *Keynote-024* der Checkpoint-Inhibitor in der *Erstlinientherapie* untersucht (Tab. 1). In diese Studie wurden 305 zuvor systemisch unbehandelte Patienten mit metastasierendem NSCLC und hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) eingeschlossen.

Die Patienten erhielten je nach Randomisierung entweder eine Fixdosis von 200 mg Pembrolizumab alle drei Wochen (n = 154) oder vier bis sechs Zyklen eine Platin-haltige Chemotherapie, die vom Studienarzt aus fünf Chemotherapie-Regimen ausgewählt werden konnte

(n = 151): Carboplatin oder Cisplatin plus Pemetrexed oder plus Gemcitabin oder Carboplatin plus Paclitaxel.

Bei Patienten ohne Plattenepithelhistologie war eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie zulässig.

Patienten, die per Randomisierung der Chemotherapie-Gruppe zugeordnet waren, hatten bei Krankheitsprogression die Möglichkeit, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 11,2 Monate. Der *primäre Endpunkt* war das *PFS* (progression-free survival); sekundäre Endpunkte waren OS (overall survival) und Sicherheit.

Ergebnis

Das *mediane PFS* unter Pembrolizumab-Therapie betrug 10,3 Monate verglichen mit 6,0 Monaten unter Chemotherapie (p < 0,001). Nach sechs Monaten waren 62,1 % der mit Pembrolizumab behandelten Patienten noch am Leben und ohne Krankheitsprogression, verglichen mit 50,3 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Dieser Vorteil zog sich durch alle Subgruppen hindurch.

Weiterhin war unter der Behandlung mit Pembrolizumab eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 40 % im Vergleich zur Chemotherapie zu verzeichnen (p = 0,005). Dieses Ergebnis beinhaltet ebenfalls die Daten von 66 Patienten (43,7 %), die während der Studie nach Einsetzen der Progression unter Chemotherapie in die Pembrolizumab-Gruppe wechselten.

Die Gesamtansprechraten lag bei den Patienten der Pembrolizumab-Gruppe bei 44,8 %, darunter sechs Patienten (von 154) mit vollständigem Ansprechen, verglichen mit 27,8 % bei Patienten unter Chemotherapie, darunter ein vollständiges Ansprechen (insgesamt 151 Patienten).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Pembrolizumab waren Diarrhö, Fatigue und Fieber [3]. Die Studie ist zur Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie in Europa eingereicht.

Tab. 1. Studiendesign von Keynote-024 [nach 3]

Erkrankung	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie
Studientyp	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, open Label, parallel
Patientenzahl	305
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pembrolizumab ■ Platin-haltige Chemotherapie
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp.
Studienregisternummer	NCT 02142738 (ClinicalTrials.gov)

Quelle

Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp, Tübingen, Prof. Dr. med. Peter Schirmacher, Heidelberg, Prof. Dr. med. Viktor Grünwald, Hannover, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Engert, Köln, Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Oldenburg; Satelliten-Symposium „Immuntherapie – Was bringt die Zukunft?“, veranstaltet von MSD Merck Sharp & Dohme GmbH im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung 2016 von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Leipzig, 14. Oktober 2016.

Literatur

- Baum J, et al. Presentation at ASCO 2016; symposium: Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).
- Chen R, et al. Presentation at ASCO 2016; abstract 7555. <http://meetinglibrary.asco.org/content/168293-176> (Letzter Zugriff am 05.01.2017)
- Reck M, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.

Schweres Asthma bronchiale

Reslizumab verringert das Exazerbationsrisiko und verbessert die Lungenfunktion

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Für Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma bronchiale steht jetzt mit dem humanisierten, monoklonalen Anti-Interleukin(IL)-5-Antikörper Reslizumab ein neues Therapieprinzip zur Verfügung, welches Exazerbationsrate, Lungenfunktion und Lebensqualität verbessert. Die vorliegenden Studienergebnisse wurden im Rahmen einer von der Firma Teva veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt und diskutiert.

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Betroffen sind 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen. Dabei handelt es sich um ein Syndrom mit unterschiedlichen Phänotypen: Allergisches Asthma, nicht allergisches Asthma, berufsbedingtes Asthma, „early onset“ Asthma und schweres allergisches Asthma. Im Hinblick auf die vorliegende Entzündungsreaktion unterscheidet man eine eosinophile, eine neutrophile und eine Pauci-granulozytäre Inflammation. Eine Eosinophilie kann sowohl bei einem allergischen als auch bei einem intrinsischen Asthma vorliegen. So können zum einen Allergene als Th2-Antwort aber auch Viren, Noxen oder andere Stimuli eine Eosinophilie auslösen – und zwar als Folge einer vermehrten Bildung des Zytokins IL-5. Das mit einer Eosinophilie einhergehende Asthma bietet somit einen Angriffspunkt für eine Anti-IL-5-Therapie.

