Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 1
Januar 2008

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

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

Redaktion
Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

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

Gelistet in:
Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Annemarie Musch, Stuttgart
Biosimilars 1

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Wiebke Schrempf und Tjalf Ziemssen, Dresden
Natalizumab 2
Eine neue Option bei multipler Sklerose

Rieke Alten, Berlin, und Annemarie Musch, Stuttgart
Abatacept 9
Rheumatoide Arthritis
Zertifizierte Fortbildung 17

Übersicht

Christoph F. Schorn und Hans Christoph Diener, Essen
Topiramat 19
Ein Antikonvulsivum zur Kopfschmerzprophylaxe

Pharmakovigilanz

Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Jörg Zieger und Marcus Rall, Tübingen
Verwechslung von Naropin 1 % und Naropin 0,2 % beim Aufspritzen eines Periduralkatheters auf peripherer Station 24

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen
Knöchelödeme durch Calciumkanalblocker? 27

Klinische Studien

Schlaganfall bei Patienten mit Makroangiopathie: Niedermolekulares Heparin versus Acetylsalicylsäure 29
Schlaganfall: Aggressive Therapie der Hyperglykämie beim akuten Schlaganfall nicht wirksam 30
Tiefe Beinvenenthrombose bei Schlaganfall: Enoxaparin-Natrium zur Prophylaxe wirksamer als unfraktioniertes Heparin 30

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 32
Therapiehinweise 33
Kongresse, Symposien, Konferenzen 34

Impressum 40

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Biosimilars

Seit dem 1. Oktober 2007 sind in Deutschland die ersten Epoetin-alfa-Biosimilars im Handel. Biosimilars sind Nachfolgeprodukte von Biopharmazeutika. Bereits vor der Zulassung von Epoetin-alfa-Biosimilars waren Nachfolgeprodukte von rekombinantem Wachstumshormon (Somatropin) im Handel verfügbar. Weitere Biosimilars werden folgen, da auch der Patentschutz anderer Biopharmazeutika in Kürze abläuft oder bereits abgelaufen ist.

Mit der Entwicklung der Biosimilars sind hohe Erwartungen verbunden. Insbesondere erhofft man sich eine *wirtschaftlichere Therapie* mit dieser teuren Arzneimittelgruppe. Beispielsweise betragen die reinen Arzneimittelkosten für die Standardbehandlung von Anämien bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen mit rekombinantem humanem Erythropoetin (Epoetin) derzeit 10 000 bis 20 000 Euro pro Patient pro Jahr. Auch aus der Behandlung anderer Patientengruppen, insbesondere der mit Tumorerkrankungen, ist der Einsatz von Biopharmazeutika nicht mehr wegzudenken. Eine breite Anwendung erfolgt jedoch bislang noch nicht, was sicherlich auch auf die hohen Therapiekosten zurückzuführen ist.
Neben den hohen Erwartungen gibt es aber auch große Bedenken beim Einsatz von Biosimilars. Diese Bedenken resultieren aus produktspezifischen Besonderheiten der Biopharmazeutika, wie der Herstellung in lebenden Zellen und den komplexen Strukturcharakteristika, die für die Wirkung essenziell sind. Dazu gehören beispielsweise das Glykosylierungsmuster oder andere posttranslationale Veränderungen der Peptide oder Proteine. Zu berücksichtigen ist, dass der Herstellungsprozess und die Moleküleigenschaften sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit der Therapie entscheidend beeinflussen können.

Diesen Bedenken wurde Rechnung getragen, indem die EMEA (European Medicines Agency) speziell für Biosimilars ein *besonderes Zulassungsverfahren* vorschreibt: Da die Biosimilars aufgrund der beschriebenen produktspezifischen Besonderheiten nicht den Generika kleiner Moleküle gleichgesetzt werden können, müssen *Qualität, Sicherheit* und *Wirksamkeit* eines Biosimilars hinreichende Ähnlichkeit mit dem Referenzbiopharmazeutikum haben. Der Nachweis der Bioäquivalenz allein reicht hier im Unterschied zu den Zulassungsvoraussetzungen vieler Generika allein nicht aus. Weiterhin werden von der EMEA umfassende *Pharmakovigilanzpläne* für die Anwendung des Biosimilars nach der Zulassung gefordert.

Vor dem Hintergrund der Komplexität der gesetzlich vorgeschriebenen Zulassungsanforderungen eines Biosimilars ist eine Reduktion der reinen Arzneimittelkosten durch Biosimilars verglichen mit dem Referenzprodukt um bis zu 28 % durchaus respektabel.
Der Einsatz von Biosimilars ist für Ärzte und Apotheker derzeit aber eine große Herausforderung. Es ist zu bedenken, dass es sich bei der Substitution von Biopharmazeutika eher um eine Aut-simile- als um eine Aut-idem-Substitution handelt, das heißt nicht um den Austausch wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel, sondern um den Austausch eines Fertigarzneimittels durch ein anderes Fertigarzneimittel mit einem ähnlichen Arzneistoff aus der gleichen Arzneistoffgruppe. Daher sollten vor der Anwendung von Biosimilars Nutzen und Risiko sorgfältig überdacht werden. Als Unterstützung hierfür kann eine kürzlich veröffentlichte „Checkliste zur Bewertung von Biopharmazeutika“ dienen [Krankenhauspharmazie 2007;28:427–35].

Bei allen Bedenken scheint aber auch ein echter Zugewinn durch die Zulassung von Biosimilars möglich: Werden beispielsweise Moleküleigenschaften der Referenzprodukte verbessert, profitieren letztendlich die Patienten von dieser Entwicklung.

Annemarie Musch,
Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Natalizumab

Eine neue Option bei multipler Sklerose

*Wiebke Schrempf und Tjalf Ziemssen, Dresden**

Die Entwicklung monoklonaler Antikörper zur zielgerichteten Blockade einzelner pathophysiologisch relevanter Moleküle hat die Behandlungsmöglichkeiten zahlreicher neoplastischer und auch chronisch-entzündlicher Erkrankungen deutlich erweitert. Als erstes erfolgreiches Beispiel in der Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose kann Natalizumab (Tysabri®; Biogen Idec/Elan) genannt werden, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Alpha-4-Integrin.
Die Behandlung mit Natalizumab führte in Phase-II-Studien zu einer signifikanten Reduktion Kontrastmittel(Gadolinium)-aufnehmender T1-Läsionen im MRT, aber auch zur Reduktion des Volumens von Kontrastmittel-aufnehmenden Herden.
In der Phase-III-Studie AFFIRM konnte im Vergleich zu Plazebo eine deutliche Reduktion der Schubzahl während der Monotherapie mit Natalizumab bei Patienten mit einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose (RRMS) nachgewiesen werden. Allerdings erkrankten insgesamt drei mit Natalizumab behandelte Patienten an einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer ZNS-Infektion, die durch das JC-Virus, ein Virus der Polyoma-Gruppe, in der Regel nur unter Immunsuppression ausgelöst wird. Das Präparat wurde daraufhin vorübergehend vom Markt genommen, jedoch unter Auflagen wieder zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen multiplen Sklerose (RRMS) als Monotherapie zugelassen. Langzeituntersuchungen sind notwendig, um die Risiken und Nebenwirkungen neuer Therapien bei der Behandlung chronischer Erkrankungen wie der multiplen Sklerose einzuschätzen und Risiken sowie Nutzen gegeneinander abzuwägen.
Die Behandlung mit Natalizumab sollte Zentren mit besonderer Erfahrung in der Behandlung der multiplen Sklerose zunächst vorbehalten bleiben.

Arzneimitteltherapie 2008;26:2–8.

Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun-vermittelte Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 50/100 000 in der europäischen Bevölkerung und ist damit in Nordeuropa die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. In Deutschland sind etwa 100 000 Menschen erkrankt; die jährliche Inzidenz liegt bei etwa 5/100 000 Einwohner. Die multiple Sklerose betrifft vorwiegend Frauen (F:M 1,7:1) in einem Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Die Erkrankung ist durch eine Demyelinisierung der weißen Substanz – insbesondere der Markscheiden – mit Infiltration von Entzündungszellen und durch eine axonale Degeneration gekennzeichnet [27]. Verschiedene histopathologische Muster der Entmarkung können für Subgruppen von Patienten beschrieben werden [19]. Klinisch lassen sich schubförmig-remittierende Verläufe von primär und sekundär chronisch-progredienten Verläufen mit und ohne aufgelagerte Schübe unterscheiden. Bei über 80% der Patienten beginnt die Erkrankung zunächst mit einem schubförmigen Verlauf (RRMS). Eine hohe Anzahl an Schüben in den ersten Jahren ist mit einer schlechteren Prognose und einer rascheren Progredienz der Erkrankung vergesellschaftet [35]. Im Verlauf der Erkrankung gehen 50 bis 60% der initial schubförmig verlaufenden Formen in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf (SPMS) über.

Die Pathogenese der MS ist bisher nicht abschließend geklärt, sowohl genetischen als auch Umweltfaktoren sowie noch nicht endgültig erfassten Auslösefaktoren wird eine Rolle zugeschrieben. Die Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS) wird durch *Myelin-spezifische, autoreaktive T-Lymphozyten* verursacht, insbesondere durch CD4-T-Zellen, die nach Aktivierung durch die Erkennung ihres spezifischen Antigens über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn einwandern können. Diese sezernieren proinflammatorische Zytokine wie Interferon gamma (IFN-γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) sowie Chemokine und initiieren so eine Entzündungskaskade, die zur Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen führt und die konsekutive Zerstörung des Myelins zur Folge hat. Insbesondere führen die Zytokine auch zur Expression von *Adhäsionsmole-*

Dr. Tjalf Ziemssen, Wiebke Schrempf, Multiple Sklerose Zentrum, Neurologische Universitätsklinik Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, E-Mail: Ziemssen@web.de

**Aus: Psychopharmakotherapie 2007;14:109–15.*

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

külen auf Makrophagen und Endothelzellen sowie Gliazellen des ZNS. Die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE), das Tiermodell der MS, konnte durch die Immunisierung mit Myelinbestandteilen sowie den Transfer von Myelin-spezifischen T-Zellen ausgelöst werden.

Leukozytenmigration

Die Einwanderung von Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS wird als einer der entscheidenden Faktoren in der Pathogenese der MS angesehen. Diese Einwanderung wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Chemokinen auf Immun- und Endothelzellen geregelt. Die Auswanderung der Leukozyten ins Gewebe beginnt mit der initialen *Anheftung an die Endotheloberfläche* durch die *Interaktion mit Selectinen* (E- und P-Selectinen). Selectine werden konstitutiv auf der Oberfläche von Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten exprimiert [18]. Die Leukozyten rollen durch die Selectin-Bindung auf der Endotheloberfläche, bis sie dort endgültig abstoppen, fest an die endotheliale Oberfläche binden und die Gefäßwand durchwandern können.

Die auf den *Leukozyten* für den Adhäsionsprozess verantwortlichen *Integrine* bestehen aus einer Alpha- (α_{1-4}) und einer Beta-Untereinheit (β_1, β_2 und β_7). Integrine müssen zunächst *aktiviert* werden, dies geschieht durch Chemokine, die an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf den Lymphozyten binden. Für die Migration über die *Blut-Hirn-Schranke* ist vor allem das *Alpha-4-Integrin* ($\alpha_4\beta_1$, very late antigen 4 [VLA-4]) und dessen Interaktion mit *VCAM-1* (vascular cell adhesion molecule 1) verantwortlich [31, 36], während die Interaktion von $\alpha_4\beta_7$ mit MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1) vornehmlich bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle zu spielen scheint. Die Expression von Adhäsionsmolekülen in entzündetem Gewebe wird durch proinflammatorische Zytokine wie TNF-α und Interleukin 1 (IL-1) gefördert.

Die Aktivierung der T-Zellen erfolgt in der Peripherie nach Interaktion mit den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) über den T-Zell-Rezeptor, Korezeptoren sowie kostimulatorische Signale. Diese aktivierten T-Zellen sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke durch Wechselwirkung mit Adhäsionsmolekülen des Endothels zu durchwandern [17]. Im Gehirn treffen diese T-Zellen auf ihre spezifischen Zielantigene, die ihnen von lokalen APC, vor allem Mikroglia, präsentiert werden. Dies führt zur weiteren Freisetzung proinflammatorischer Zytokine mit direkten gewebsdestruierenden Folgen sowie Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen an den Läsionsort. Auch die zusätzlich sezernierten freien Radikale können zur direkten zytotoxischen Schädigung der weißen Substanz führen.

Wirkungsmechanismen von Natalizumab

Natalizumab ist ein *IgG4-Antikörper*, bei dem zur Reduktion der Immunogenität und um die Halbwertszeit zu verlängern, die Antigen-bindenden Domänen in ein humanes Immunglobulingerüst kloniert wurden. Dadurch wurde der Antikörper zu 99% humanisiert. Die IgG4-Subklasse wurde aufgrund der fehlenden Komplementaktivierung und der

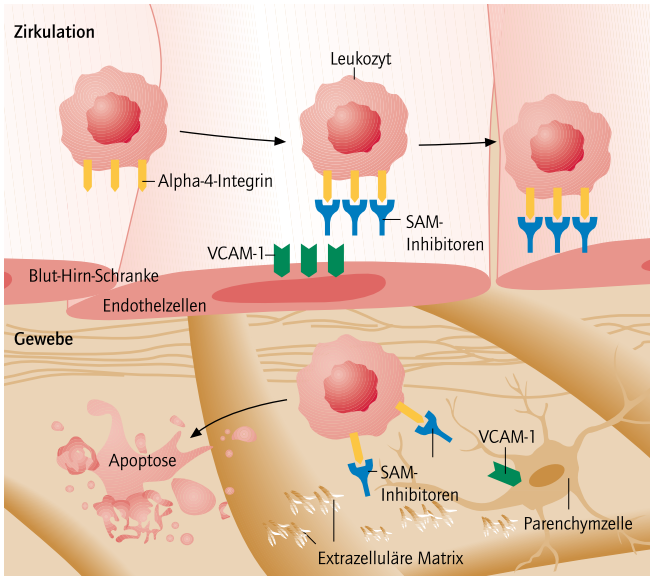


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Natalizumab: Inhibition der Leukozytenmigration an der Blut-Hirn-Schranke (SAM-Inhibitoren = selektive Adhäsionsmolekül-Inhibitoren)

relativ längeren Verweildauer in der Zirkulation gewählt. Dieser monoklonale Antikörper inhibiert sowohl die Interaktion von VCAM-1 als auch von MadCAM-1 mit den Integrinen $\alpha_4\beta_1$ beziehungsweise $\alpha_4\beta_7$ [11]. Zudem ließ sich nachweisen, dass die durch Bindung des Alpha-4-Integrins an Fibronectin induzierte Migration von mononukleären Zellen zusätzlich inhibiert werden konnte [22]. Natalizumab blockiert somit die Einwanderung von Leukozyten sowohl über die Blut-Hirn-Schranke (**Abb. 1**) als auch in andere Gewebe. So wurden bereits zwei Studien mit Patienten mit Morbus Crohn durchgeführt, die einen positiven Effekt auf die Erkrankung nachweisen konnten.

Sowohl bei MS-Patienten als auch im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die VCAM-1-Expression auf Endothelzellen, die normalerweise gering ist, durch Entzündung erhöht und auch in MS-Plaques hochreguliert ist [17]. Die Injektion eines monoklonalen $\alpha_4\beta_1$-Antikörpers im Tiermodell der EAE konnte die Schwere der Erkrankung abschwächen oder die Induktion der Erkrankung verhindern, wobei dieser protektive Effekt des Antikörpers dosisabhängig war [2]. Möglicherweise spielt $\alpha_4\beta_7$-Integrin eine Rolle in der chronischen Phase der EAE, es scheint jedoch nicht die Entwicklung der Erkrankung selbst am Anfang der Erkrankung verhindern zu können [10].

Stüve und Kollegen wiesen nach, dass die Behandlung mit Natalizumab zu einer dramatischen Abnahme der mononukleären Zellen im Liquor führt. Hierbei ließ sich nicht nur eine Reduktion der CD4- und der CD8-Lymphozyten, sondern auch der B-Zellen und Plasmazellen nachweisen [29]. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Expression von Alpha-4-Integrinen auf B-Zellen und Monozyten sogar höher ist als auf T-Zellen, zudem zeigten CD8-T-Zellen höhere Level als CD4-T-Zellen [22]. Insgesamt scheinen sowohl Effekte auf das zelluläre als auch das humorale Immunsystem zu bestehen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien zu Natalizumab

Phase-II-Studien

In einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie mit 72 Patienten mit schubförmiger oder sekundär chronisch-progredienter MS wurde der Effekt von vierwöchentlichen Infusionen von Natalizumab in einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht (KG) gegen Plazebo über einen Zeitraum von drei Monaten und weitere drei Monate nach Beendigung der Natalizumab-Applikation untersucht. Während der ersten 12 Wochen ließ sich eine signifikante Reduktion der Kontrastmittel-aufnehmenden oder aktiven T1-Läsionen ($p < 0{,}042$ bzw. 0,017) nachweisen, in den 12 Wochen nach Ende der Therapie gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede [30].

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Plazebo-kontrollierten Studie, die bei 180 Patienten mit schubförmiger MS oder sekundär chronisch-progredienter MS mit aufgelagerten Schüben durchgeführt wurde, wurde insbesondere die Wirkung auf Schübe untersucht. Patienten mit Schubsymptomen wurden innerhalb von 24 bis 96 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen und mit einer Infusion von Natalizumab in einer Dosis von 1 oder 3 mg/kg KG oder Plazebo behandelt und über 14 Wochen nachbeobachtet. In dieser Studie ließ sich auch aufgrund der kurzen Studiendauer insgesamt keine Verbesserung auf der Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) nachweisen, lediglich zwei beziehungsweise vier Wochen nach Applikation zeigte sich eine vorübergehende Abnahme des EDSS-Scores [23].

In einer weiteren randomisierten, multizentrischen, Plazebo-kontrollierten Studie bei 213 Patienten mit sekundär chronisch-progredienter oder schubförmiger MS sollte insbesondere die Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab untersucht werden. Die Patienten erhielten über sechs Monate entweder Infusionen mit Plazebo oder 3 bzw. 6 mg/kg KG Natalizumab in monatlichen Abständen. Der primäre Zielparameter waren neu aufgetretene, Kontrastmittel-anreichernde (Gd^+) T1-Läsionen im MRT [21], zusätzlich wurden auch T2-Läsionen und klinische Parameter wie beispielsweise Schubanzahl und EDSS berücksichtigt. In dieser Studie konnte bei allen Patienten zusammen eine Reduktion der neuen Gd^+-Läsionen sowohl in der 3-mg/kg- als auch in der 6-mg/kg-Gruppe nachgewiesen werden (9,6 vs. 0,7 [$p < 0{,}001$] bzw. 1,1 [$p < 0{,}001$] Läsionen). Zudem zeigten sich weniger Läsionen mit persistierender Kontrastmittel-Aufnahme und eine Abnahme des Gesamtvolumens der Gd^+-Herde. In der Plazebo-Gruppe erlitten 83% der Patienten einen Schub während der sechsmonatigen Studiendauer, hingegen nur 19% der Patienten sowohl in der 3-mg/kg- ($p = 0{,}02$) als auch in der 6-mg/kg-Gruppe ($p = 0{,}02$).

Phase-III-Studien

AFFIRM

In der AFFIRM-Studie wurden 942 Patienten eingeschlossen und erhielten entweder Plazebo (315 Patienten) oder Natalizumab (627 Patienten) als Monotherapie [24]. Die Infusionen des Medikaments erfolgten über 116 Wochen in einer Dosis von 300 mg i.v. alle vier Wochen. Der primäre Endpunkt nach einem Jahr war die Anzahl der Schübe, sekundäre Endpunkte waren die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen im MRT, die Anzahl der Gd^+-Läsionen im MRT und die Anzahl der schubfreien Patienten. Als primärer Endpunkt nach zwei Jahren wurde die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Behinderungsprogression, gemessen am EDSS-Score, gewählt. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der Schübe, das Volumen T2-hyperintenser Läsionen, die Anzahl neuer hypointenser T1-Läsionen und die Behinderungsprogression gemessen am Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC).

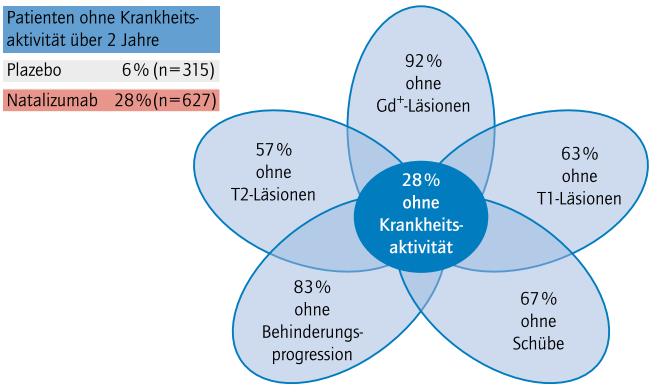


Abb. 2. Einfluss von Natalizumab auf die Krankheitsaktivität in der AFFIRM-Studie [nach Miller D, AAN 2005]

Die relative Schubrate als primärer Endpunkt der Studie reduzierte sich im ersten Jahr in der Natalizumab-Gruppe um 68% (0,26 Schübe/Jahr vs. 0,81 Schübe/Jahr, $p < 0{,}001$). Dieser Effekt bestätigte sich auch nach zwei Jahren (**Abb. 2**). Der Anteil der schubfreien Patienten war in der Natalizumab-Gruppe signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe (77 vs. 56%, $p < 0{,}001$ im 1. Jahr; 67 vs. 41%, $p < 0{,}001$ im 2. Jahr). Natalizumab reduzierte das Risiko eines erneuten Schubs um 59% ($p < 0{,}001$). Die Analyse der Patienten, die die Studie nicht beendeten, zeigte keinen Anhalt für eine Zunahme der Schübe nach Absetzen des Medikaments (so genannter Rebound), sondern eine vergleichbare Krankheitsaktivität wie vor Beginn der Therapie. Die Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden Behinderungsprogression nach zwei Jahren war unter der Therapie mit Natalizumab signifikant geringer als unter Plazebo (17% vs. 29%, $p < 0{,}001$). Dies entspricht einer Reduktion um 12 Prozentpunkte beziehungsweise einer 42%igen Reduktion des relativen Risikos einer Behinderungsprogression. Die Anzahl neuer und an Größe zunehmender T2-hyperintenser Läsionen war im Vergleich zu Plazebo nach zwei Jahren um 83% reduziert ($p < 0{,}001$), bei 57% der mit Natalizumab behandelten Patienten fanden sich keine neuen oder an Größe zunehmenden T2-hyperintensen Läsionen im Vergleich zu 15% in der Plazebo-Gruppe. Hingegen hatten 68% der Patienten der Plazebo-Gruppe mindestens drei neue oder vergrößerte hyperintense Läsionen, in der Verum-Gruppe jedoch nur 18%. Die Anzahl der Gd^+-Läsionen im MRT wurde durch Natalizumab sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren um 92% reduziert ($p < 0{,}001$), zudem waren bei 97% der mit Natalizumab behandelten Patienten keine Gd^+-Läsionen im MRT nachweisbar, bei den Plazebo-Patienten hingegen lediglich bei 72%.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

9% der Patienten der Verum-Gruppe entwickelten während des Studienverlaufs neutralisierende Antikörper. Bei 6% persistierten die Antikörper, bei diesen trat zusätzlich eine erhöhte Komplikationsrate bei den Infusionen und eine Reduktion der Natalizumab-Wirkung auf [24].

SENTINEL

In der SENTINEL-Studie [26] wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Schub unter der Therapie mit Interferon beta-1a (Avonex®) erlitten hatten. 589 Patienten erhielten Natalizumab 300 mg i.v. in vierwöchentlichen Abständen, die übrigen 582 erhielten Plazebo zusätzlich zur Fortsetzung ihrer Therapie mit Avonex® (30 µg i.m., einmal wöchentlich) über insgesamt 116 Wochen. Diese Studie wurde aufgrund von zwei Fällen von PML eine Woche vor dem regulären Ende im Februar 2005 gestoppt.

Auch in dieser Studie zeigte sich im ersten Jahr eine signifikante Reduktion der Schubrate unter der Therapie mit Natalizumab, im Vergleich zur Plazebo-Gruppe ließ sich eine 54%ige Reduktion der relativen Schubrate nach einem Jahr Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Interferon beta-1a (0,38 vs. 0,82 Schübe/Jahr, $p<0{,}001$) und eine 55%ige Reduktion der Schubrate im zweiten Jahr (0,34 vs. 0,75 Schübe/Jahr, $p<0{,}001$) nachweisen. 54% der Patienten in der Kombinationsgruppe waren nach zwei Jahren schubfrei, in der Interferon-beta-1a-Monotherapie-Gruppe lediglich 32% ($p<0{,}001$). Die Kombinationstherapie führte zu einer 24%igen Reduktion des relativen Risikos einer Behinderungsprogression ($p=0{,}02$). Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression nach zwei Jahren betrug 23% bei der Kombinations- im Vergleich zu 29% bei der Interferon-beta-1a-Monotherapie. Die Anzahl neuer oder an Größe zunehmender T2-hyperintenser Läsionen war in der Kombinationsgruppe nach zwei Jahren um 83% reduziert (0,9 vs. 5,4, $p<0{,}001$), auch die Anzahl Gd^+-Läsionen nahm um 89% ab ($p<0{,}001$) [26].

Insgesamt standen vor der Zulassung Daten von 1617 Patienten, die in verschiedenen Studien mit Natalizumab behandelt wurden, zur Verfügung, die mittlere Dauer der Exposition betrug 20 Monate. Die FDA schloss aus den vorliegenden Daten, dass das Medikament den Standardmedikamenten (Interferon beta sowie Glatirameracetat) in der Wirksamkeit der Therapie der schubförmigen MS überlegen sei. Eine Zulassung erfolgte im November 2004 für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose.

Risiken/Nebenwirkungen

In den klinischen Studien war Natalizumab insgesamt gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen waren *Hypersensitivitätsreaktionen* sowie *Infekte*. Schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen waren selten (<1%) und traten vor allem bei Patienten mit nachgewiesenen Natalizumab-Antikörpern auf. In der ersten Phase-II-Studie wurde das Medikament gut vertragen, es zeigten sich lediglich etwas erhöhte Lymphozytenwerte im Blut, die jedoch noch im oberen Normbereich lagen und sich nach Ende der Therapie wieder normalisierten. Etwa 11% der Patienten, die mit Verum behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen dieses Medikament [30]. In der randomisierten, multizentrischen, Plazebo-kontrollierten Studie bei 213 Patienten mit sekundär chronisch-progredienter oder schubförmiger MS [21] erlitt in beiden Behandlungsgruppen (6 mg/kg KG vs. 3 mg/kg KG) jeweils ein Patient eine systemische Hypersensitivitätsreaktion und ein Patient in der 3-mg/kg-Gruppe entwickelte einen Bronchospasmus sowie Urtikaria. Dieser sprach jedoch direkt auf die Therapie mit Glucocorticoiden und Antihistaminika an. Es zeigte sich eine Erhöhung der Lymphozyten, Monozyten und Eosinophilen, jedoch nicht der Neutrophilen während der Behandlung, die Mittelwerte lagen jedoch nicht außerhalb der Normwerte.

In der AFFIRM-Studie gaben 95% der Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, sowie 96% der Plazebo-Gruppe Nebenwirkungen der Therapie an. In der Natalizumab-Gruppe wurden signifikant häufiger *Fatigue* und *allergische Reaktionen* angegeben, ernsthafte Nebenwirkungen (serious adverse events) wurden bei 19% der Verum-Gruppe und 24% der Plazebo-Gruppe beobachtet ($p=0{,}06$), am häufigsten zeigten sich neue Schübe (6% unter Verum vs. 13% unter Plazebo, $p<0{,}001$). Während der Studie starben zwei mit Verum behandelte Patienten, einer an einer Alkoholintoxikation, einer an einem malignen Melanom. Die Infektionswahrscheinlichkeit war in der Verum-Gruppe genauso hoch wie in der Plazebo-Gruppe ($p=0{,}32$). In der Natalizumab-Gruppe traten fünf Fälle einer Tumorerkrankung auf, in der Plazebo-Gruppe lediglich ein Fall eines neu diagnostizierten Basalzell-Karzinoms. Infusionsreaktionen traten ebenfalls in der Natalizumab-Gruppe nicht signifikant häufiger auf (24% vs. 18%, $p=0{,}04$). Hypersensitivitätsreaktionen mit allergischen Reaktionen sowie Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen oder allergische Dermatitis traten bei 4% der Patienten in der Verum-Gruppe auf, davon wurden 1,3% als ernsthafte Nebenwirkung (serious adverse event) gewertet. Bei allen Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion wurde die Studienmedikation nicht fortgesetzt [24].

In der SENTINEL-Studie gaben >99% aller Patienten der Kombinations- und der Interferon-beta-1a-Monotherapie-Gruppe mindestens einmal Nebenwirkungen an, mit der Kombinationstherapie waren Angst, Pharyngitis und periphere Ödeme assoziiert. Die Inzidenz von Infektionen unterschied sich mit 83 bzw. 81% nicht signifikant zwischen beiden Gruppen, die Inzidenz von Krebserkrankungen betrug 1% in der Kombinations- und 2% in der Interferon-Monotherapie-Gruppe. In der Kombinationsgruppe waren Hypersensitivitätsreaktionen nach Infusion mit 1,9% häufiger als in der Monotherapie-Gruppe (0,3%). Zudem zeigte sich ein leichter Anstieg der Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen in der Kombinationsgruppe, die jedoch 16 Wochen nach Ende der Behandlung wieder abfielen. 12% der Patienten in der Kombinationsgruppe entwickelten Antikörper gegen Natalizumab. Zwei Patientinnen in der Interferon-Monotherapie-Gruppe verstarben, eine 23-Jährige mit bekannter Teilnahme an einem Methadon-Programm sowie einer Angststörung und eine 46-jährige Patientin mit einem Herzgeräusch sowie einer Sinusarrhythmie [26].

PML-Diskussion

Im Februar 2005 wurden zwei Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Kombinationstherapie aus Natalizumab und Interferon beta-1a (Avonex®) behandelt wurden, an die FDA gemeldet. Zwischen der Behandlung und der Entwicklung der Erkrankung bestand ein klarer Zusammenhang. Daraufhin nahm der Hersteller das Medikament zunächst vom Markt. Ein weiterer Erkrankungsfall mit Todesfolge trat bei einem ebenfalls mit Natalizumab behandelten 60-jährigen Patienten mit M. Crohn auf, dieser erhielt zusätzlich zur Behandlung mit Natalizumab eine Therapie mit Infliximab und litt unter einer chronischen Lymphozytopenie [32]. Beide MS-Patienten, die eine PML entwickelten, wurden mit Natalizumab über zwei Jahre lang behandelt, der Patient mit M. Crohn war bereits vier Jahre vor Beginn der Kombinationstherapie mit Natalizumab und Azathioprin immunsuppressiv behandelt worden, insgesamt erhielt dieser Patient jedoch lediglich acht Infusionen des Medikaments.

PML ist eine rasch progrediente, neurodegenerative, demyelinisierende Erkrankung, die durch das JC-Virus, ein doppelsträngiges Polyoma-Virus, verursacht wird. Die Erkrankung ist durch eine lytische Infektion der Oligodendrozyten verursacht. Der Name ist von neuropathologischen Beschreibungen der multifokalen Auffälligkeiten insbesondere der weißen Substanz abgeleitet. Nach einer Primärinfektion im Kindesalter persistiert das Virus in den Nieren, dem Knochenmark und der Milz [20], bis zu 64 % der Erwachsenen scheiden das JC-Virus mit dem Urin aus, ohne klinische Symptome der Erkrankung zu zeigen [3]. Bei 50 bis 70 % der erwachsenen Bevölkerung sind Antikörper gegen das JC-Virus nachweisbar [13, 28]. Ob die Erkrankung durch eine systemische Re-Aktivierung entsteht oder das Virus bereits nach der Primärinfektion latent in den Oligodendrozyten des Gehirns vorliegt und lokal reaktiviert wird, ist bisher nicht geklärt [1]. Es wird spekuliert, dass B-Zellen das Virus ins Gehirn einschleusen, da bei immunsupprimierten Patienten JC-Viren in B-Zellen im Knochenmark und Serum nachgewiesen wurden [8, 33], eine aktive Replikation im Blut wurde bisher jedoch nicht nachgewiesen [15, 34]. Auch konnten bisher keine JC-Virus-infizierten B-Zellen in PML-Läsionen im Gehirn nachgewiesen werden. Für die Theorie einer im Gehirn vorliegenden latenten Infektion spricht, dass nicht bei allen PML-Fällen der mit Natalizumab behandelten Patienten eine Virämie nachgewiesen werden konnte [12, 16].

In der Regel sind immunsupprimierte Patienten betroffen, bisher wurden vor allem Fälle bei HIV-Patienten, aber auch bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen beschrieben. Zudem traten PML-Erkrankungen bei immunsuppressiv behandelten Patienten (z. B. mit Methotrexat, Azathioprin oder Cyclophosphamid) wie beispielsweise bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit einem Antagonisten des TNF-α [9] sowie nach Organtransplantationen auf. Ein Fall wurde nach der Behandlung eines Patienten mit Stammzelltransplantation sowie Rituximab, einem spezifischen Antikörper gegen CD20, das auf B-Zellen exprimiert wird, beschrieben [4].

Die Erkrankung führt zu subakut über Tage und Wochen progredienten, sehr variablen fokalneurologischen Defiziten und insbesondere neuropsychologischen Auffälligkeiten. Sowohl die Großhirnhemisphären als auch der Hirnstamm können einbezogen sein, wobei die Hemisphären-Symptome insbesondere bei nicht HIV-assoziierten Erkrankungen überwiegen. Oft ist insbesondere die subkortikale, weiße Substanz betroffen. Die Letalität der PML ist sehr hoch, die Verbreitung des HI-Virus hat zu einer sprunghaften Zunahme der PML-Fälle geführt [7]. Ein Zusammenhang mit der multiplen Sklerose war bisher nicht bekannt [14]. Die Kontrolle der Erkrankung scheint durch JC-Virus-spezifische CD4- und möglicherweise auch zytotoxische CD8-T-Zellen zu erfolgen [3].

Detaillierte Nachuntersuchungen mit Bildgebung der in Studien mit Natalizumab behandelten über 3000 Patienten zeigten, dass eine PML ausschließlich bei den zwei Patienten unter der Kombinationstherapie von Natalizumab mit Interferon beta-1a (Avonex®) sowie bei dem einen M.-Crohn-Patienten nach vorangegangener und zum Teil überlappender immunsuppressiver Vorbehandlung unter der Monotherapie vorlag. Das errechnete Risiko, an einer PML zu erkranken, wird demnach mit etwa 1:1000 nach einer mittleren Behandlungszeit von knapp 18 Monaten angegeben. Mit einem sensitiven Polymerase-Kettenreaktionsverfahren (PCR) konnte kein JC-Virusgenom im Liquor von MS-Patienten gefunden werden, die nicht mit Natalizumab behandelt wurden. Es besteht durch die MS per se also kein erhöhtes Risiko einer JC-Virus-Replikation und Ausbreitung im ZNS.

Ob ein Einfluss der zusätzlich zu Natalizumab verabreichten Medikation auf den Ausbruch sowie den Verlauf der PML besteht, ist noch nicht endgültig geklärt. Möglicherweise erhöht die gleichzeitige Gabe mehrerer Immunsuppressiva oder/und Immunmodulatoren das Risiko einer PML durch Natalizumab, möglicherweise gibt es auch einen Zusammenhang mit der Dauer der Applikation sowie dem immunologischen Status des Patienten.

Konsequenzen für die Praxis

Nach Vorlage der Sicherheitsdaten erfolgte nun auch durch die EMEA eine Zulassung von Natalizumab zur Behandlung der schubförmigen MS unter Auflagen (www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm). Seit Juli 2006 steht das Präparat in der EU zur Verfügung. Gemäß der aktuellen Fachinformation besteht eine Indikation für Natalizumab (Tysabri®) zur „krankheitsmodifizierenden Monotherapie von hochaktiver schubförmiger MS“, also bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz immunmodulatorischer Behandlung oder unbehandelten Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig-remittierend verlaufender MS (mindestens zwei schwere Schübe pro Jahr).

Der Zulassungstext stellt derzeit einen Kompromiss zwischen dem zu erwartenden Nutzen und den möglichen Risiken dieser Therapie unter Beachtung einer größtmöglichen Sicherheit für die Patienten dar. Es ist zu beachten, dass die hier genannten Zulassungsindikationen in wesentlichen Teilen nicht die Einschlusskriterien der beiden Phase-III-Studien (AFFIRM und SENTINEL) widerspiegeln. Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Natalizumab daher als Präparat der Eskalationstherapie

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat angesehen werden. Bisher war hierfür nach den Empfehlungen der Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) allein Mitoxantron vorgesehen [25]. Diese Therapie ist aber ebenso mit einem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Kardiomyopathie und Medikamenten-assoziierte Leukämie – auch vor Erreichen der kumulativen Grenzdosis) behaftet. Natalizumab stellt daher als Monotherapie nach der aktuellen Datenlage eine Alternative in der Eskalationstherapie der schubförmigen MS dar. Konkret empfiehlt die MSTKG im Hinblick auf die derzeitige Datenlage und die Zulassungsbestimmungen der EMEA zunächst folgende Vorgehensweise beim Einsatz von Natalizumab:

- Indikationsstellung und Anwendung von Natalizumab soll vorzugsweise in MS-Zentren erfolgen
- In Abhängigkeit von nationalen Gegebenheiten erscheint die Verabreichung von Natalizumab auch außerhalb von klinischen MS-Zentren möglich, wenn entsprechend etablierte Notfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen vorhanden sind und eine standardisierte MRT-Verlaufsdiagnostik möglich ist [5]
- Dokumentierte Aufklärung der Patienten über die besonderen Risiken der Therapie
- Einsatz nur als Monotherapie in zugelassener Dosierung und Applikationsintervallen bei immunkompetenten Patienten (normales Differenzialblutbild und Infektausschluss) nach Versagen einer Therapie mit rekombinantem Interferon beta oder Glatirameracetat (nach aktueller Einschätzung mindestens 14 Tage therapiefreies Intervall vor der ersten Natalizumab-Gabe) [6]
- Einsatz von Natalizumab bei Patienten mit vorangegangener Immunsuppression nur unter genauer individueller Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses (nach aktueller Einschätzung/Expertenmeinung *mindestens* drei Monate therapiefreies Intervall vor der ersten Natalizumab-Gabe; es liegen aber noch keinerlei Erfahrungen zum zeitlichen Abstand vor!)
- Vor Beginn der Therapie kranielles MRT als Basisuntersuchung und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung „atypischer MS-Läsionen“
- Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-Zentren unter besonderer Berücksichtigung kognitiver und neuropsychologischer Funktionen (z. B. Aphasie, Apraxie, kortikale Blindheit als möglicher Hinweis für eine PML)
- Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML (klinisch oder MRT nach den Leitlinien der DGN) sollte die Therapie mit Natalizumab zunächst unterbrochen und ein MRT sowie eine Liquorpunktion mit PCR zum Nachweis/Ausschluss von JCV-DNS durchgeführt werden. Bei hochgradigem PML-Verdacht, aber negativer PCR, kann eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden

Zur Indikationsstellung für eine Natalizumab-Therapie sollten also auf jeden Fall die klinische Krankheitsaktivität (Schübe und Progression) sowie die im MRT darstellbare Aktivität (Gd^+-Läsionen, T2-Läsionen) evaluiert werden und erst nach deren Beurteilung die Indikation zur Therapie gestellt werden. Auch die Durchführung der Therapie mit den verbundenen Kontrolluntersuchungen sollte möglichst innerhalb von spezialisierten Zentren erfolgen.