Schweres oder schwieriges Asthma?

In der täglichen Praxis sollte man zwischen einem schwierig zu therapeutierenden und einem schweren refraktären Asthma unterscheiden. Ursachen für ersteres können eine schlechte Compliance, psychosoziale Faktoren, eine persistierende Exposition gegenüber Umweltfaktoren oder Allergenen aber auch unbehandelte Komorbiditäten sein. Ein schweres therapierefraktäres Asthma liegt dann vor, wenn die Symptomatik trotz hochdosierter Therapie und Überprüfung der Compliance sowie korrekter Inhalationstechnik, Ausschluss

von Differenzialdiagnosen, Therapie der Komorbiditäten und Ausschaltung von Triggerfaktoren unkontrolliert bleibt.

Anti-IL-5: Ein neues Therapieprinzip

Ein neues Therapieprinzip für das Asthma ist die Blockade von IL-5 durch einen Antikörper wie Reslizumab (Cinqaero®). Der humanisierte, monoklonale Antikörper hat eine Halbwertszeit von etwa 25 Tagen. Er wird in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) alle vier Wochen i. v. appliziert. Wirksamkeit und Sicherheit wurden im Rahmen des BREATH-Studienprogramms untersucht. Eine Voraussetzung für die Aufnahme in einer dieser Studien war eine Eosinophilie ≥ 400 Zellen/ μ l. In einer kontrollierten randomisierten Phase-II-Studie konnte unter Reslizumab ein deutlicher Rückgang der Eosinophilie und eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion ($p=0,0025$) nachgewiesen werden [1]. In zwei weiteren multizentrischen, randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. In diesen Studien wurden insgesamt 953 Patienten über 52 Wochen mit 3,0 mg/kg Reslizumab oder Placebo behandelt, und zwar zusätzlich zu ihrer Standardtherapie bestehend aus einem inhalativen Steroid (ICS) und einem weiteren Controller wie beispielsweise einem LABA. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von Exazerbationen, assoziiert mit einer Verschlechterung des Asthmas definiert über einen Abfall des FEV₁ (forced expiratory volume; Einsekundenattemkapazität), eine reduzierte Peak-

Flow-Rate und/oder eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik.

In beiden Studien wurde mit Reslizumab eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation ($p < 0,0001$) und eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0057$) erreicht. So nahm die Exazerbationsrate um relativ 54 % (relatives Risiko [RR] 0,46; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,37–0,58) ab. Das FEV₁ verbesserte sich um 110 ml. Auch die Lebensqualität wurde in beiden Studien verbessert ($p = 0,0002$ bzw. $0,0003$). Die Verträglichkeit war gut, es traten keine schweren Nebenwirkungen auf [2].

Stärkere Wirkung bei Sinusitis

Viele Patienten mit einem Asthma leiden auch an einer chronischen Sinusitis, wobei sich nicht selten eine nasale Polyposis entwickelt, deren effektive Behandlung bisher ein systemisches Glucocorticoid erfordert. In beiden Phase-III-Studien lag bei 252 Patienten eine chronische Sinusitis vor, bei 150 Patienten fand sich zudem eine nasale Polyposis. Bei diesen Patienten war nach den Ergebnissen einer Post-hoc-Analyse die Wirkung von Reslizumab noch ausgeprägter als im Gesamtkollektiv: Bei ihnen sank die Exazerbationsrate um 83 % (Patienten mit Polyposis) bzw. um 70 % (Sinusitis ohne Polyposis). Die Vergleichszahlen für den FEV₁-Wert waren eine Zunahme um 326 ml bzw. 235 ml.

Fazit

Der humanisierte, monoklonale Anti-IL-5-Antikörper Reslizumab ist eine neue, gut wirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einem schweren therapierefraktären Asthma bronchiale mit einer Eosinophilie (≥ 400 Zellen/ μ l Blut).

Quelle

Prof. Christian Virchow, Rostock, Prof. Christian Taube, Leiden, Prof. Claus Franz Vogelmeier, Marburg, Pressekonferenz „Biotech goes Pneumologie: Neue Hoffnung bei schwerem Asthma mit erhöhter Eosinophilenzahl dank CINQAERO® (Reslizumab)“, Frankfurt a. M., 23. November 2016, veranstaltet von Teva GmbH.

Literatur

1. Castro M, et al. Lancet Respir Med 2015;3:355–66
2. Ortega M, et al. NEJM 2014;371:1198–207.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs
Homburg



Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke
Frankfurt/M.



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Dr. Bettina
Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Saußebe;
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
Prof. Dr. med. Martin Witzernath, Berlin
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

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, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 35 vom 1. 10. 2016

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 Januar/Februar und Juli/August).
Preis im Abonnement jährlich € 112,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 62,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 26,80 Ausland € 51,-); Einzelheft € 14,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:

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