Natalizumab – a new option for multiple sclerosis

Monoclonal antibodies were designed to extend therapeutic options in the treatment of chronic inflammatory and neoplastic diseases by the specific blockade of pathophysiologically relevant molecules. Natalizumab (Tysabri®, Biogen/Elan), a humanized, monoclonal antibody against alpha-4-integrin, is the first promising example for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. In initial phase II studies, treatment with natalizumab lead to a significant decline of Gadolinium-enhancing (Gd^+) T1-lesions and reduction of the volume of Gd^+ lesions on MRI-scans. In the AFFIRM phase-III-trial, the relapse and progression rate in natalizumab-treated patients suffering from relapsing-remitting MS (RRMS) was significantly reduced compared with placebo. Three patients treated with natalizumab developed progressive multifocal leukencephalopathy (PML), an infection of the CNS caused by the Polyomavirus JC. The drug was temporarily phased out of the market, but under strict obligations it was re-authorized for the single treatment regimen of active relapsing-remitting multiple sclerosis. For the assessment of benefits and risks and also adverse effects of new drugs developed for the treatment of chronic diseases like multiple sclerosis longterm-trials need to be conducted. Until these data are available the use of natalizumab should be restricted to centres with wide experience in the treatment of multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, very late antigen (VLA-4), α_4-integrin, natalizumab (Tysabri®), progressive multifocal leukencephalopathy (PML)

Literatur

1. Aksamit AJ Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the pathology and pathogenesis. Microsc Res Tech 1995;32:302–11.
2. Brocke S, Piercy C, Steinman L, Weissman IL, et al. Antibodies to CD44 and integrin α_4, but not L-selectin, prevent central nervous system inflammation and experimental encephalomyelitis by blocking secondary leukocyte recruitment. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:6896–901.
3. Gasnault J, Kahraman M, de Goer de Herve MG, Durali D, et al. Critical role of JC virus-specific CD4 T-cell responses in preventing progressive multifocal leukoencephalopathy. Aids 2003;17:1443–9.
4. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, Kroll MS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. Blood 2002;99:1486–8.
5. Henze T. Symptomatische Therapie der multiplen Sklerose. Nervenarzt 2004;75(Suppl 1):2–39.
6. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. Eur Neurol 2006;56:78–105.
7. Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, et al. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. Neurology 1991;41:1733–6.
8. Houff SA, Major EO, Katz DA, et al. Involvement of JC virus-infected mononuclear cells from the bone marrow and spleen in the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 1988;318:301–5.
9. Imperato AK, Bingham CO 3rd, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. Clin Exp Rheumatol 2004;22:S108–14.
10. Kanwar JR, Kanwar RK, Wang D, Krissansen GW. Prevention of a chronic progressive form of experimental autoimmune encephalomyelitis by an antibody against mucosal addressin cell adhesion molecule-1, given early in the course of disease progression. Immunol Cell Biol 2000;78:641–5.
11. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, Hines DK, et al. A monoclonal antibody to alpha 4 integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. J Neuroimmunol 1995;58:1–10.
12. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 2005;353:369–74.
13. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. J Med Virol 2003;71:115–23.
14. Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 2004;17:365–70.
15. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, et al. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999;52:253–60.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

16. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005;353:375–81.
17. Lee SJ, Benveniste EN. Adhesion molecule expression and regulation on cells of the central nervous system. J Neuroimmunol 1999;98: 77–88.
18. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol Med 2003;9:263–8.
19. Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. Brain Pathol 1996;6:259–74.
20. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, et al. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev 1992;5:49–73.
21. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2003;348:15–23.
22. Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. Ann Neurol 2006;59:748–54.
23. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. Neurology 2004;62:2038–43.
24. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899–910.
25. Rieckmann P, Toyka KV. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Neue Aspekte und praktische Umsetzung. Nervenarzt 2002;73:556–63.
26. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:911–23.
27. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. Nat Immunol 2001;2:762–4.
28. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. J Gen Virol 2003;84:1499–504.
29. Stuve O, Marra CM, Bar-Or A, Niino M, et al. Altered CD4+/CD8+ T-cell ratios in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2006;63:1383–7.
30. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. Neurology 1999;53:466–72.
31. Vajkoczy P, Laschinger M, Engelhardt B. Alpha4-integrin-VCAM-1 binding mediates G protein-independent capture of encephalitogenic T cell blasts to CNS white matter microvessels. J Clin Invest 2001;108:557–65.
32. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005;353:362–8.
33. Weber T, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. Intervirology 1997;40:98–111.
34. Wei G, Liu CK, Atwood WJ. JC virus binds to primary human glial cells, tonsillar stromal cells, and B-lymphocytes, but not to T-lymphocytes. J Neurovirol 2000;6:127–36.
35. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989;112:133–46.
36. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. Nature 1992;356:63–6.

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

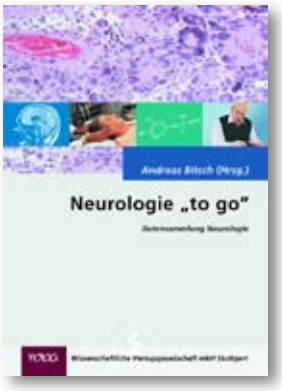
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bücherforum

Neurologie „to go"

Herausgegeben von Andreas Bitsch, unter Mitarbeit von Carl D. Reimer und Holger Schmidt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. 508 Seiten, 38 Abbildungen, 227 Tabellen. Kunststoff flexibel. 44,– Euro.

Insgesamt ein sehr schönes und praktisches Buch, das – wie die Autoren selbst in der Einleitung anführen – keinen Anspruch auf Vollständigkeit hat, sondern versucht, sich auf das Wesentliche zu beschränken. Allerdings hat das Buch immer noch 485 Seiten, wobei eine weitere Kürzung wahrscheinlich der Verständlichkeit deutlich schaden würde. Besonders positiv hervorheben möchte ich die Kapitel 6 „Pharmakologie" und 7 „Skalen", die über das übliche schnelle Nachschlagewissen hinaus Wichtiges vermitteln, und eine schöne Zusammenfassung dessen sind, was man sich sonst im klinischen Alltag mühsam aus dem Internet, der Roten Liste und einem guten Therapielehrbuch der Neurologie zusammen suchen muss. Besonders was die pharmakologischen Interaktionen angeht, ist dies eine Leistung, die man während eines Nachtdienstes oder allein auf Station nicht immer erbringen kann, die für die Sicherheit und gute Behandlung der Patienten aber meist von größter Wichtigkeit ist. Die Skalen-Einteilungen sind besonders praktisch bei Verlegungen oder der Übergabe im Gespräch mit Kollegen, da hier, besonders bei schwer kranken, multimorbiden Patienten, schnellstmöglich und standardisiert eine adäquate Einteilung erfolgen kann, mit der jeder Kliniker etwas anfangen kann. Fehleinschätzungen zur Schwere einer Erkrankung bei noch nicht gut bekannten Patienten können so minimiert werden. Alle relevanten Skalen immer parat zu haben, ist meistens dann doch schwierig. Das Kapitel mit dem etwas gewöhnungsbedürftigen Namen „Nosologie" behandelt strukturiert und praxisorientiert die



wesentlichsten Krankheitsbilder der Neurologie. Die Differenzialdiagnose im vorhergehenden Kapitel hilft weiter, wenn man gar keine Idee hat, was es denn noch sein könnte. Neurologie „to go" ist auf jeden Fall eine Bereicherung im Klinikalltag und passt gerade noch in die Kitteltasche.

Dr. med. Mark Obermann, Essen

Abatacept

Rheumatoide Arthritis

Rieke Alten, Berlin, und Annemarie Musch, Stuttgart

Abatacept (Orencia®) wurde in Europa am 21. Mai 2007 als erster Vertreter der neuen Arzneistoffklasse der T-Zell-Kostimulationsmodulatoren zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. In einem umfangreichen Studienprogramm wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Abatacept bei Patienten gezeigt, die zuvor nicht ausreichend auf die Therapie mit „Disease modifying antirheumatic drugs" (DMARD) und hierbei mindestens auf einen TNF-α-Blocker angesprochen haben oder aber diese nicht vertrugen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:9–16.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-fortschreitende entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes. Die Erkrankung betrifft vorwiegend die Gelenke – schubweise sind immer mehr Gelenke betroffen. Zu Beginn herrscht die Entzündung vor, primär die Entzündung der Synovialmembran, im Verlauf kommt es zur Zerstörung des Gelenks, zu Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen, Subluxationen und Ankylosen. Auch andere Organe, beispielsweise Augen und Gefäße, können betroffen sein.

Tab. 1. Diagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis, Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) [nach 22]

Anamnese und körperliche Untersuchung Morgensteifigkeit der Gelenke über 60 Minuten Schwellung von > 2 Gelenken über 6 Wochen Symmetrisches Verteilungsmuster
Röntgenuntersuchung beider Hände und Füße zum Nachweis von Erosionen (zur Diagnose der frühen Verlaufsform weniger geeignet, da hier Gelenkerosionen fehlen können, was die Diagnose der rheumatoiden Arthritis nicht ausschließt)
Laboruntersuchungen Nachweis der Entzündung: erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, erhöhte Konzentration C-reaktiven Proteins (unspezifische Marker; dennoch kann bei Normalwerten beider eine rheumatoide Arthritis meist ausgeschlossen werden) Nachweis von Rheumafaktoren (IgM); ist bei 75 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis nachweisbar (unspezifisch; dennoch wichtiger Marker für die Schwere der Erkrankung) Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Proteine (CCP; hochspezifisch für die rheumatoide Arthritis; Rückschluss auf aktiven, mit Gelenkdestruktion verbundenen Krankheitsverlauf; sehr wichtig für den Nachweis der frühen Erkrankung und die Diagnose bei Rheumafaktor-negativen Patienten) Nachweis anderer Autoantikörper: Antinukleäre Antikörper, Anti-Keratin-Antikörper, Anti-Filaggrin-Antikörper

Die Genese der Erkrankung ist noch unklar, scheint aber multifaktoriell zu sein. Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle, so konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko gezeigt werden, wenn bestimmte Varianten von Proteinen, die für die Antigenpräsentation erforderlich sind, vorliegen. Die so genannten MHC-Moleküle der Klasse II (MHC = major histocompatibility complex) kommen auf allen antigenpräsentierenden Zellen vor und sind für die Präsentation von Antigenen verantwortlich. Die über MHC-II-Moleküle präsentierten Antigene werden von CD4-positiven T-Lymphozyten erkannt: Es kommt zur Aktivierung dieser Zellen, sie induzieren eine Immunantwort.

MHC-Moleküle werden auch als humane Leukozyten-Antigene (HLA) bezeichnet. MHC-II-Moleküle bestehen aus zwei Ketten, der α- und der β-Kette. Genetische Varianten der β-Kette, des HLA-DRβ1-Moleküls, wurden mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko und auch einem schlechteren Verlauf der rheumatoiden Arthritis in Verbindung gebracht [1, 2].

Neuerlich konnte bewiesen werden, dass Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten (z. B. Nicotinkonsum) sowie Infektionen eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen können.

Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden unter einem Verlust der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität und haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung.

Wichtig ist eine frühe Diagnosestellung (**Tab. 1**) und ein dementsprechend früher Therapiebeginn sowie regelmäßige Therapiekontrollen, um das primäre Therapieziel Remission (**siehe Kasten**) zu erreichen.

Dr. med. Rieke Alten, Chefärztin Abteilung Innere Medizin II, Schlosspark-Klinik, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Berlin, Schlosspark-Klinik Berlin, Heubnerweg 2, 14059 Berlin, E-Mail: rieke.alten@schlosspark-klinik.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Bewertung des Therapieansprechens

ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) [14]: Therapieansprechen, definiert als Verbesserung um 20, 50 oder 70% in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenkbeschwerden und -schwellung; ACR 20, 50 oder 70). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (nach visueller Analogskala) und Funktionsbeeinträchtigung nach dem HAQ-Fragebogen. Verwendung vorwiegend in klinischen Studien.

DAS28 (Disease activity score 28) [15]: Index für die Krankheitsaktivität, berechnet unter Berücksichtigung der Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (28 Referenzgelenke), der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und des Patientenurteils zur Krankheitsaktivität (visuelle Analogskala). Über Nomogramme schnelle Index-Ermittlung in der Praxis: >5,1 = sehr aktive Krankheit, >3,2 bis ≤5,1 = mäßig aktiv und ≤3,2 = inaktiv. Die Remission ist definiert als ein DAS28 <2,6, als klinisch bedeutsame Besserung gilt ein um mindestens 1,2 gebesserter DAS28.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) [16, 17]: Index für die körperliche Funktionseinschränkung; mit einem Fragebogen wird auf 8 Subskalen die Beurteilung durch den Patienten abgefragt: Es werden jeweils Werte zwischen 0 = keine und 3 = umfassende Funktionseinschränkung erreicht. Als klinisch bedeutsame Besserung gilt eine Besserung um mindestens 0,22 Einheiten.

Genant-modified Sharp Score [18, 19]: Beurteilung der strukturellen Gelenkschädigung; 2 erfahrene Radiologen bewerten unabhängig voneinander Erosionen und Gelenkspaltveränderungen. Auf einer 8- bzw. 9-Punkteskala können jeweils Werte von 0 bis 3,5 bzw. 0 bis 4,0 erreicht werden (0 = normal bis 3,5 = stark ausgeprägte Erosion bzw. 0 = normal bis 4,0 = versteiftes Gelenk).

Ziel der Behandlung ist, die Gelenkzerstörung zu verhindern bzw. sie zu verzögern und die Symptome der Erkrankung zu lindern. Diesem Zweck dienen vor allem medikamentöse Maßnahmen wie die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Glucocorticoiden sowie die physikalische Therapie. „Disease modifying antirheumatic drugs" (DMARD) sind Methotrexat (z. B. Lantarel®, Metex®) oder Leflunomid (Arava®) und die so genannten „Biologicals", wie TNF-α-Blocker (z. B. Infliximab – Remicade®, Etanercept – Enbrel®, Adalimumab – Humira®) sowie der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®).

Mit diesen bislang zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten kann aufgrund von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit bei einem Teil der Patienten keine zufrieden stellende Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. Die Entwicklung neuer Therapieoptionen ist daher wünschenswert. Besonders interessant ist der möglichst frühe gezielte Eingriff in der vermuteten Autoimmunpathogenese der rheumatoiden Arthritis. Der gezeigte Zusammenhang zwischen bestimmten HLA-DR-Varianten und einem erhöhten Erkrankungsrisiko deutet auf eine wichtige Rolle der *T-Lymphozyten* zu Beginn der Erkrankung hin.

Ein bisher unbekanntes Antigen löst die initiale Entzündungsreaktion aus (**Abb. 1**). Dieses Antigen wird T-Lymphozyten präsentiert, die durch noch unbekannte Mechanismen aus den postkapillären Venulen in das Gewebe ausgewandert sind. Der Aktivierung von T-Lymphozyten

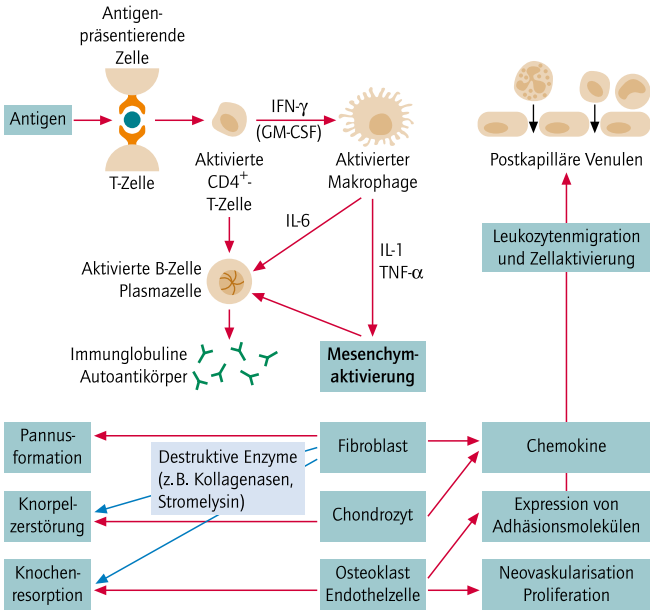


Abb. 1. Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

folgt die Aktivierung synovialer Makrophagen, die wiederum durch Sekretion von Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) sowie von Interleukinen Osteoklasten, Chondrozyten und Fibroblasten aktivieren. Knochen und Knorpel werden progredient zerstört.

Weiterhin kommt es zur Aktivierung von B-Lymphozyten, die ebenfalls aus den postkapillären Venolen ins Gewebe wandern. Sie produzieren Immunglobuline (darunter auch Rheumafaktoren), es kommt zur Komplementaktivierung und weiterer Produktion proinflammatorischer Zytokine.

Über B-Lymphozyten kann weiterhin durch Antigen-Präsentation eine weitere, zusätzliche Aktivierung von T-Lymphozyten hervorgerufen werden. Die Entwicklung neuer Substanzen zur *Hemmung* der *T-Zell-Kostimulation* ist recht weit vorangeschritten.

Aus der Gruppe der Wirkstoffe, die gezielt die T-Zell-Aktivierung hemmen, wurde Abatacept (Orencia®) am 21. Mai 2007 von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA zur Therapie der rheumatoiden Arthritis nach Versagen von TNF-α-Blockern zugelassen.

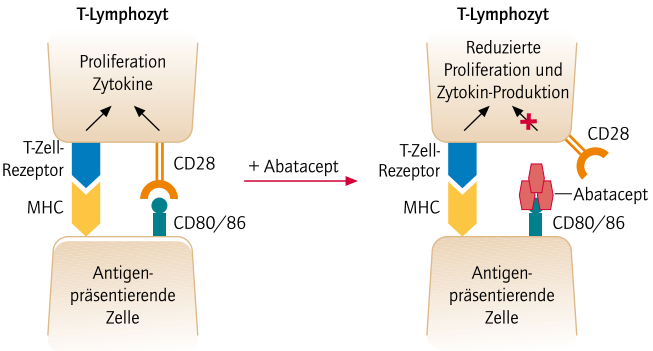


Abb. 2. Wirkungsmechanismus von Abatacept – Modulation der T-Zell-Aktivierung: Die Bindung des Fusionsproteins hemmt die zur vollen T-Zell-Aktivierung erforderliche Interaktion von CD28 und CD80/86, die Proliferation von aktivierten T-Lymphozyten wird gehemmt und die Zytokin-Produktion reduziert [5]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakodynamik

Abatacept ist ein selektiver T-Zell-Kostimulationsmodulator [23]. Die volle Aktivierung von T-Lymphozyten bedarf der Antigenerkennung über den T-Zell-Rezeptor und mindestens eines zweiten, kostimulatorischen Signals. Dieses Signal liefert die Interaktion von CD28, einem auf ruhenden T-Lymphozyten exprimierten Antigen, und kostimulatorischen Proteinen auf antigenpräsentierenden Zellen (CD80 und CD86). Diese Interaktion kann durch ein zweites von T-Lymphozyten exprimiertes Antigen kompetitiv gehemmt werden: Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 (CTLA-4) wird nach der vollen Aktivierung der T-Lymphozyten vermehrt exprimiert, es hat eine große Affinität zu CD80 und CD86 und konkurriert mit CD28 um die Bindung [3]. Ist CTLA-4 an CD80/86 gebunden, ist diese Bindungsstelle blockiert, eine Stimulation kann nicht stattfinden und der programmierte Zelltod (Apoptose) wird eingeleitet. Dieser physiologische Sicherheitsmechanismus verhindert eine überschießende T-Zell-Aktivierung (pathologischer Zytokinsturm).

Abatacept ist ein Fusionsprotein. Es setzt sich zusammen aus der rekombinant hergestellten extrazellulären Domäne von humanem CTLA-4 und dem ebenfalls rekombinant hergestellten Fc-Teil eines humanen IgG1-Antikörpers. Abatacept bindet mit hoher Affinität an CD80/86 auf antigenpräsentierenden Zellen und hemmt so das für die volle T-Zell-Aktivierung erforderliche kostimulatorische Signal (**Abb. 2**).

Pharmakokinetik

Wichtige pharmakokinetische Daten von Abatacept sind in **Tabelle 2** zusammengefasst [4, 5]. Ein zur Dosis proportionaler Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und der Gesamtkonzentration im Körper (AUC) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach mehrmaliger Infusion von Abatacept (Tag 1, 15 und 30 sowie anschließend alle 4 Wochen) im Dosisbereich von 2 bis 10 mg/kg Körpergewicht (KG) beobachtet. Eine systemische Akkumulation von Abatacept zeigte sich bei fortgesetzter Dosierung (10 mg/kg KG) nicht. Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

Die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder TNF-α-Blockern hatte keinen Einfluss auf die Clearance von Abatacept.

Tab. 2. Pharmakokinetische Daten von Abatacept* [nach 4]

Maximale Plasmakonzentration (C_{max})	Etwa 290 µg/ml
Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)	13,1 Tage (Bereich 8–25 Tage)
Verteilungsvolumen (V_{ss})	0,07 l/kg (Bereich 0,02–0,13 l/kg)
Gesamtclearance	Etwa 0,22 ml/h pro kg KG

* Die Daten stammen aus Untersuchungen mit Patienten mit rheumatoider Arthritis; mehrmalige Infusion von Abatacept (Tag 1, 15 und 30 sowie anschließend alle 4 Wochen) im Dosisbereich von 2 bis 10 mg/kg Körpergewicht (KG); angegeben sind hier Daten der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg KG

Klinische Studien der Phase III

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Abatacept in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden in drei großen Phase-III-Studien untersucht [siehe auch 24].

AIM-Studie

In der AIM-Studie (Abatacept in inadequate responders to methotrexate) wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Methotrexat keinen zufrieden stellenden Therapieerfolg erreichten, mit Abatacept behandelt [6].

Es wurden 652 Patienten in diese doppelblind, Plazebo-kontrolliert durchgeführte Studie eingeschlossen. Sie erhielten zusätzlich zu Methotrexat im Verhältnis 2 : 1 randomisiert über ein Jahr Abatacept oder Plazebo.

Abatacept wurde als 30-minütige Infusion intravenös verabreicht. Die Dosis betrug annähernd 10 mg/kg KG: Patienten mit weniger als 60 kg KG erhielten 500 mg, Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 100 kg erhielten 750 mg. Im ersten Monat wurde die Infusion alle zwei Wochen verabreicht, anschließend alle vier Wochen.

Methotrexat wurde gemäß dem Protokoll in den ersten sechs Monaten sowie im weiteren Verlauf in einer Dosis von mindestens 15 mg wöchentlich verabreicht. Bei bekannter Unverträglichkeit oder bei Toxizität unter der Therapie konnte auch bereits in diesem Zeitraum eine reduzierte Dosis von 10 mg Methotrexat wöchentlich gegeben werden oder die Dosis angepasst werden.

Die Gabe von NSAR und von Glucocorticoiden (entsprechend einer Dosis von maximal 10 mg Prednison täglich) war erlaubt. Ein halbes Jahr nach der Randomisierung war die Gabe eines zusätzlichen DMARD möglich.

Primäre Endpunkte waren:

- ACR20 (**siehe Kasten**): Therapieansprechen nach sechs Monaten, definiert als eine Verbesserung um 20% nach den Kriterien des American College of Rheumatology für Therapieansprechen
- Klinisch signifikante Besserung gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI; **siehe Kasten**) nach einem Jahr, definiert als eine Besserung des HAQ-DI-Werts um mindestens 0,3 Einheiten
- Fortschreiten der Gelenkerosion nach einem Jahr (radiologische Progression gemessen an der Veränderung des Genant-modified Sharp Score [**siehe Kasten**] gegenüber der Ausgangssituation)

Die Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (**Tab. 3**).

Die Methotrexat-Gabe war ebenso wie die Gabe von NSAR und Glucocorticoiden in beiden Studienarmen vergleichbar. In der Plazebo-Gruppe benötigten mehr Patienten ein zusätzliches DMARD (14,4 vs. 3,7%; $p < 0{,}001$).

Während 385 von 433 Patienten (89%) in der Abatacept-Gruppe nach einem Jahr noch im Protokoll verblieben waren, waren es in der Plazebo-Gruppe nur 162 von 219 Patienten (74%). Der häufigste Grund für den Studienabbruch war in der Plazebo-Gruppe mangelnde Wirksamkeit der Therapie (18 vs. 3% bei Gabe von Abatacept). Unerwünschte Wirkungen führten bei 4% der Patienten in der Abatacept-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. AIM-Studie: Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation (Auswahl, angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung) [nach 6]

	Abatacept-Gruppe (n=433)	Plazebo-Gruppe (n=219)
Alter [Jahre]	51,5 (12,9)	50,4 (12,4)
Frauen [%]	77,8	81,7
Krankheitsdauer [Jahre]	8,5 (7,3)	8,9 (7,1)
Methotrexat-Dosis [mg/Woche]	16,1 (3,6)	15,7 (3,5)
Schmerzhafte Gelenke [n]	31,0 (13,2)	32,3 (13,6)
Geschwollene Gelenke [n]	21,4 (8,8)	22,1 (8,8)
Körperliche Funktionseinschränkungen [HAQ-DI]	1,7 (0,7)*	1,7 (0,6)
Strukturelle Gelenkschädigung+		
Erosionen	16,6 (0,0–112,2)	16,7 (0,3–95,8)
Gelenkspaltveränderungen	16,2 (0,0–108,8)	16,6 (0,0–94,3)
Gesamtwert	31,9 (0,5–221,0)	33,4 (2,3–190,1)

*n=431; +=Median (Bereich); Genant-modified Sharp Score
HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index

und 2% der Patienten in der Plazebo-Gruppe zum Studienabbruch.

Die Patienten, die Abatacept erhielten, schnitten im Vergleich zu den Patienten der Plazebo-Gruppe in den primären Endpunkten der Studie signifikant besser ab:

- Mehr Patienten erreichten ein ACR20 nach sechs Monaten (67,9 vs. 39,7%; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 19,8–36,7; p<0,001) (**Abb. 3**)
- Mehr Patienten zeigten gemessen mit dem HAQ-DI eine bedeutsame klinische Besserung nach einem Jahr (63,7 vs. 39,9%; 95%-KI 15,9–32,9; p<0,001) (**Abb. 3**)
- Geringeres Fortschreiten der Gelenkerosionen (mediane Veränderung 0,0 vs. 0,27; 25%- und 75%-Percentile: 0,0 und 1,0 bzw. 0,0 und 1,3; p=0,029)

Ein Therapieansprechen nach ACR-Kriterien (ACR20) erreichten im weiteren Studienverlauf zunehmend mehr Patienten, wohingegen der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen bei den Patienten der Plazebo-Gruppe gleich blieb (73,1 vs. 39,7%; 95%-KI 33,4–41,7) (**Abb. 3**). Eine 50%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien (ACR50) und ein besonders gutes Therapieansprechen, d.h. eine 70%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien (ACR70), erreichten verglichen mit Plazebo ebenfalls signifikant mehr Patienten, die Abatacept erhielten (**Abb. 3**):

- ACR50: nach sechs Monaten 39,9 vs. 16,8% (95%-KI 15,0–31,1; p<0,001), nach einem Jahr 48,3 vs. 18,2% (95%-KI 21,8–38,5; p<0,001)
- ACR70: nach sechs Monaten 19,8 vs. 6,5% (95%-KI 7,0–19,5; p<0,001), nach einem Jahr 28,8 vs. 6,1% (95%-KI 15,6–29,8; p<0,001)

Eine Remission, definiert als ein DAS28 <2,6 erreichten signifikant mehr Patienten der Abatacept-Gruppe nach sechs Monaten ebenso wie nach einem Jahr (nach einem Jahr: 23,8 vs. 1,9%; p<0,001). In der Ausgangssituation war der DAS28 in beiden Behandlungsgruppen gleich hoch: Er betrug 6,5.

Im Anschluss an die Studie wurden insgesamt 539 von 547 Patienten, die die einjährige Studie abschlossen, offen mit Abatacept (weiter)behandelt [7, 8]. In dieser Langzeitbeobachtung wurde gezeigt, dass Abatacept zu anhaltendem Therapieansprechen nach ACR-Kriterien führt, das sich im weiteren Verlauf kontinuierlich besserte. Ebenso konnte die fortschreitende Gelenkdestruktion aufgehalten werden.

ATTAIN-Studie

In diese Studie wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen, die auf die Therapie mit TNF-α-Blockern – Etanercept und Infliximab – nur unzureichend ansprachen (ATTAIN=Abatacept trial in treatment of anti-TNF inadequate response) [9]. Die Studie wurde randomisiert, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführt.

Vor der Randomisierung musste die Therapie mit Etanercept mindestens 28 Tage, die mit Infliximab mindestens 60 Tage zuvor beendet sein. Die Therapie mit einem DMARD oder Anakinra (Kineret®, ein Interleukin-1-Rezeptorantagonist)

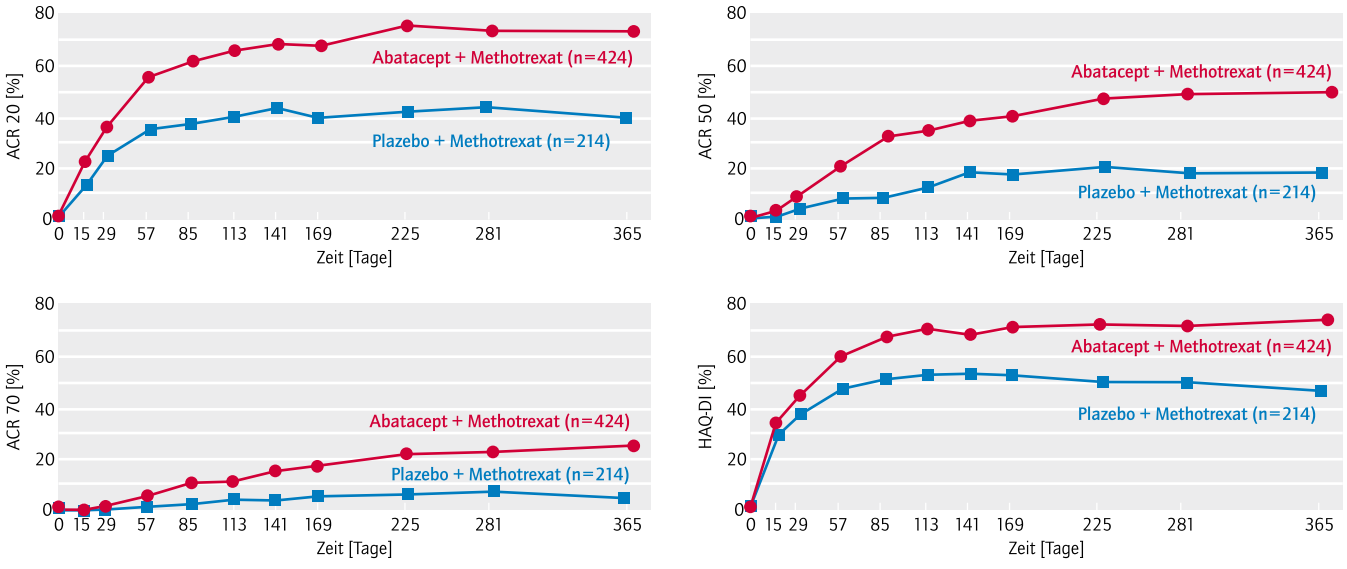


Abb. 3. AIM-Studie: Therapieansprechen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Abatacept zusätzlich zu Methotrexat oder Methotrexat plus Plazebo erhielten; Therapieansprechen nach ACR-Kriterien (ACR20, ACR50 und ACR70) und Besserung der körperlichen Behinderung (HAQ-DI) (Intention-to-treat-Analyse); die Patienten hatten zuvor auf die Therapie mit Methotrexat nur unzureichend angesprochen [nach 8]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. ATTAIN-Studie: Charakteristika der Patienten in der Ausgangssituation (Auswahl) [nach 9]

	Abatacept-Gruppe (n=258)	Plazebo-Gruppe (n=133)
Alter [Jahre]	53,4±12,4	52,7±11,3
Frauen [%]	77,1	79,7
Krankheitsdauer [Jahre]	12,2±8,5	11,4±8,9
TNF-α-Antagonist [n] (%)		
Etanercept	83 (32,2)	53 (39,8)
Infliximab	175 (67,8)	80 (60,2)
Adalimumab	6 (2,3)	2 (1,5)
Behandlung mit Methotrexat bei Randomisierung [n] (%)	195 (75,6)	109 (82,0)
Methotrexat-Dosis [mg/Woche]	15,2±5,3	14,4±6,1
Schmerzhafte Gelenke [n]	31,2±13,0	32,8±13,4
Geschwollene Gelenke [n]	22,3±10,2	22,0±10,0
Körperliche Funktionseinschränkung [HAQ-DI]	1,8±0,6	1,8±0,6
Krankheitsaktivität [DAS28]	6,5±0,9	6,5±0,8

DAS28 = Disease activity score 28; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

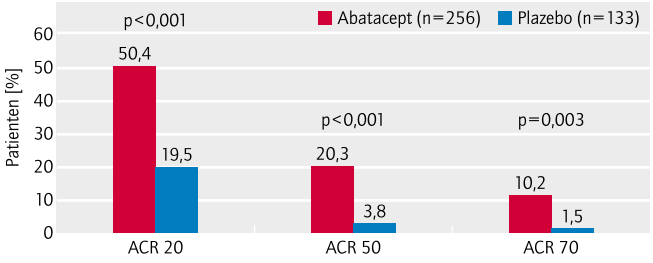


Abb. 4. ATTAIN-Studie: Therapieansprechen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Abatacept zusätzlich zu einem DMARD oder Anakinra oder ein DMARD bzw. Anakinra plus Plazebo erhielten; Therapieansprechen nach ACR-Kriterien (ACR20, ACR50 und ACR70); die Patienten hatten zuvor auf die Therapie mit TNF-α-Blockern nicht angesprochen [nach 9]

musste seit mindestens drei Monaten und seit mindestens 28 Tagen in stabiler Dosis durchgeführt werden. Die Gabe von Glucocorticoiden war erlaubt (stabile Dosis entsprechend maximal 10 mg Prednison pro Tag).

Zusätzlich zur Therapie mit DMARD oder Anakinra erhielten die in die Studie eingeschlossenen Patienten für sechs Monate im Verhältnis 2 : 1 randomisiert entweder Abatacept (n=258) oder Plazebo (n=133).

Abatacept wurde in fester Dosis von etwa 10 mg/kg KG als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusionen wurden im ersten Monat alle 14 Tage, dann alle vier Wochen wiederholt.

Primäre Endpunkte waren das Ansprechen auf die Therapie gemessen als 20%ige Reduktion der Symptome gegenüber der Ausgangssituation nach ACR-Kriterien (ACR20) und eine Besserung der körperlichen Funktionseinschränkung um mindestens 0,3 Einheiten gemessen mit dem HAQ-DI.

Die Ausgangscharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (**Tab. 4**).

86,4% der Patienten der Abatacept-Gruppe und 74,4% der Patienten der Plazebo-Gruppe schlossen die Studie ab; am häufigsten führte Unwirksamkeit der Therapie zum Studienabbruch.

Nach sechs Monaten erreichten verglichen mit der Plazebo-Gruppe signifikant mehr Patienten, die Abatacept erhielten, eine 20%ige Reduktion der Krankheitssymptome (**Abb. 4**).

Auch im zweiten primären Endpunkt schnitten die Patienten der Abatacept-Gruppe deutlich besser ab: 74,3% versus 23,3% der Patienten erreichten eine Besserung im HAQ-DI um mindestens 0,3 Einheiten gegenüber der Ausgangssituation ($p<0,001$).

Erste signifikante Unterschiede in den beiden primären Endpunkten wurden bereits 15 Tage nach der ersten Infusion festgestellt.

Nach sechs Monaten schnitten mit Abatacept behandelte Patienten auch im ACR50 und ACR70 signifikant besser ab als die Patienten der Plazebo-Gruppe (**Abb. 4**).

Weiterhin erreichten deutlich mehr Patienten der Abatacept-Gruppe eine Remission (DAS28 <2,6; 10,0% vs. 0,8%; $p<0,001$).

In einer offenen Verlängerungsstudie wurden 218 Patienten der Abatacept-Gruppe, d. h. 84,5% der Patienten, die die Studie nach 6 Monaten abgeschlossen hatten, weiterbehandelt. Nach 2 Jahren konnten die Daten von 156 Patienten ausgewertet werden [10]. Es zeigte sich, dass die Patienten mit Abatacept ein anhaltendes und sich kontinuierlich weiter verbesserndes Therapieansprechen erreichten, so lag der Anteil der Patienten mit ACR20, der nach sechs Monaten beispielsweise bei 59,4% lag, nach 2 Jahren bei 59,9%. Beim ACR50 und ACR70 war ein positiver Trend zu erkennen: Der Anteil der Patienten, die eine 50%ige und 70%ige Reduktion der Symptome zeigten, stieg.

Verträglichkeit

ASSURE-Studie

In dieser doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten Studie wurde primär die Verträglichkeit von Abatacept in Kombination mit „klassischen" DMARD wie Methotrexat oder Biologicals untersucht (ASSURE = Abatacept study of safety in use with other RA therapies) [11]. Die Einschlusskriterien waren eine aktive Erkrankung trotz Therapie mit mindestens einem klassischen DMARD und/oder einem Biological für mindestens drei Monate vor der Randomisierung sowie bereits mindestens seit 28 Tagen in stabiler Dosis.

Alle Patienten setzten ihre zuvor bestehende Therapie fort und erhielten zusätzlich für ein Jahr randomisiert im Verhältnis 2 : 1 Abatacept oder Plazebo.

Abatacept wurde als 30-minütige intravenöse Infusionen mit fester Dosis entsprechend etwa 10 mg/kg KG verabreicht. Die Infusionen wurden im ersten Monat alle zwei Wochen, dann monatlich gegeben.

Die Therapie mit klassischen DMARD und/oder Biologicals durfte in den ersten drei Monaten nicht verändert werden – mit Ausnahme von Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten. Die zusätzliche Gabe von Glucocorticoiden in einer Dosis von 10 mg Prednison täglich war ebenso wie eine NSAR-Gabe in stabiler Dosis erlaubt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Ergebnisse der ASSURE-Studie: Unerwünschte Wirkungen bei der Therapie mit Abatacept; die Patienten erhielten Abatacept oder Plazebo entweder zusätzlich zu klassischen DMARD oder Biologicals als Hintergrundtherapie, meist TNF-α-Blockern (Auswahl) [nach 9]

	DMARD (klassische)		Biologicals	
	Abatacept (n = 856)	Plazebo (n = 418)	Abatacept (n = 103)	Plazebo (n = 64)
Todesfälle [n]	5 (0,6 %)	4 (1,0 %)	0	0
Unerwünschte Wirkungen [n]	768 (89,7 %)	360 (86,1 %)	98 (95,1 %)	57 (89,1 %)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen [n]	43 (5,0 %)	18 (4,3 %)	9 (8,7 %)	2 (3,1 %)
Schwere unerwünschte Wirkungen [n]	100 (11,7 %)	51 (12,2 %)	23 (22,3 %)	8 (12,5 %)
Studienabbrüche aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen [n]	18 (2,1 %)	5 (1,2 %)	5 (4,9 %)	2 (3,1 %)

1441 Patienten haben die Studienmedikation mindestens einmal erhalten, die Daten dieser Patienten wurden in die Analyse einbezogen. 1231 Patienten schlossen die Studie ab, 87,2 % der Patienten in der Abatacept- und 82,0 % der Patienten der Plazebo-Gruppe (n = 836 bzw. n = 395).

Die Charakteristika der Patienten in den Behandlungsgruppen waren in der Ausgangssituation vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel etwa 52 Jahre alt, überwiegend Frauen und litten seit durchschnittlich etwa 10 Jahren an rheumatoider Arthritis. Wurden Subgruppen entsprechend der jeweiligen Hintergrundtherapie unterschieden, so waren die Patienten, die Biologicals erhielten, bereits länger erkrankt als die Patienten, die klassische DMARD erhielten. Bei den Patienten, die klassische DMARD erhielten, war das C-reaktive Protein geringfügig höher als bei Patienten, die Biologicals erhielten.

Über 80 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen wurden mit DMARD (meist Methotrexat) behandelt, erhielten also die Studienmedikation zusätzlich zu einer Therapie mit klassischen DMARD. In der Subgruppe der Patienten, die Abatacept oder Plazebo zusätzlich zu Biologicals erhielten, bestand die Hintergrundtherapie meist aus TNF-α-Hemmern.

Unerwünschte Wirkungen, darunter auch schwere und sehr schwere unerwünschte Wirkungen, traten insgesamt in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf.

Studienabbrüche waren selten, 5 % der Patienten in der Abatacept- und 4 % in der Plazebo-Gruppe brachen die Studie ab. 5 bzw. 4 Patienten starben im Studienzeitraum, es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen oder er wurde als unwahrscheinlich angenommen.

Wurden die Subgruppen beider Behandlungsarme verglichen, zeigte sich, dass schwerwiegende unerwünschte Wirkungen der Therapie und Studienabbrüche aufgrund dieser unerwünschten Wirkungen insgesamt *häufiger* bei den Patienten auftraten, die Abatacept zusätzlich zu Biologicals erhielten (**Tab. 5**).

Die häufigste unerwünschte Wirkung in den Subgruppen war jeweils Kopfschmerzen; diese traten bei Patienten, die Abatacept erhielten, häufiger auf als bei Patienten, die Plazebo bekamen (klassische DMARD: 20,3 vs. 13,9 %; Biologicals: 20,4 vs. 15,6 %).

Bei der Gabe von klassischen DMARD als Hintergrundtherapie war die hohe Rate unerwünschter Wirkungen bei Gabe von Leflunomid auffallend (diese Daten müssen an anderer Stelle diskutiert werden): Von 106 Patienten, die Abatacept zusätzlich zu Leflunomid erhielten, berichteten 23,6 % unerwünschte Wirkungen gegenüber 15,3 % von 59 Patienten mit Plazebo zusätzlich zu Leflunomid. Ein Zusammenhang für diese unerwünschte Wirkung war nicht zu erkennen.

Insgesamt waren *Infektionen* die häufigsten unerwünschten Wirkungen in beiden Behandlungsarmen in dieser Studie (56,0 % in der Abatacept- und 54,1 % in der Plazebo-Gruppe). Am häufigsten waren Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis (jeweils 15 % bzw. 10 % in beiden Studienarmen).

Schwere und sehr schwere Infektionen traten bei jeweils 4 % der Patienten auf; Infektionen, die eine Hospitalisierung der Patienten erforderlich machten, ebenso wie solche mit tödlichem Ausgang oder ernsten Folgen waren in der Abatacept-Gruppe geringfügig häufiger als bei Gabe von Plazebo (2,9 % vs. 1,9 %).

Gepoolte Daten

In doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Phase-III-Studien wurden 1955 Patienten mit Abatacept und 989 Patienten mit Plazebo zusätzlich zu einer Begleitmedikation (z. B. DMARD, NSAR) behandelt [4].

Von 1697 Patienten, die Abatacept erhielten, und 856 Patienten mit Plazebo lagen Daten zu einem Jahr Therapiedauer in den Studien vor. 52,2 % der Patienten der Abatacept-Gruppen und 46,1 % der Patienten der Plazebo-Gruppen berichteten unerwünschte Wirkungen der Therapie. Bei der Gabe von Abatacept wurden am häufigsten Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet (≥ 5 %).

Andere häufige unerwünschte Wirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10), die auch im Vergleich zu Plazebo häufiger auftraten (> 2 %), waren:

- Benommenheit
- Husten
- Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie
- Hautausschlag (einschließlich Dermatitis)
- Hypertonie, Flush
- Erhöhter Blutdruck
- Auffällige Leberwerte (einschließlich erhöhter Transaminasen-Aktivität im Serum)

Infektionen, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, wurden von 23,2 % der Patienten, die Abatacept erhielten, und 19,5 % der Patienten der Plazebo-Gruppe gemeldet; schwerwiegende Infektionen bei 1,8 % und 1,0 % der Patienten.

Infusionsbedingte Reaktionen (insbesondere Benommenheit, Kopfschmerzen und Hypertonie) traten bei 9,8 % der Patienten in den Abatacept-Gruppen und 6,7 % der Patienten in den Plazebo-Gruppen auf.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Gabe von Abatacept und TNF-α-Blockern kam es vermehrt zu Infektionen und schwerwiegenden Infektionen bei den Patienten verglichen mit einer Therapie mit TNF-α-Blockern allein. Aus diesem Grunde wird die gleichzeitige Gabe von TNF-α-Blockern und Abatacept nicht empfohlen.
Bislang liegen aber nur begrenzt Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Abatacept und TNF-α-Blockern bzw. Biologicals vor.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Abatacept kann der Zulassung in Europa entsprechend bei Patienten mit rheumatoider Arthritis angewendet werden, die zuvor nicht ausreichend auf die Therapie mit DMARD und hierbei mindestens auf einen TNF-α-Blocker nicht angesprochen haben oder aber diese nicht vertrugen.
Abatacept wird als 30-minütige Infusion intravenös verabreicht: im ersten Monat alle zwei Wochen, dann alle vier Wochen. Das Fusionsprotein wird gewichtsbezogen dosiert (etwa 10 mg/kg KG; **Tab. 6**). Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei Kindern und Jugendlichen kann die Therapie mit Abatacept aufgrund fehlender Daten bislang nicht empfohlen werden. Zur Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Daten vor.
Für die Infusion muss der Wirkstoff aufgelöst und eine Infusionslösung hergestellt werden: Der 250-mg-Durchstechflasche sind mit der mitgelieferten Spritze 10 ml Wasser für Injektionszwecke zuzusetzen, anschließend muss mit 0,9%iger NaCl-Lösung für Injektionszwecke auf 100 ml verdünnt werden. Die Infusion sollte über ein silikonfreies System erfolgen.
Wenn innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie mit Abatacept kein Ansprechen auf die Therapie zu erkennen ist, sollten Risiko und Nutzen der Therapie sorgfältig abgewogen und gegebenenfalls Behandlungsalternativen überdacht werden.
Kontraindikationen für die Therapie mit Abatacept sind unkontrollierte und opportunistische Infektionen.
Nicht empfohlen wird die gleichzeitige Gabe von Abatacept mit TNF-α-Blockern. Aus den bislang zur Verfügung stehenden Daten geht ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei gleichzeitiger Anwendung der Biologika hervor. Bei der Umstellung der Therapie von TNF-α-Blockern auf Abatacept sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.

Tab. 6. Dosierung von Abatacept [nach 4]

Körpergewicht der Patienten [kg]	Dosis [mg]	Durchstechflaschen [n]
< 60	500	2
60–100	750	3
> 100	1 000	4

Gelegentlich wurden allergische Reaktionen auf Abatacept beobachtet, Vorsicht ist insbesondere bei Patienten geboten, bei denen eine allergische Reaktionen gegen den Arzneistoff bekannt sind. Bei dieser Patientengruppe empfiehlt es sich diese Infusionen nicht fortzusetzen.

Kosten der Therapie

Die Jahrestherapiekosten bewegen sich im Rahmen der Kosten der anderen derzeit verfügbaren Biologika. Die reinen Arzneimittelkosten betragen 1 106,20 Euro für 2 und 1 649,63 Euro für 3 250-mg-Durchstechflaschen.

Zusammenfassung

Mit Abatacept steht ein neues Biological aus der Gruppe der krankheitsmodifizierenden Arzneistoffe zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zur Verfügung. Sehr interessant ist dies insbesondere aufgrund des neuen Wirkungsmechanismus: Durch die Modulation der vollen T-Zell-Aktivierung ist ein gezielter Eingriff in die Pathogenese der Erkrankung möglich, vermutlich kann ein initialer und zentraler Faktor in der Perpetuierung der Autoimmunreaktion gehemmt werden.
Den Patienten, die mit den bislang zur Verfügung stehenden Arzneistoffen nicht zufrieden stellend therapiert werden konnten, kann so gemäß der europäischen Zulassung eine neue Behandlungsalternative angeboten werden.
Die Ergebnisse klinischer Studien sind viel versprechend, ein Großteil der Patienten erreicht zumindest eine 20%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Therapiedauer mehr Patienten noch besser auf die Therapie ansprachen. Beispielsweise erreichten so in der AIM-Studie nach einem Jahr fast 50 % der Patienten eine 50%ige Reduktion der Symptome nach ACR-Kriterien und knapp 30 % sogar ein besonders gutes Therapieansprechen (ACR70). Im Beobachtungszeitraum von bis zu zwei Jahren ist die Tendenz steigend.
Ein Teil der Patienten erreicht sogar eine Remission (DAS28 < 2,6; knapp 24 % nach einem Jahr in der AIM-Studie), die heutzutage das primär angestrebte Therapieziel darstellt.
Besondere Berücksichtigung sollte auch die verbesserte Lebensqualität finden.
Beispielsweise gaben in der AIM-Studie verglichen mit Plazebo deutlich mehr Patienten, die Abatacept erhielten, eine verbesserte Lebensqualität an. Die Lebensqualität wurde mit einem Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität unter Berücksichtigung psychischer und physischer Aspekte ermittelt (Medical outcome study short form-36 health survey [12]). Eine Analyse der Daten über den gesamten Behandlungszeitraum von 2 Jahren in den Studien AIM und ATTAIN und den entsprechenden offenen Verlängerungsstudien zeigte sich eine anhaltende Besserung der Lebensqualität (SF-36) und der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ-DI) [13].
Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination mit anderen Biologicals, insbesondere TNF-α-Blockern, nicht empfehlenswert ist, da das Risiko für unerwünschte Wirkungen der Therapie – vor allem das Infektionsrisiko – steigt.

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

Abatacept in patients with rheumatoid arthritis

Abatacept (CTLA-4Ig) provides an innovative approach for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). A comprehensive clinical development programme including 5 randomised, placebo-controlled trials over at least 6 months demonstrated that abatacept (~10 mg/kg at weeks 0, 2 and 4, and 4 week intervals thereafter) in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) is effective and safe in patients with RA who have been treated unsuccessfully with DMARD or TNF-α-blockers. Abatacept was approved by the FDA for the treatment of RA in December 2005, the EMEA granted this approval in May 2007.
Keywords: Abatacept, rheumatoid arthritis, biological DMARD, CTLA-4Ig, costimulatory modulation

Danksagung

Wir danken Laura Kallmann für ihre Unterstützung bei der Ausarbeitung dieses Artikels.

Literatur

1. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1978;298:869–71.
2. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:1205–13.
3. Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J Exp Med 1991;174:561–9.
4. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003;349:1907–15.
5. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, Cohen S, Luggen M, Shergy W, Nuamah I, Becker JC. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002;46:1470–9.
6. Fachinformation Orencia®, Stand: Mai 2007.
7. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-en6.pdf
8. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144:865–76.
9. Kremer J, Westhovens R, Russell A, Emery P, et al. Long-term efficacy of abatacept through 2 years of treatment in rheumatoid arthritis patients in the AIM trial. Scientific meeting, American College of Rheumatology 2006; Poster 506.
10. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, Vratsanos G, et al. Non-progression of structural damage over 2 years with abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate in the AIM trial. Scientific meeting, American College of Rheumatatology 2006; Poster 940.
11. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114–23.
12. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, et al. Sustained efficacy and safety through 2 years in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the long-term extension of the ATTAIN trial. Scientific meeting, American College of Rheumatology 2006; Poster 498.
13. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006;54:2807–16.
14. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473–83.
15. Luggen M, Emery P, Li T, McCann T, et al. Abatacept provided clinically meaningful improvements in multiple aspects of health related quality of life (HRQoL) and physical function through 2 years of treatment in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results from the AIM and ATTAIN trials. Scientific meeting, American College of Rheumatology 2006; Poster 239.
16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum 1993;36:729–40.
17. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:44–8.
18. Brus B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol 2003;30:167–78.
19. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol 1993;20:557–60.
20. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. Am J Med 1983;75:35–47.
21. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, et al. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. Arthritis Rheum 1998;41:1583–90.
22. http://www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Leitlinien/4_KAP2.PDF
23. Alten R. Die Kostimulationsmodulation mit Abatacept: Ein neuartiges und erfolgreiches Therapieprinzip in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis - Teil 1: Zum Wirkmechanismus von Abatacept – Costimulation with Abatacept – a new and successful therapeutic principle in rheumatoid Athritis – Part 1: Mechanisms of action of abatacept. Akt Rheumatol 2007;32:266–70.
24. Alten R. Die Kostimulationsmodulation mit Abatacept: Ein neuartiges und erfolgreiches Therapieprinzip in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis – Teil 2: Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept – Costimulation with abatacept – a new and successful therapeutic principle in rheumatoid athritis – Part 2: Efficacy and safety of abatacept. Akt Rheumatol 2007;32:271–77.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Abatacept

Rheumatoide Arthritis (RA)

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zur RA ist falsch?
A Nicotinkonsum kann das Erkrankungsrisiko erhöhen.
B Infektionen können bei der Pathogenese eine Rolle spielen.
C Die Pathogenese ist multifaktoriell, die einzelnen Faktoren sind bekannt.
D Genetisch bedingte Veränderungen der Antigenpräsentation können das Erkrankungsrisiko erhöhen.

2. CD28, CD80/86, CTLA- : Was trifft nicht zu?
A CTLA-4 bindet an CD28 auf antigenpräsentierenden Zellen.
B CTLA-4 kann die Interaktion von CD28 und CD80/86 hemmen.
C Die Bindung von CD28 an CD80/86 macht erst die volle T-Zell-Aktivierung möglich.
D CTLA-4 wird von T-Zellen exprimiert.

3. Welche Aussage zu Abatacept ist richtig? Abatacept ist ein
A Fusionsprotein (extrazelluläre CTLA-4-Domäne + Fab-Fragment von humanem IgG1)
B gegen CTLA-4 gerichteter Antikörper
C Fusionsprotein (extrazelluläre CTLA-4-Domäne + Fc-Fragment von humanem IgG1)
D gegen CD80/86 gerichteter Antikörper

4. Wirkungsmechanismus: Welche Aussage trifft zu? Abatacept
A unterbindet jegliche T-Zell-Aktivierung
B führt eine T-Zell-Depletion herbei
C hemmt die Antigenerkennung durch die T-Zelle
D moduliert die T-Zell-Aktivierung

5. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist falsch?
A Die Halbwertszeit beträgt 13,1 Stunden.
B Alter und Geschlecht beeinflussen die Pharmakokinetik vermutlich nicht.
C Die Clearance scheint durch die gleichzeitige Gabe von z. B. NSAR nicht beeinflusst zu werden.
D Die maximale Plasmakonzentration steigt dosisproportional (Dosisbereich 2–10 mg/kg KG).

6. Welche Aussage zu Phase-III-Studien ist richtig?
A Es wurde die Wirksamkeit in der First-Line-Therapie untersucht.
B Abatacept wurde in Kombination mit beispielsweise Methotrexateingesetzt.
C Abatacept wurde stets in einer festen Dosis von 500 mg eingesetzt.
D Die zusätzliche Gabe von z. B. NSAR war nicht erlaubt.

7. Welche Aussage zu den Kriterien für die Wirksamkeit der Therapie ist falsch?
A ACR20 bedeutet eine 20%ige Verbesserung nach Kriterien des American College of Rheumatology.
B Der DAS28 ist ein Index für die Krankheitsaktivität, der über Nomogramme auch in der Praxis recht schnell bestimmt werden kann.
C Als besonders gutes Therapieansprechen gilt ACR70.
D Strukturelle Gelenkschädigungen werden im ACR-Therapieansprechen berücksichtigt.

8. Studienergebnisse: Was trifft nicht zu?
A In der AIM-Studie wurde beobachtet, dass sich in den ersten 6 Monaten einer Abatacept-Behandlung herausstellt, ob ein Patient profitiert oder nicht.
B Mit Abatacept erreichten deutlich mehr Patienten eine Remission.
C In der ATTAIN-Studie wurden erste signifikante Unterschiede im ACR20 bereits sehr früh beobachtet.
D In einer Langzeitnachbeobachtung zeigte sich, dass durch die Behandlung mit Abatacept die Gelenkdestruktion aufgehalten wurde.

9. Verträglichkeit der Therapie: Was trifft nicht zu?
A In der ASSURE-Studie waren Infektionen insgesamt die häufigste unerwünschte Wirkung.
B Gepoolte Daten zeigen: Kopfschmerzen und Übelkeit waren die häufigste unerwünschte Wirkung von Abatacept.
C In der ASSURE-Studie war bei Gabe von Abatacept und Leflunomid die Rate unerwünschter Wirkungen hoch.
D Zur Verträglichkeit der Kombination von Abatacept mit anderen Biologicals wie TNF-α-Hemmern liegen keine Daten vor.

10. Welche Aussage zur Anwendung von Abatacept ist falsch? Abatacept
A wird als 30-minütige Infusion i. v. verabreicht
B wird körpergewichtsbezogen dosiert
C sollte nicht mit TNF-α-Blockern kombiniert werden
D darf nur zusammen mit Methotrexat gegeben werden

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

Lösungen aus Heft 11
1 D, 2 A, 3 C, 4 B, 5 C, 6 A, 7 C, 8 D, 9 B, 10 B

Lernen + punkten Zertifizierte Fortbildung
Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!
© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Lernen + Punkten mit der AMT

Abatacept

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (**Nr. 132391**) und von der Bundesapothekerkammer (**BAK 2007/358**) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle** erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Januar 2008 bis 15. Februar 2008)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Februar 2008** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Topiramat

Ein Antikonvulsivum zur Kopfschmerzprophylaxe

Christoph F. Schorn und Hans Christoph Diener, Essen

Mit dem Antikonvulsivum Topiramat steht eine weitere Substanz der ersten Wahl zur Prophylaxe der Migräne entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, Stand Mai 2005) zur Verfügung. Der zugrunde liegende multifaktorielle Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Die empfohlenen Tagesdosen liegen zwischen 50 und 100 mg. Ein Wirkungseintritt ist in etwa zwei Monaten zu erwarten. Die wichtigsten – meist transienten – Nebenwirkungen sind Parästhesien, Konzentrations- und Wortfindungsstörungen, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen. Dabei nimmt deren Wahrscheinlichkeit mit steigender Dosierung zu. Eine wichtige Kontraindikation ist eine aktuelle oder eine in der Vergangenheit erlittene Nephrolithiasis. Wirksamkeit, Sicherheit und gute Verträglichkeit des Präparates sind durch eine Vielzahl an Studien belegt worden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass bei einem Teil der Patienten mit chronischer Migräne, einem Medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerz sowie Cluster- und Spannungskopfschmerz Topiramat ebenfalls wirksam ist und somit zu einer mindestens 50%igen Reduktion der Attacken und Kopfschmerztage führt.

Arzneimitteltherapie 2008;26:19–23.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wesentlich für die Entstehung einer Migräneattacke ist unter anderem die Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) aus trigeminalen Ganglien. CGRP ist ein potenter Vasodilatator und führt zu einer Erweiterung von Gefäßen im Bereich der Dura und der Hirnbasis. Eine entscheidende Wirkung von Topiramat bei der Migräneprophylaktischen Wirkung liegt dementsprechend wahrscheinlich in der Hemmung der Expression von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) [1].

Grundsätzlich wirkt Topiramat dosisabhängig – wie andere Antikonvulsiva auch – über eine multifaktorielle Verminderung kortikaler neuronaler Exzitabilität [2]. Elektrophysiologisches Korrelat dieser erhöhten Erregbarkeit ist die „cortical spreading depression" (CSD), die sich als langsam ausbreitende Welle neuronaler und glialer Depolarisation bei einer Migräne mit Aura nachweisen lässt. Hierbei kommt es zu einem massiven Anstieg von Kalium und einiger weiterer Neurotransmitter im Extrazellulärraum sowie zu einem intrazellulären Einstrom von Natrium und Calcium. Insbesondere konnte für Topiramat eine Erhöhung der Schwelle sowie eine verminderte Geschwindigkeit der Propagation für die CSD belegt werden [3].

Topiramat wurde 1987 in den Laboratorien von Ortho-McNeil Pharmaceutical synthetisiert. Die antikonvulsive Wirkung wurde erstmals 1987 beschrieben [4]. Die Zulassung zur antiepileptischen Therapie erfolgte in Deutschland 1998 [5]. Als Mittel zur Migräneprophylaxe ist es als Topamax® Migräne seit Juli 2005 zugelassen [6].

Wirkungsmechanismus

Die Wirkung beruht auf mehreren Eigenschaften des Präparats. Topiramat blockiert wahrscheinlich spannungsabhängige Natriumkanäle. Es kommt zu einem geringen Antagonismus von Glutamat an Kainat- und AMPA-Subtypen des Glutamat-Rezeptors (AMPA = α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-propionsäure) sowie einer vermehrten Aktivität an $GABA_A$-Rezeptoren. Eine modulierende Wirkung auf „high-voltage"-aktivierte Calciumkanäle ist ebenfalls beschrieben. Außerdem bewirkt es eine unvollständige Hemmung einiger Isoenzyme der Carboanhydrase [6]. Dies erklärt auch, dass es im Rahmen der Nebenwirkungen zu Kribbelparästhesien kommen kann.

Zusammengefasst wird dadurch die Propagation von Aktionspotenzialen blockiert, neuronale Membranen werden stabilisiert, die Ausschüttung weiterer vor allem exzitatorischer Neurotransmitter und die Depolarisation der Membranen vermindert und die Hyperpolarisation der Membranen durch Kaliumkanäle und inhibitorische Effekte gesteigert [7].

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, FAHA, FAAN, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de
Dr. med. Christoph F. Schorn, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, E-Mail: christoph.schorn@uni-duisburg-essen.de

Pharmakokinetik

Resorption
Die relative Bioverfügbarkeit liegt bei 80%. Maximale Plasmaspiegel werden nach zwei Stunden, das Steady-State bei normaler Nierenfunktion nach etwa vier Tagen erreicht [6].

Verteilung
Seitens des Herstellers werden hierzu keine Angaben gemacht.

Metabolismus und Elimination
Topiramat wird zu etwa 70% primär unverändert über den Urin ausgeschieden. Es wurden sechs Metaboliten identifiziert, von denen keiner mehr als 5% der applizierten Dosis entspricht. Diese werden durch Hydroxylierung, Hydrolyse und Glucuronidierung gebildet. Darüber hinaus bestehen Hinweise für eine tubuläre Rückresorption. Die Plasmaclearance beträgt 20 bis 30 ml/min [6].

Eliminationshalbwertzeit
Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertzeit nach einer oder mehrerer Dosen beträgt 21 Stunden [6].

Plasmaproteinbindung
Die Plasmaproteinbindung ist mit 13 bis 17% eher niedrig [6].

Leber- und Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Topiramat-Clearance reduziert sein. Bei mäßiger sowie schwerer Niereninsuffizienz war die Topiramat-Clearance um 42% bzw. 54% reduziert. Im Allgemeinen wird daher bei diesen Patienten die Hälfte der üblichen Dosis empfohlen [6].

Alters- und Geschlechtabhängigkeit
Seitens des Herstellers werden hierzu keine Angaben gemacht.

Klinische Ergebnisse

Eine der ersten doppelblinden Phase-II-Studien wurde 2001 von Storey und Mitarbeitern mit 40 Probanden durchgeführt. Hier zeigte sich, dass 26% der Patienten der Verumgruppe eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränehäufigkeit unter der Therapie mit einer durchschnittlichen Dosierung von Topiramat von 125 mg/Tag erreichten [8]. 2002 konnte die Arbeitsgruppe um Young nicht nur die Wirksamkeit von Topiramat bei episodischer, sondern auch bei chronischer Migräne belegen. Unter chronischer Migräne versteht man das Auftreten von Migräneattacken an mehr als 15 Tagen im Monat. Bei 38% der Probanden war eine mindestens 50%ige Reduktion der Häufigkeit sowie eine Abnahme der Intensität von 6,2 auf 4,8 auf der visuellen Analogskala (Maximalwert 10) zu verzeichnen [9].
Im Jahr 2004 erschienen drei große Phase-III-Studien, denen die Zulassung von Topiramat für die Migräneprophylaxe folgte. Alle Studien waren doppelblind, Plazebo-kontrolliert sowie randomisiert und multizentrisch.

MIGR-001
Diese Studie wurde an 49 Zentren in den USA durchgeführt. 478 Patienten mit drei bis zwölf Migränetagen pro Monat wurden in die Studie aufgenommen, davon konnten 469 ausgewertet werden. Nach einer 28-tägigen Baseline-Phase wurden die Probanden innerhalb von acht Wochen auf eine Tagesdosis von 50, 100 oder 200 mg eingestellt und anschließend 18 Wochen beobachtet. Die Titration erfolgte in Dosisschritten von 25 mg mit Steigerung einmal pro Woche.
In den Gruppen mit einer Tagesdosis von 100 und 200 mg kam es zu einer signifikanten Abnahme der Attacken von durchschnittlich 5,4 bzw. 5,6 auf 3,3. Unter einer Tagesdosis von 50 mg kam es zu einer Reduktion von durchschnittlich 5,4 auf 4,1, bei Gabe von Plazebo von 5,6 auf 4,6.
Ein Wirkungseintritt war bereits nach vier Wochen messbar.
Eine 50%ige Reduktion der Migränehäufigkeit wurde in der 50-mg-Gruppe von 35,9% der Probanden, in den beiden anderen Dosisgruppen bei mehr als 50% der Patienten erreicht [10].

MIGR-002
In dieser Studie konnte die Überlegenheit von Topiramat in Dosierungen 100 und 200 mg gegenüber Plazebo anhand eines nahezu identischen Studiendesigns mit 468 Patienten bestätigt werden [11].

MIGR-003
In dieser europäischen Studie wurde die Reduktion der Migränehäufigkeit untersucht. Dabei wurden 575 Probanden randomisiert entweder mit Plazebo, 100 bis 200 mg Topiramat oder 160 mg Propranolol täglich behandelt.
Es konnte ein signifikanter Rückgang lediglich unter Therapie mit 100 mg Topiramat belegt werden. Eine Dosierung mit 200 mg verfehlte aufgrund der hohen Studienabbrecherquote wegen Nebenwirkungen das Signifikanzniveau.
In dieser Arbeit wurde ein mindestens 50%iger Rückgang der Migränefrequenz nachgewiesen bei:
- 22% der Patienten unter Plazebo-Gabe
- 37% unter einer Therapie mit 100 mg Topiramat
- 35% unter der Anwendung von 200 mg Topiramat
- 43% unter der Gabe von 160 mg Propranolol

Hieraus folgern die Autoren, dass 100 mg Topiramat eine geeignete Dosierung zur Migräneprophylaxe ist, die in ihrer Effektivität Propranolol vergleichbar ist [12].
Eine Übersicht über die Reduktion der Migränehäufigkeit bietet **Abbildung 1**.

Topiramat bei chronischer Migräne und anderen Kopfschmerzen
Die TOP-CHROME-Studie konnte eine Reduktion um 3,5±6,3 monatliche Kopfschmerztage – ausgehend von 15,5±4,6 Tagen – belegen. Besonders herauszustellen ist, dass der Großteil der Studienteilnehmer zusätzlich die Kriterien eines Medikamenten-induzierten Kopfschmerzes erfüllte. Diese doppelblinde, randomisierte Plazebo-kontrollierte

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

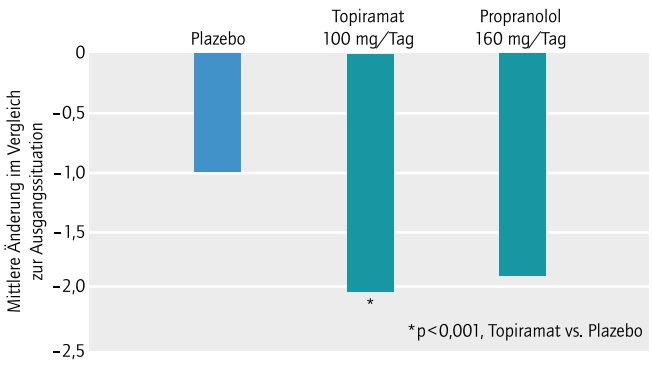


Abb. 1. Reduktion der monatlichen Migränehäufigkeit (gepoolte Daten der drei Phase-III-Studien MIGR-001, -002 und -003) [15]

Studie untermauert die Wirksamkeit von durchschnittlich 100 mg Topiramat bei dieser schwerwiegendsten Variante der Migräne [13]. Limmroth und Kollegen konnten nachweisen, dass Topiramat einer Chronifizierung sowie einem Medikamenten-induzierten Kopfschmerz bei aktuell episodischer Migräne vorbeugt [14].

Eine offene Studie zeigte bei 46 Probanden eine Reduktion des chronischen Spannungskopfschmerzes von durchschnittlich 23,5 monatlichen Kopfschmerztagen auf 12,6 nach 13 bis 24 Wochen. Die Kopfschmerzintensität verringerte sich ebenfalls von 6,13 auf 2,07 von maximal 10 auf der visuellen Analogskala [15].

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von Topiramat zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes, der sich durch einen zirkadian gehäuft, meist nächtlich auftretenden heftigsten periorbitalen Schmerz mit Lakrimation, Rhinorrhö oder anderen begleitenden trigemino-autonomen Symptomen präsentiert. Die Standardtherapie – ebenfalls Off-Label-Use – wäre die Gabe von Verapamil mit einer Tagesdosis von 240 mg. Hierzu finden sich einige Fallberichte oder offene, nicht randomisierte Studien. Eine gute Übersicht zur Wirksamkeit von Topiramat bei Clusterkopfschmerz oder anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen bieten die europäischen Leitlinien zur Behandlung dieser Kopfschmerzen [16].

Weitere Arbeiten legen eine Wirksamkeit von Topiramat bei selteneren Kopfschmerzen wie der Hemicrania continua nahe. Typischerweise sollten diese Patienten unter einer hoch dosierten Indometacin-Gabe von ihrem permanenten streng unilateralen Kopfschmerz befreit werden [17].

Ein 2006 erschienener Fallbericht beschreibt die Wirksamkeit von 100 mg Topiramat bei einer 67-jährigen Patientin mit hypnic headache, einem vor allem bei Älteren rezidivierend nächtlich auftretenden, meist holozephalen drückenden Kopfschmerz [18]. Topiramat ist jedoch nur zur Prophylaxe der Migräne zugelassen.

Nebenwirkungen

Die Mehrheit der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig und trat dosisabhängig vor allem in der Titrationsphase auf. Diese waren leichter ausgeprägt, wenn die Intervalle zur Dosissteigerung länger waren oder die Dosissteigerung als solche geringer war. Insbesondere scheinen die zentralnervösen Nebenwirkungen häufiger im Rahmen der Epilepsiebehandlung aufzutreten [6].

Sehr häufig zeigten sich Schwindel, Müdigkeit, Parästhesien, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Geschmacksveränderungen und Durchfall. Insbesondere führt die Appetitlosigkeit bei einer Dosierung zwischen 50 und 200 mg zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 2,3 bis 3,8 % des Körpergewichts [6]. Bei allen anderen Substanzen zur Migräneprophylaxe (Betablocker, Flunarizin, trizyklische Antidepressiva) besteht dagegen eine Tendenz zur Gewichtszunahme.

Häufige Nebenwirkungen von Topiramat waren Sprachstörungen (Stottern), Benommenheit, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Ängstlichkeit, Depression und Stimmungsschwankungen, Visusstörungen, Hypästhesien, Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit [6]. Das erste Zeichen schwerwiegender kognitiver Störungen sind Wortfindungsstörungen. Wenn diese auftreten, sollte die Dosis nicht weiter erhöht werden.

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten Kontraindikationen zur Therapie mit Topiramat aufgelistet.

Wechselwirkungen

Bei einer antikonvulsiven Kombinationstherapie sind wechselseitige Beeinflussungen des Metabolismus von Carbamazepin und Phenytoin beschrieben. Fraglich scheint eine Reduktion des Digoxin-Spiegels unter der Gabe von Topiramat. In einer Tagesdosierung bis 200 mg wurden keine statistisch signifikanten Änderungen der Area under the Curve (AUC) als Maß für die Gesamtkonzentration des Arzneistoffs im Körper beobachtet [6].

Unter einer gleichzeitigen Therapie mit Lithiumsalzen bei bipolaren Störungen und beispielsweise bei Clusterkopfschmerzen (Off-Label-Use) kann es zu einer Reduktion des Serum-Lithiumspiegels kommen, so dass die Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden sollten. Unter einer Kombinationstherapie von Topiramat und Risperidon ergeben sich keine klinisch relevanten Veränderungen [6].

Der gleichzeitige Einsatz von Hydrochlorothiazid erhöht den Plasmaspiegel von Topiramat um 30 %, so dass eine entsprechende Dosisanpassung erforderlich ist [6].

Die klinische Bedeutung des Einflusses von Topiramat auf die oralen Antidiabetika Metformin und Pioglitazon ist noch nicht abschließend geklärt, so dass eine engmaschige Überwachung der üblichen für Diabetes mellitus relevanten Parameter zu empfehlen ist. Die gleichzeitige Gabe von Gli-

Tab. 1. Wann sollte Topiramat nicht oder mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden?

Nephrolithiasis (aktuell und in der Vergangenheit)
Frauen in Schwangerschaft und Stillzeit
Niereninsuffizienz mit Creatinin-Clearance < 60 ml/min
Leberinsuffizienz, da die Topiramat-Clearance vermindert werden kann
Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom
Metabolische Azidose
Stimmungsschwankungen, Depression und bekannter Suizidversuch
Essstörungen, Kachexie und unzureichende Flüssigkeitszufuhr
Hereditäre Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Tagestherapiekosten von Topiramat und anderen Migräneprophylaktika

Arzneistoff (Präparat) Dosierung	Packungsgröße	Kosten [Euro/Tag]
Topiramat (Topamax® Migräne) 2-mal tgl. 50 mg	100 Tabletten zu 50 mg	3,39
Metoprolol ret. (Generikum) 2-mal tgl. 50 mg	100 Tabletten zu 50 mg	0,35
Flunarizin (Generikum) 1-mal tgl. 5 mg abends	100 Tabletten zu 5 mg	0,64
Valproinsäure (Generikum) 2-mal tgl. 300 mg	200 Tabletten zu 300 mg	0,36

Topiramat

- \+ In vielen großen randomisierten Studien nachgewiesene Wirkung
- \+ Wirkung bei Medikamenten-induziertem Kopfschmerz
- \+ Keine Gewichtszunahme
- – Selten kognitive Beeinträchtigung und Parästhesien als Nebenwirkung
- – Hohe Tagestherapiekosten

benclamid führt zu einer signifikanten Reduktion der AUC von Topiramat [6].
Grundsätzlich sollte eine Kombinationstherapie mit Präparaten (Acetazolamid, Triamteren, Zonisamid und Vitamin C), die zu einer Nephrolithiasis prädisponieren, vermieden werden [6].
Aus Kinetikstudien ergeben sich Hinweise darauf, dass Topiramat folgende Pharmaka und Metaboliten beeinflusst: Flunarizin und Propranolol (Migräneprophylaxe der 1. Wahl), Amitriptylin (Migräneprophylaxe der 2. Wahl), Haloperidol und Diltiazem [6].

Indikation, Dosierung und Anwendung

Topiramat ist zur Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen, generalisierten und sekundär generalisierten Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen.
Seit Juli 2005 besteht ebenfalls eine Zulassung zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen. Diese ist insbesondere bei drei oder mehr Attacken pro Monat indiziert. Zur differenzierten Indikationsstellung sei auf die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen [19]. Eine solche Prophylaxe soll eine Reduktion der Anzahl, Dauer und Intensität der Migräneattacken bewirken. Weiterhin soll indirekt einem Medikamenten-induzierten Kopfschmerz bei Triptan- oder Analgetika-Abusus vorgebeugt werden. Eine Therapie mit Topiramat ist insbesondere indiziert bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit der Migräneprophylaktika der ersten Wahl entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Flunarizin, Valproat, Metoprolol und Propranolol) [19]. (Eine Zulassung von Valproat zur Migräneprophylaxe besteht derzeit in Deutschland und Europa im Gegensatz zu den USA nicht.) Darüber hinaus empfiehlt sich Topiramat bei adipösen Patienten, da alle anderen geeigneten Präparate mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Gewichtszunahme einhergehen. Ein nicht zu unterschätzender Anteil der Migränepatienten leidet zusätzlich an einem episodischen oder chronischen Spannungskopfschmerz, der wahrscheinlich auch einer Therapie mit Topiramat zugänglich ist. Bisher ist in diesem Fall lediglich eine Prophylaxe mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, die Medikamente der 2. Wahl bei einer Migräneprophylaxe sind, möglich [19].
Andere wesentlich seltenere Kopfschmerzen wie der Clusterkopfschmerz oder die Hemicrania continua scheinen ebenfalls auf eine (Off-Label-)Therapie mit Topiramat anzusprechen.
Die übliche Tagesdosis liegt bei 50 bis 100 mg [6], wobei manche Patienten von niedrigeren Dosen profitieren, andere jedoch bis zu 200 mg benötigen. Eine Dosissteigerung über 200 mg hinaus ist nicht zu empfehlen. Üblicherweise wird die Dosis wöchentlich um 25 mg gesteigert. Bei Unverträglichkeitsreaktionen können längere Intervalle oder niedrigere Dosissteigerungen von 12,5 mg Topiramat erwogen werden. Üblicherweise wird eine Fortführung der Prophylaxe – soweit effektiv – über sechs bis neun Monate empfohlen.

Kosten der Therapie

Wie **Tabelle 2** zeigt, kostet die 2-mal tägliche Einnahme von Topiramat 3,39 Euro/Tag. Angesichts der ungefähr bis zu 10-mal höheren Tagestherapiekosten im Vergleich zu Valproinsäure oder Metoprolol ist eine sorgfältige Selektion der Patienten, die für diese Therapie in Frage kommen, erforderlich. Die vergleichsweise hohen Therapiekosten werden jedoch – volkswirtschaftlich betrachtet – relativiert, da ein Großteil der Patienten tendenziell weniger Fehlzeiten am Arbeitsplatz aufweist [20].

Bewertung und Fazit

Mit Topiramat steht eine weitere Möglichkeit zur Migräneprophylaxe der ersten Wahl zur Verfügung [19]. Die Number needed to treat (NNT), um eine 50%ige Reduktion der Migräneattacken mit 100 mg Topiramat zu erreichen, beträgt vier. Für eine über 75%ige Reduktion beträgt die NNT sechs bis acht [21]. Aufgrund der hohen Therapiekosten wird man dieses Präparat allerdings in der Regel nicht einem Patienten verschreiben, bei dem bisher noch nie eine Migräneprophylaxe durchgeführt wurde. Hervorzuheben ist die Wirksamkeit von Topiramat im Gegensatz zu allen anderen Prophylaktika der 1. Wahl bei Medikamenten-induziertem Kopfschmerz bei zugrunde liegender Migräne. Eine Off-Label-Behandlung anderer Kopfschmerzen außer Migräne mit Topiramat sollte aufgrund der differenzierten Indikationsstellung Spezialisten vorbehalten bleiben.

Topiramate – An antiepileptic drug for headache prevention

Topiramate is a drug of first choice for migraine prophylaxis according to the guidelines of the German Neurological Society (DGN). The underlying multifunctional mechanism of action is not yet fully understood. The recommended daily doses are between 50 and 100 mg. The effectiveness

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

of topiramate can be expected after approximately two months of treatment. The most frequent and usually transient side-effects are paraesthesia, cognitive impairment, mild amnestic aphasia, fatigue and dysthymia. The probability of side-effects is dose-dependent. Current or a history of nephrolithiasis is the most important contraindication. Efficacy, safety and reasonable tolerability of topiramate have been shown by a large number of randomised trials. Clinical experience showed that topiramate is also effective in the treatment of chronic migraine, medication overuse headache, cluster headache and chronic tension type headache and thus reducing headache days by at least 50 %.
Keywords: Topiramate, headache, migraine, pharmacology, prophylaxis

Literatur

1. Durham PL, Niemann C, Cady R. Repression of stimulated calcitonin gene-related peptide secretion by topiramate. Headache 2006;46:1291–5.
2. Ramadan NM. Current trends in migraine prophylaxis. Headache 2007;47(Suppl 1):52–7.
3. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006;59:652–61.
4. Maryanoff BE, Nortey SO, Gardocki JF, Shank RP, et al. Anticonvulsant O-alkyl sulfamates. 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate and related compounds. J Med Chem 1987;30:880–7.
5. Jansen-Cilag. Fachinformation Topamax. 2006.
6. Jansen-Cilag. Fachinformation Topamax Migräne. 2006.
7. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. Headache 2005;45(Suppl 1):48–56.
8. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001;41:968–75.
9. Young WB, Hopkins MM, Shechter AL, Silberstein SD. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. Cephalalgia 2002;22:659–63.
10. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004;61:490–5.
11. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. Jama 2004;291:965–73.
12. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004;251:943–50.
13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007;27:814–23.
14. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. Headache 2007;47:13–21.
15. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. Cephalalgia 2006;26:1203–8.
16. May A, Leone M, Afra J, Linde M, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006;13:1066–77.
17. Brighina F, Palermo A, Cosentino G, Fierro B. Prophylaxis of hemicrania continua: two new cases effectively treated with topiramate. Headache 2007;47:441–3.
18. Guido M, Specchio LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: a case report. Headache 2006;46:1205–6.
19. Diener HC, Limmroth V, Fritsche G, Brune K, et al. Therapie der Migräneattacke und Migräneprophylaxe. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2005:494–507.
20. Lofland JH, Gagne JJ, Pizzi LT, Rupnow M, et al. Impact of topiramate migraine prophylaxis on workplace productivity: results from two US randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials. J Occup Environ Med 2007;49:252–7.
21. Loder E, Forde G, Papdopoulos G. Assessing the therapeutic value of using topiramate for migraine prevention: number-needed-to-treat analyses. Migraine Trust International Symposium, London, 2004.

Bücherforum

Arzneimittelstudien

Ein Handbuch zur Durchführung von Klinischen Prüfungen für Ärzte und medizinisches Assistenzpersonal
Von Manfred Stapff. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Wien, New York 2007. 4. Auflage, 260 Seiten. Gebunden 24,50 Euro.

Dieses Buch gliedert sich in zwei Teile, eine etwa 130 Seiten umfassende gut und allgemeinverständlich geschriebene Einführung in das Thema, die insbesondere fachfremden Personen einen schnellen und einfachen Einstieg in die durchaus komplizierte Materie erlaubt, sowie einen etwa 120 Seiten umfassenden Anhang mit den wichtigsten Rechtstexten.
Der einzige Kritikpunkt an dem Buch bezieht sich auf den Untertitel; von einem „Handbuch zur Durchführung von klinischen Prüfungen" ist ein deutlich größerer Umfang an spezifischeren Informationen zu erwarten, der es dem Praktiker erlaubt, bei schwierigen Fragestellungen auf der Basis von Verwaltungsentscheidungen und Gerichtsurteilen eine Handlungsanweisung zu erhalten, was beispielsweise bei Strahlenanwendungen noch zur üblichen medizinischen Versorgung gehört und gegebenenfalls nur zusätzlich in den Studienunterlagen dokumentiert wird und was – zumindest in der geplanten Anzahl – als „rein" studienbedingt zu bewerten ist und somit der Genehmigungspflicht durch das Bundesamt für Strahlenschutz unterliegt oder in welchem Umfang Nebenwirkungen beispielsweise zu studienbedingten Blutabnahmen aufzuklären sind (vgl. BGH, Urt. V. 14.3.2006, VI ZR 279/04).
Angemessener wäre als Untertitel „Eine Einführung für Medizinstudenten und interessierte Laien". Das Buch kann in diesem Bereich sicher gut helfen, die unzureichenden Kenntnisse zu Biometrie und klinischen Prüfungen zu Beginn der ärztlichen Tätigkeit (vgl. Windish DM et al. Medicine residents' understanding of the biostatistics and results in the Medical Literature. JAMA 2007;298:1010–22) zu verringern.
Auch kann dieses Buch interessierten Laien, die sich mit Fragen zu klinischen Prüfungen beschäftigen – sei es als potenzieller Teilnehmer an klinischen Prüfungen, sei es für die Bewertung von klinischen Prüfungen und ihren Ergebnissen in der Presse – als geeignete und sachliche Informationsquelle empfohlen werden.

Prof. Dr. Dr. Wilhelm Kirch und Dr. Jan Siegert, Dresden

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

Verwechslung von Naropin 1 % und Naropin 0,2 % beim Aufspritzen eines Periduralkatheters auf peripherer Station

Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Jörg Zieger und Marcus Rall, Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der Fall

Ein Patient mit starken Schmerzen hatte einen lumbalen Periduralkatheter bekommen und sollte regelmäßig vom Stationsarzt mit dem Lokalanästhetikum Naropin 0,2 % (2 mg/ml) versorgt werden. Da der Stationsarzt beschäftigt war, wurde der Periduralkatheter vom diensthabenden Anästhesisten aufgespritzt, der zufällig auf Station war. In einem Nebenraum war das Medikament bereits vom Pflegepersonal gerichtet worden. Neben der aufgezogenen 20-ml-Spritze lagen ein Zettel mit dem Patientennamen und die leere Ampulle. Eine halbe Stunde nach Aufspritzen des Periduralkatheters (unauffällige Injektion, der Periduralkatheter war vorher kontrolliert worden) wurde der Anästhesist von der diensthabenden Pflegekraft angerufen, weil der Patient seine Beine nicht mehr bewegen konnte. Bei der Untersuchung des Patienten wurde eine komplette Blockade (sensibel und motorisch) bis etwa Th12 festgestellt. Dies wäre mit einer Dislokation des Katheters nach intraspinal oder aber einer Fehlmedikation (z. B. Überdosierung) zu erklären.

Nach Rücksprache mit einem erfahrenen Kollegen wurde entschieden, den Periduralkatheter liegen zu lassen, da eine Dislokation aus dem Epiduralraum nach spinal als sehr unwahrscheinlich angesehen wurde, weil zum einen der Katheter vor Applikation des Lokalanästhetikums lagekontrolliert worden war und zum anderen die sensible und motorische Blockade in diesem Fall viel höher liegen müsste. Außerdem war der Patient subjektiv sehr zufrieden (die Schmerzen waren ja verschwunden). Da auf Station eine kontinuierliche Überwachung möglich war, wurde entschieden, den Patienten auf Station zu belassen, er wurde stündlich vom Anästhesisten visitiert und konnte nach zwei Stunden seine Beine wieder bewegen und die grobe Kraft war wieder nahezu hergestellt.

Im Nachhinein meinte der Anästhesist, sich erinnern zu können, dass auf der Ampulle, die neben der Spritze gelegen hatte, nicht Naropin 0,2 %, sondern Naropin 1 % gestanden hatte. Nach einigem Suchen wurde dann auch eine Ampulle Naropin 1 % im Mülleimer gefunden. Auf dieser Station war es üblich, dass die Medikamente von der Nachtschicht gerichtet wurden, die Tagschicht zog diese dann auf und die Applikation erfolgte durch den Stationsarzt. Offensichtlich war nachts die falsche Ampulle gerichtet worden, diese dann von der Tagschicht aufgezogen und vom Anästhesisten appliziert worden.

Mögliche Ursachen und Begleitfaktoren im vorliegenden Fall

Der Fall wurde mit Hilfe eines so genannten Fishbone-Diagramms (nach Ishikawa) in Bezug auf verursachende Faktoren grafisch dargestellt (**Abb. 1**).

Fallberichte und Wissenswertes zur Arzneimitteltherapie aus den Incident Reporting Systemen PaSIS und PaSOS

Herausgegeben von Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patty Hirsch, Peter Dieckmann

Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS)
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen
www.tupass.de
Patienten-Sicherheits-Informations-System www.pasis.de
Patienten-Sicherheits-Optimierungs-System von DGAI/BDA www.pasos-ains.de
E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebingen.de

Die Fallberichte sind den Incident Reporting Systemen PaSIS (www.pasis.de) oder PaSOS (www.pasos-ains.de) entnommen. Die Fälle werden nicht in der Form wiedergegeben, in der die Originalmeldungen eingingen. Für diese Serie werden die anonymisierten Fallberichte zusammengefasst und moderiert. Das bedeutet, dass im Hinblick auf ein besseres Verständnis einzelne Informationen weggelassen oder hinzugefügt werden und die Fälle daher vom Originalbericht abweichen können. Auch die Gedanken zur Analyse können nicht erschöpfend sein und müssen zum Teil spekulativ bleiben. Das Ziel dieser Fallvorstellungen ist die Sensibilisierung für mögliche Gefahren im Umgang mit Medikamenten und die Vorstellung von Vorschlägen, welche die Gefahren oder deren Schädigungspotenzial reduzieren können. Alle Vorschläge müssen von jedem Anwender entsprechend kritisch überprüft werden. Über Anregungen, Kritik und anderes Feedback freuen sich die Herausgeber jederzeit.

Dr. med. Silke Reddersen, Patty Hirsch, Dipl.-Ing. (FH), Eric Stricker MSc, Dr. med. Jörg Zieger, Dr. med. Marcus Rall, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, www.tupass.de, Patienten-Sicherheits-Informations-System, www.pasis.de, www.pasos-ains.de, Silcherstraße 7, 72076 Tübingen,
E-Mail: silke.reddersen@med.uni-tuebingen.de

Der zuständige Stationsarzt hatte keine Zeit, das Aufspritzen des Periduralkatheters selbst vorzunehmen, so dass hier schon von einem Routineverfahren abgewichen wurde, indem der Anästhesist auf einer Station, auf der er nicht „zu Hause" war, das Medikament applizierte. Außerdem war der Anästhesist selbst unter Zeitdruck, da er noch andere Aufgaben zu bewältigen hatte; er hatte sich vor der Applikation des Lokalanästhetikums nicht noch mal explizit versichert, dass das richtige Medikament bereitlag.

Gut war: die schnelle Information des Anästhesisten durch die Pflegekraft über die Komplikation. So konnte die Situation schnell evaluiert werden (Untersuchung des Patienten, Rücksprache mit erfahrenerem Kollegen, Planung der weiteren Versorgung und des Überwachungsbedarfs), so dass die Gabe noch einmal gedanklich rekonstruiert werden konnte, die Verwechslung auffiel und der Periduralkatheter nicht entfernt werden musste.

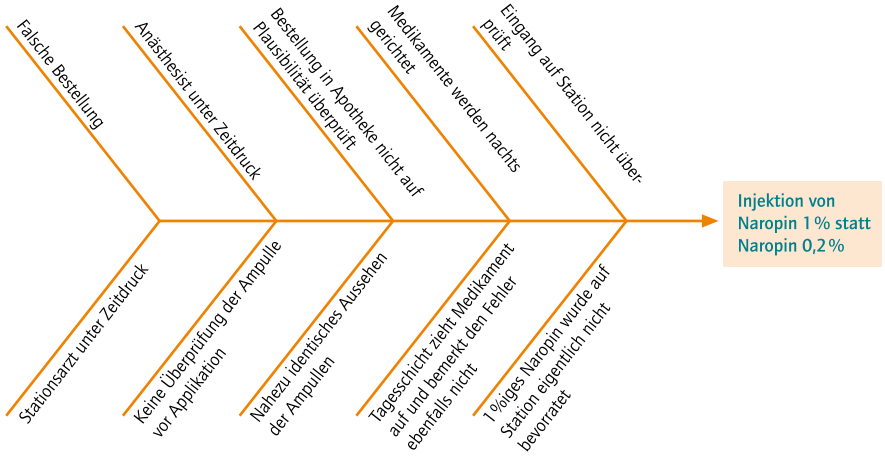


Abb. 1. Erst die Kombination mehrerer latent vorhandener Ursachen und Begleitfaktoren führt zur Verwechslung der Medikation und zum Schaden des Patienten. Jeder einzelne beteiligte Faktor sollte systematisch sicherer gemacht werden.

Gedanken zu Analyse und Präventionsmöglichkeiten

Aspekte Mensch (M) – Technik (T) – Organisation (O)

M: Zeitdruck beim Anästhesisten, keine sorgfältige Überprüfung der Ampulle, bevor das Medikament appliziert wurde.

T: Die Ampullen sehen bis auf die Konzentrationsangabe identisch aus und die Konzentration ist lediglich in „mg/ml"vermerkt und nicht wie sonst und jahrelang üblich in „%".

O: An der Medikamentengabe waren vom Entnehmen der Ampulle aus dem Schrank bis zur Applikation mindestens drei Personen beteiligt: Die Pflegekraft der Nachtschicht, die die Medikamente aus dem Schrank nimmt und für die Tagschicht richtet, die Tagschicht, die diese dann aufzieht, und der Stationsarzt, der sie appliziert. Hier sind also drei potenzielle Fehlerpunkte vorhanden. Auch zu erwähnen wäre die fehlende Plausibilitätskontrolle durch die Apotheke sowie bei der Medikamentenannahme auf Station. Hinzu kam, dass ein Arzt involviert war, der mit den Gepflogenheiten auf Station nur unzureichend vertraut war.

Oft verlässt sich in diesen Situationen einer auf den anderen; der andere wird schon das richtige Medikament gerichtet, aufgezogen, appliziert haben. So wird die Tatsache, dass ein Medikament durch mehrere Hände geht, nicht zur Gelegenheit eines „double check" genutzt, indem sich jeder, der mit dem Medikament umgeht, vergewissert, dass die fünf „Rs" [1] stimmen, also

- richtiges Medikament,
- richtige Dosis,
- richtiger Applikationsweg,
- richtiger Zeitpunkt und
- richtiger Patient,

und dass das Verfallsdatum noch nicht abgelaufen ist. Zusätzlich muss der anordnende Arzt sicherstellen, dass keine Kontraindikationen vorliegen, keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten/Erkrankungen auftreten können und der Patient keine Allergie gegen das verordnete Medikament hat. Gerade in Situationen, in denen Zeitdruck herrscht und man, obwohl eigentlich mit anderen Aufgaben betraut, mal schnell ein Medikament verabreichen will, werden diese Standards oft vernachlässigt. In dieser Situation kam hinzu, dass der Arzt, der letztendlich das falsche Medikament injizierte, eigentlich besonders nett und hilfsbereit sein wollte und dem Stationsarzt unter die Arme griff, der gerade keine Zeit hatte und so den Patienten von seinen Schmerzen befreite.

Oft werden „Routineaufgaben" wie das Richten von Medikamenten in die Nachtschicht verlegt, da in dieser Zeit ja „sonst nicht so viel zu tun ist". Es ist aber hinreichend bekannt, dass gerade während der Nacht überzufällig häufig Fehler passieren [2, 3]. Zum Beispiel ist das Sehvermögen während der Nachtstunden eingeschränkt [4], so dass eine Verwechslung von gleichen Ampullen unterschiedlicher Konzentration wesentlich leichter passieren kann. In diesem Fall kam erschwerend hinzu, dass 1%ige Naropin-Ampullen auf Station eigentlich nicht bevorratet wurden, sondern nur im OP zur Verfügung standen. Es konnte auch nach Rücksprache mit der zuständigen Apotheke nicht geklärt werden, wie die Ampullen auf Station gelangt waren. Fehlervermeidungsmechanismen in diesem Fall wären zum Beispiel *Plausibilitätskontrollen* bei der Medikamentenausgabe, so dass Medikamente, die nicht für die Normalstation vorgesehen sind, nicht oder nur nach vorheriger Rückfrage dorthin gelangen können. Außerdem sollten Medikamente nicht nur eingeräumt, sondern auch das Einräumen als verantwortungsvolle Tätigkeit verstanden und dabei eine erneute Plausibilitätskontrolle vorgenommen werden, so dass der einräumenden Pflegekraft aufgefallen wäre, dass Naropin 1 % nicht auf die Normalstation gehört. Natürlich ist auch denkbar, dass das 1%ige Naropin aus dem OP auf Station gelangt ist.

Ein weiterer begünstigender Faktor war, dass die Naropin-Ampullen alle gleich aussehen und sich nur durch die Angabe der Konzentration unterscheiden, so dass durch flüchtiges Hinsehen eine Verwechslung in der Konzentration nicht bemerkt wird. Bei einer Umfrage unter kanadischen Anästhesisten konnte gezeigt werden, dass 46 % aller Fehlverabreichungen von Medikamen-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Checkliste Medikamentenapplikation

Sichere Medikamentenapplikation:
Richtiges Medikament
Richtiger Patient
Richtige Dosis
Richtiger Applikationsweg
Richtiger Zeitpunkt
Verfallsdatum okay
Keine Kontraindikationen
Keine Wechselwirkungen
Keine Allergien

ten in der Fehlidentifizierung der Etiketten begründet waren [5].
Sehr interessant ist, dass in diesem Fall die Information zwar gesehen, aber nicht sofort verarbeitet wurde. Im Nachhinein konnte sich der Arzt sehr wohl erinnern, dass die Konzentration auf der Ampulle nicht der gewünschten entsprach. Dies ist ein sehr schönes Beispiel für *Situation Awareness*, die Information wird zwar gesehen und nicht sofort verarbeitet, ist aber zu einem späteren Zeitpunkt wieder abrufbar.

Die Schlussfolgerung

Jeder, der Medikamente anordnet, richtet, aufzieht oder appliziert, sollte sich davon überzeugen, dass es sich um das richtige Medikament, in der richtigen Applikationsform, richtigen Dosis zum richtigen Zeitpunkt handelt, dass keine Kontraindikationen, Wechselwirkungen oder Allergien vorliegen (**siehe Kasten**). Keiner darf sich nur als ausführendes Organ betrachten – im Mittelpunkt steht der Patient – und jeder, der mit der Patientenversorgung betraut ist, muss dafür Sorge tragen, dass dieser die bestmöglich sichere Behandlung erhält. Zu viele Schritte bei der Verabreichung eines Medikaments sollten vermieden werden. Es sollte ausreichen, wenn eine Person (meist die Pflegekraft), das Medikament richtet und aufzieht und eine andere (meist der Arzt), das Medikament appliziert. Sehr positiv in diesem Fall ist, dass die Ampulle neben dem aufgezogenen Medikament lag, so dass der Arzt überhaupt die Chance hatte, sich an die falsche Konzentration zu erinnern.

Literatur

1. Benjamin DM. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol 2003;43:768–83.
2. Hendey GW, Barth BE, Soliz T. Overnight and postcall errors in medication errors. Acad Emerg Med 2005;12:629–34.
3. Dembe AE, Erickson JB, Delbos RG, Banks SM. Non-standard shift schedules and the risk of job-related injuries. Scand J Work Environ Health 2006;32:232–40.
4. Kendall AP, Kautz MA, Russo MB, Killgore WD. Effects of sleep deprivation on lateral visual attention. Int J Neurosci 2006;116:1125–38.
5. Orser BA, Chen RJ, Yee DA. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. Can J Anaesth 2001;48:139–46.

Bücherforum

Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie

Ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO. Herausgegeben von Wolf-Dieter Gerber und Peter Kropp. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007. XVI, 480 Seiten, 47 Abbildungen, 50 Tabellen. Gebunden. 59,– Euro.

Schon lange gehören die medizinische Psychologie und die medizinische Soziologie zu den Pflichtfächern eines jeden Medizinstudenten vor dem Physikum. Was bisher mehr als Pflichtlektüre galt, hat nun jedoch im Rahmen der Studienreform eine deutliche Aufwertung im Sinne von mehr Praxisbezug erhalten. Diesem Trend folgend sind bereits einige Lehrbücher den neuen Lernbedürfnissen angepasst worden. Seit diesem Jahr gibt es nun auch für die medizinische Psychologie und medizinische Soziologie ein neues, praxisbezogenes Lehrbuch, das sich an der neuen ÄAppO orientiert.
Das Buch „Medizinische Psychologie und medizinische Soziologie“ von Wolf-Dieter Gerber und Peter Kropp zeichnet sich vor allem durch zahlreiche Beispiele aus der Praxis aus, die sowohl die Psychologie als auch die Soziologie aus der reinen Theorie ins reale Leben heben. Denn erst wenn man die Bedeutung des Lernstoffs für die spätere Praxis erkennt, wird das zu Lernende interessant.
Das Buch bietet inhaltlich das klassische Spektrum der beiden Fächer von Entstehung und Verlauf von Krankheiten, methodischen und theoretischen Grundlagen sowie ärztlichem Handeln, Patient und Gesundheitssystem, Gesundheitsförderung, Prävention und Rehabilitation.
Die letzten drei genannten großen Kapitel, die in diesem Buch im Gegensatz zu einigen anderen sehr ausführlich und umfassend sind, überschneiden sich zusätzlich mit Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und medizinischer Biometrie, so dass das Buch auch nach dem Physikum weiter genutzt werden kann. Auch hier wird jeder Student froh sein über die eingestreuten Fallbeispiele, die das zu Lernende aus der grauen Theorie herausholen und in die alltägliche Praxis übertragen.
Der Text ist klar gegliedert und gut verständlich. Zahlreiche Abbildungen

und Tabellen erleichtern das Verstehen und/oder das Lernen. An vielen Kapitelenden sind für ganz Interessierte zusätzlich noch weiterführende Literatur oder Originalwerke aufgeführt.
Alles in allem ein sehr gelungenes Buch aus einer neuen Lehrbuchgeneration, bei deren Durchblättern man sich fast wünscht, mit diesen neuen Materialien noch einmal das Studium durchlaufen zu können. Aber eben nur fast!

Christina Breitbach, Friedrichshafen

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

Knöchelödeme durch Calciumkanalblocker?

Gerd Luippold, Tübingen

Eine 69-jährige Patientin mit arterieller Hypertonie erhält einen Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ. Nach einer Woche klagt die Patientin über zunehmende, beidseitige Knöchelödeme. Eine chronisch-venöse Insuffizienz oder eine pulmonale Hypertonie als Ursache der Ödeme kann ausgeschlossen werden.

- **Wie unterscheiden sich die verschiedenen therapeutisch eingesetzten Calciumkanalblocker?**
- **Könnte der Calciumkanalblocker für das Auftreten der Knöchelödeme verantwortlich sein?**
- **Welche Medikamente können zu einer Ödembildung führen?**

Charakterisierung der Calciumkanalblocker

Calciumkanalblocker verringern den Einstrom von Calciumionen durch den so genannten langsamen, spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanal. In der Klinik werden sie oft als Calciumantagonisten bezeichnet. Aus chemischer Sicht und von ihrem Wirkungsprofil abgeleitet, gehören die Calciumkanalblocker unterschiedlichen Gruppen an. Bei den reinen Calciumkanalblockern unterscheidet man auf Grund des Angriffs an drei verschiedenen Bindungsstellen am Calciumkanal folgende Substanzgruppen [1]:

- *Dihydropyridine*. Prototyp ist *Nifedipin*. Es flutet schnell an und hat eine kurze Wirkungsdauer. Die Dihydropyridine der zweiten Generation fluten langsamer an und haben eine längere Wirkungsdauer. Beispiele sind *Isradipin, Felodipin* und *Nitrendipin*. Dihydropyridine wie *Amlodipin, Lacidipin* oder *Lercanidipin*, die nach einmal täglicher Gabe eine lange gleichmäßige Wirkung aufweisen, werden als Vertreter der dritten Generation bezeichnet. Amlodipin hat eine besonders lange Eliminationshalbwertszeit von 35 bis 50 Stunden. Lacidipin und Lercanidipin akkumulieren primär in lipophilen Membrankompartimenten, aus denen sie dann über die Zeit in den Calciumkanal diffundieren.
- *Phenylalkylamine*. Die beiden Vertreter dieser Gruppe sind Verapamil und Gallopamil.
- *Benzothiazepine*. Der Prototyp der Benzothiazepine ist Diltiazem.

Die Calciumkanalblocker führen zu einer Abnahme der intrazellulären Konzentration an freien Calciumionen und in Folge dessen am Herzen zu einer verringerten Aktivität der Calcium-abhängigen Myosin-ATPase. Dadurch sinken der Umsatz an energiereichem Phosphat und gleichzeitig der Sauerstoffbedarf. An der glatten Gefäßmuskulatur wird der Tonus erniedrigt und damit eine Vasodilatation induziert. Durch Hemmung der elektromechanischen Kopplung verringern Calciumkanalblocker somit die Herzarbeit und die Kontraktilität des Herzmuskels (negativ inotrope Wirkung). Ferner wird eine indirekte Entlastung des Herzens durch Reduktion der Nachlast hervorgerufen. An den Koronarien können Calciumkanalblocker zur Aufhebung von Koronarspasmen eingesetzt werden. Bezüglich der Beeinflussung der Erregungsbildung im Sinusknoten und der Erregungsleitung im AV-Knoten unterscheiden sich die verschiedenen Substanzgruppen. Nur Calciumkanalblocker vom Phenylalkylamin-Typ sowie Diltiazem wirken am Sinusknoten negativ chronotrop und am AV-Knoten negativ dromotrop. Bei den Substanzen vom Nifedipin-Typ, die in therapeutischer Dosierung vorwiegend vasodilatierend wirken, kann eine reflektorische Sympathikusaktivierung zu einer Herzfrequenzsteigerung führen [2]. Eingesetzt werden die Calciumkanalblocker bei arterieller Hypertonie, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.

? ! Lösen Calciumkanalblocker Knöchelödeme aus?

Ja, die Einnahme von Calciumkanalblockern, insbesondere von Dihydropyridinen der ersten Generation, löst häufig Knöchelödeme aus.

? ! Welche Medikamente können zur Ödembildung führen?

Verschiedene Antihypertensiva, nichtsteroidale Antiphlogistika, Glucocorticoide, Estrogene, Progesteron, Glitazone, MAO-Hemmer

Knöchelödeme durch Calciumkanalblocker?

Die Ursache der im vorliegenden Fall beschriebenen Knöchelödeme ist zunächst unklar. Nachdem internistische Ursachen ausgeschlossen werden konnten, erbrachte der Auslassversuch weitere Erkenntnisse: Die beidseitigen Knöchelödeme gingen nach Absetzen des Calciumkanalblockers zurück. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie wurde bei der Patientin mit einem ACE-Hemmer fortgeführt, ohne dass ein Rezidiv der Ödeme auftrat.

Calciumkanalblocker sind eine häufige Ursache für Knöchelödeme, die In-

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

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

Tab. 1. Medikamente, die (Bein-)Ödeme verursachen können [6]

Antihypertonika	Calciumkanalblocker
	Betablocker
	Clonidin
	Hydralazin
	Minoxidil
	Methyldopa
Hormone	Glucocorticoide
	Estrogene
	Progesteron
	Testosteron
Andere	Nichtsteroidale Antirheumatika
	Glitazone
	Monoaminoxidase-Inhibitoren

zidenz beträgt je nach Untersuchung bis zu 50%. Die Wahrscheinlichkeit für Knöchelödeme ist bei den Dihydropyridinen höher als bei den Phenylalkylaminen und den Benzothiazepinen [3]. Von den Dihydropyridinen lösen die Vertreter der ersten Generation häufiger periphere Ödeme aus.

In einer doppelblind durchgeführten klinischen Studie an mehr als 800 älteren Patienten induzierte Amlodipin in 19% der Fälle Knöchelödeme, im Vergleich dazu war diese Nebenwirkung bei 9% der Patienten mit Lercanidipin- und 4% mit Lacidipin-Einnahme zu beobachten [4]. Die durch Calciumkanalblocker induzierten Beinödeme werden nicht durch Salz- und Wasserretention hervorgerufen. Deshalb ist das Ansprechen auf Diuretika gering. Als Ursache der Beinödeme durch Calciumkanalblocker gilt eine verminderte präkapilläre Gefäßkonstriktion. Dadurch steigt der intrakapilläre Druck und führt zu einer vermehrten kapillären Flüssigkeitsfiltration ins Interstitium. Dieser Effekt wird durch eine aufrechte Körperhaltung des Patienten verstärkt.

Unterschiede der einzelnen Calciumkanalblocker scheinen durch eine zusätzliche postkapilläre Erweiterung, wie beispielsweise für Lercanidipin beschrieben, hervorgerufen zu werden. In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass ACE-Hemmer in der Lage sind, die kapilläre Drucksteigerung der Calciumkanalblocker durch venöse Dilatation zu kompensieren.

Weitere Arzneimittel, die Knöchelödeme auslösen können

Neben den Calciumkanalblockern können in erster Linie Medikamente, die eine Salz- und Wasserretention auslösen, Ödeme verursachen. Ödeme sind durch eine Ausdehnung des Extrazellulärraums gekennzeichnet. Das Volumen der extrazellulären Flüssigkeit wird durch den Na^+-Gehalt in diesem Kompartiment bestimmt. Dabei ist die Na^+-Ausscheidung durch die Nieren der entscheidende Faktor für die Aufrechterhaltung des Extrazellulärraums. An der Steuerung der renalen Na^+-Exkretion sind zahlreiche Mechanismen beteiligt, von denen die glomeruläre Filtrationsrate, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der renale Perfusionsdruck die wichtigste Rolle spielen. Primär können die blutdrucksenkenden Substanzen, die durch Vasodilatation oder Senkung des Herzzeitvolumens einen sekundären Hyperaldosteronismus induzieren, Ödeme verursachen [5].

In **Tabelle 1** sind weitere Medikamente, die Ödeme induzieren können, aufgelistet. Neben den Calciumkanalblockern spielen hierbei die nichtsteroidalen Antirheumatika eine wichtige Rolle. Die Inzidenz beträgt etwa 5%. Nichtsteroidale Antirheumatika hemmen die Synthese der Prostaglandine, die bei reduziertem zirkulierendem Blutvolumen für die Aufrechterhaltung der renalen Durchblutung und der Na^+-Exkretion benötigt werden. In der Folge kann es zu Hypervolämie, arterieller Hypertonie, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und akutem Nierenversagen mit der Folge eines Ödems kommen [5].

In der Praxis sollte bei auftretenden peripheren Ödemen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung als Ursache in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Literatur

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9. Auflage. München, Jena: Urban und Fischer, 2005.
2. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. 1. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2005.
3. Cho S, Atwood JE. Peripheral edema. Am J Med 2002;113:580–6.
4. Messerli FH, Grossmann E. Pedal edema – not all dihydropyridine calcium antagonists are created equal. Am J Hypertens 2002;15:1019–20.
5. Ely JW, Osheroff JA, Chambliss L, Ebell MH. Approach to leg edema of unclear etiology. J Am Board Fam Med 2006;19:148–60.
6. Dendorfer U, Mann J. Volumen- und Elektrolytstörungen bei medikamentöser Therapie. Internist 2006;47:1121–8.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studien

Schlaganfall bei Patienten mit Makroangiopathie

Niedermolekulares Heparin versus Acetylsalicylsäure

Eine Behandlung von Patienten mit Makroangiopathie und ischämischem Insult mit niedermolekularem Heparin war der Gabe von Acetylsalicylsäure nicht überlegen, so das Ergebnis einer randomisierten Studie aus China.

Es gibt viele Therapiestudien zum Einsatz von Heparin, niedermolekularem Heparin oder Heparinoiden zur Behandlung des akuten Schlaganfalls. Mit einer Ausnahme waren alle diese Studien negativ und konnten nicht belegen, dass diese Substanzen die Prognose eines Schlaganfalls verbessern. Dies liegt daran, dass Antikoagulanzien zwar die Häufigkeit von ischämischen Reinsulten in den ersten 7 bis 14 Tagen reduzieren, dieser Effekt aber durch eine erhöhte Rate zerebraler Blutungen wieder aufgehoben wird. Ein typischer Kritikpunkt an älteren Studien ist die Tatsache, dass hier Patienten mit unterschiedlichen Ätiologien eingeschlossen wurden. Rein theoretisch wäre ein Nutzen von Antikoagulanzien bei Patienten mit Mikroangiopathie und lakunären Infarkten auch nicht zu erwarten. Die chinesischen Autoren haben daher eine Studie bei Patienten mit Makroangiopathie durchgeführt.

Studiendesign

In die Studie wurden Patienten mit akutem ischämischen Insult eingeschlossen, bei denen der Symptombeginn weniger als 48 Stunden zurücklag. Die Patienten erhielten entweder Nadroparin 3800 I.E. 2-mal am Tag s. c. (Fraxiparin®) oder 160 mg Acetylsalicylsäure einmal täglich. Die Behandlungen erstreckten sich über zehn Tage. Anschließend erhielten alle Patienten über sechs Monate Acetylsalicylsäure.

Ein weiteres Einschlusskriterium war der Nachweis hämodynamisch relevanter Stenosen (>50%) oder Verschlüsse hirnversorgender Arterien mit Doppler-/Duplexsonographie oder MR-Angiographie. Der primäre Endpunkt war Überleben mit einem Barthel-Index von mindestens 85 nach sechs Monaten. Der Barthel-Index misst die Funktionsfähigkeit von Patienten im Alltag auf einer Skala von 0 bis 100 (0 = Tod, 100 = normale Funktion).

Ergebnis

603 Patienten wurden rekrutiert, von denen etwa die Hälfte extrakranielle Gefäßveränderungen und die andere Hälfte intrakranielle Gefäßveränderungen hatten. Der Prozentsatz der Patienten, der den primären Endpunkt nach sechs Monaten erreichte, betrug 73% mit niedermolekularem Heparin und 69% mit Acetylsalicylsäure. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 4%, die statistisch nicht signifikant war (95%-Konfidenzintervall –5 bis 13).

In den sekundären Auswertungen ergab sich lediglich für die modifizierte Rankin-Skala (=Beurteilung der Behinderung), geteilt bei 0 bis 1 (0=keine Symptome; 1=ohne signifikante Behinderung) eine signifikante Überlegenheit des niedermolekularen Heparins gegenüber Acetylsalicylsäure.

Für alle anderen sekundären Endpunkte ergaben sich keine Unterschiede. Dies betrifft auch die Häufigkeit eines Progressing-Stroke (d. h. eines frühen Hirninfarkts, der sich innerhalb der ersten 72 Stunden verschlechtert), erneuter ischämischer Insulte und der Sterblichkeit. Insgesamt kam es nur zu zwei symptomatischen zerebralen Blutungen in der Acetylsalicylsäure-Gruppe und einer in der Gruppe mit niedermolekularem Heparin.

Kommentar

Mit dieser großen Studie, die mit chinesischen Patienten durchgeführt wurde, wird nun wohl letztendlich der Beweis geführt, dass die gerinnungshemmende Wirkung von niedermolekularem Heparin nicht besser ist als die bei Gabe von Acetylsalicylsäure. Dies gilt, wie hier belegt, auch für Patienten mit intra- und extrakraniellen Stenosen der hirnversorgenden Arterien. Wie in einer chinesischen Population zu erwarten, hat diese Patientengruppe einen höheren Anteil an intrakraniellen Stenosen als Europäer oder Amerikaner. Die Studie war zu klein, um signifikante Unterschiede bei tiefen Beinvenenthrombosen oder zerebralen Blutungskomplikationen aufzuzeigen. Für die klinische Praxis bedeutet dies aber, dass nach wie vor niedermolekulare Heparine nur in Dosierungen gegeben werden, in denen sie tiefe Beinvenenthrombosen verhindern. Ansonsten bleibt die Standardtherapie nach ischämischem Insult die Gabe von Acetylsalicylsäure.

Quelle

Wong KS, Chen C, NG PW, Tsoi TH, et al. for the FISS-tris study Investigators. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. Lancet Neurology 2007;6:407–13.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schlaganfall

Aggressive Therapie der Hyperglykämie beim akuten Schlaganfall nicht wirksam

Eine 24-stündige Infusion mit Insulin und Kalium bei Patienten mit Hyperglykämien nach Schlaganfall reduziert zwar Glucosespiegel und Blutdruck, führt aber nicht zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit und des Behinderungsgrads.

Eine der wesentlichen Kenngrößen, die auf Stroke-Units überwacht werden, ist der Glucosespiegel. Grund dafür sind epidemiologische und Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass sowohl erhöhte Glucosewerte zum Zeitpunkt des Schlaganfalls als auch in den ersten Tagen nach dem Schlaganfall die Prognose eines Schlaganfalls ebenso verschlechtern wie ein manifester Diabetes mellitus. Es lag daher nahe, eine randomisierte Studie durchzuführen, in der eine aggressive Senkung der Blutglucosespiegel bei Schlaganfall-Patienten verglichen wird mit einer Kontrollgruppe, die keine blutzuckersenkende Behandlung erhält.

Studiendesign

Die Studie begann in Großbritannien im Jahr 1998 und wurde 2005 abgebrochen. Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem Schlaganfall mit initialem Blutglucosespiegel zwischen 6,0 und 17,0 mmol/l (100–300 mg/dl). Die Patienten erhielten über 24 Stunden entweder eine Infusion mit Insulin und Kalium oder physiologische Kochsalzlösung. In der aktiven Behandlungsgruppe sollten Glucosewerte zwischen 4 und 7 mmol/l (72–126 mg/dl) erreicht werden. Der primäre Endpunkt war Tod nach 90 Tagen und der sekundäre Endpunkt Tod und die Verhinderung schwerer Behinderung, definiert auf der modifizierten Rankin-Skala mit Werten zwischen 4 und 6 nach 90 Tagen.

Ergebnis

Die Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung, nachdem 933 Patienten eingeschlossen waren, beendet. Die statistische Powerkalkulation hatte zuvor ergeben, dass 2355 Patienten notwendig wären, um einen signifikanten Unterschied zu zeigen. In der aktiven Behandlungsgruppe wurden signifikant niedrigere Blutglucosespiegel erreicht, als in der Gruppe, die physiologische Kochsalzlösungen erhielt. Für den primären Endpunkt ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Zahl der Todesfälle betrug in der aktiven Behandlungsgruppe 139, dies entspricht 30%, und in der Kontrollgruppe 128, dies entspricht 27,3%. Auch für den sekundären Endpunkt und für den Barthel-Index ergaben sich nach 90 Tagen keine signifikanten Unterschiede.

Kommentar

Diese Studie aus England, die über einen Zeitraum von acht Jahren durchgeführt wurde, hat auf den ersten Blick ein frustrierendes Ergebnis. Glaubt man den Ergebnissen dieser Studie, hätte es keinen Sinn, erhöhte Blutglucosespiegel beim akuten Schlaganfall aggressiv zu senken. Es muss hier kritisch angemerkt werden, dass eine Patientenzahl von 933 Patienten nicht ausreichend ist, um die hier gestellte Frage mit einer ausreichenden statistischen Power zu beantworten. Darüber hinaus ist eine aggressive Glucosesenkung in den ersten 24 Stunden mit Sicherheit nicht ausreichend, um Langzeiteffekte zu erzielen. Daher sollte sich im Moment auch an den Empfehlungen in den Therapieleitlinien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls nichts ändern, und erhöhte Glucosewerte sollten *weiterhin gesenkt* werden. Es wäre allerdings schön, wenn es noch einmal gelingen würde, eine größere Studie mit längerer Behandlungsdauer zu organisieren.

Quelle

Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, et al. for the GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Lancet Neurology 2007;6:397–406.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Tiefe Beinvenenthrombose bei Schlaganfall

Enoxaparin-Natrium zur Prophylaxe wirksamer als unfraktioniertes Heparin

Bei Patienten mit akutem ischämischem Insult und Parese im Bein bzw. Immobilität ist Enoxaparin-Natrium besser wirksam als unfraktioniertes Heparin, um venöse Thromboembolien zu verhindern.

Venöse Thromboembolien sind eine typische Komplikation von Patienten mit akutem ischämischem Insult, insbesondere wenn eine Parese besteht oder wenn die Patienten immobilisiert sind. Als noch keine Thromboseprophylaxe durchgeführt wurde, hatten bis zu 75% aller Schlaganfallpatienten mit einer schweren Parese im Bein eine tiefe Beinvenenthrombose und bis zu 20% entwickelten Lungenembolien. 1 bis 2% aller Todesfälle nach akutem ischämischem Insult waren früher durch tödliche Lungenembolien bedingt. Seit Einführung von unfraktioniertem Heparin ist die Rate an tiefen Beinvenenthrombosen, insbesondere symptomatischen Thrombosen dramatisch zurückgegangen. Die bisher durchgeführten Vergleichsstudien zwischen niedermolekularem Heparin und unfraktioniertem Heparin zeigten einen Trend zugunsten der niedermolekularen Heparine [1, 2]. Die Studien hatten allerdings zu wenige Patienten eingeschlossen, um einen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

signifikanten Unterschied zu zeigen. Die Fragestellung, ob niedermolekulare Heparine besser wirksam sind, wurde in der großen PREVAIL-Studie untersucht (PREVAIL=Prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke) [3].

Studiendesign

In die multinationale multizentrische Studie wurden 1762 Patienten mit akutem ischämischem Insult eingeschlossen, die nicht in der Lage waren, aufgrund ihrer Beinparese zu gehen. Die Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden randomisiert und erhielten entweder über durchschnittlich zehn Tage 40 mg Enoxaparin-Natrium (Clexane®) s. c. einmal am Tag oder zweimal täglich 5000 I. E. unfraktioniertes Heparin. Die Patienten wurden anhand des National Institutes of Health Stroke Scale-Wertes randomisiert mit einem Schnittpunkt bei einem Wert von 14 (schwerer Schlaganfall ≥ 14, weniger schwerer Schlaganfall < 14).

Der primäre Endpunkt der Studie waren symptomatische und asymptomatische tiefe Beinvenenthrombosen, symptomatische Lungenembolien und tödliche Lungenembolien. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren symptomatische intrakranielle Blutungen, schwerwiegende extrakranielle Blutungen und die Sterblichkeit. Bei allen Patienten wurde am Ende der Behandlungsphase eine Venographie durchgeführt. Nur bei den Patienten, bei denen dies nicht möglich war, erfolgte die Untersuchung mit Ultraschall. Eine Lungenembolie wurde durch ein Thorax-CT oder eine Angiographie bestätigt.

Ergebnis

666 Patienten erhielten Enoxaparin-Natrium und 669 unfraktioniertes Heparin. Der primäre Endpunkt wurde bei Gabe von Enoxaparin-Natrium um relativ 43% vermindert mit einer absoluten Risikominderung von 7,9%. Der Unterschied war signifikant (p=0,0001).

Sowohl Patienten mit leichten wie mit schweren Schlaganfällen profitierten von der Behandlung. Die absolute Häufigkeit des primären Endpunkts betrug 10% für Enoxaparin-Natrium und 18% für unfraktioniertes Heparin. In absoluten Zahlen betrugen die Ereignisse für Enoxaparin-Natrium und unfraktioniertes Heparin für tiefe Beinvenenthrombosen 68 vs. 121, für Lungenembolien 1 vs. 6 und für symptomatische Venenthrombosen 2 vs. 7. Bei den Blutungskomplikationen kam es zu vier bzw. sechs symptomatischen intrakraniellen Blutungen und zu 7 vs. 0 schwerwiegenden extrakraniellen Blutungen. Die 90-Tages-Sterblichkeit betrug 100 bei Enoxaparin-Natrium und 103 bei unfraktioniertem Heparin.

Kommentar

Diese große Studie zeigt, dass Enoxaparin-Natrium zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse signifikant besser wirksam ist als unfraktioniertes Heparin. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass in dieser Studie eine geringere Dosis an unfraktioniertem Heparin, nämlich 2-mal 5000 I. E. gegeben wurde als in Deutschland üblich. Hier werden üblicherweise 3-mal 5000 I. E. gegeben. Man kann auch durchaus darüber streiten, ob es ein sinnvoller Endpunkt ist, Venenthrombosen im Bein insgesamt zu betrachten, oder ob es nicht ausschließlich um symptomatische tiefe Beinvenenthrombosen geht. Letztere waren nämlich in dieser Studie nicht signifikant unterschiedlich und seltener beim Einsatz von Enoxaparin-Natrium als bei unfraktioniertem Heparin. Es ist allerdings bekannt, dass auch asymptomatische Venenthrombosen zu einem späteren Zeitpunkt das Risiko erneuter Venenthrombosen oder Lungenembolien sowie von venösen Stasen erhöhen. Insgesamt ist die Studie sehr überzeugend, da die Überlegenheit von Enoxaparin-Natrium gegenüber unfraktioniertem Heparin auch in allen Untergruppen gezeigt werden konnte. Erwartungsgemäß ergab sich aber bei den neurologischen Defiziten kein Unterschied. Die PREVAIL-Studie wird eindeutig Auswirkungen auf die Leitlinien zur Behandlung des akuten Schlaganfalls haben.

Quellen

1. Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, et al. Enoxaparin vs. heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. Acta Neurol Scand 2002;106:84–92.
2. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. Stroke 2006;37:139–44.
3. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, et al. on behalf of the PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. Lancet 2007;369:1347–55.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
http://www.arzneimitteltherapie.de
Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Aus Forschung & Entwicklung

Koronarsklerose

Neue Therapiemöglichkeiten mit HDL?

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ließen sich mit Kurzzeitinfusionen aus rekonstituiertem High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterol im Vergleich zu Plazebo zwar günstige vaskuläre Effekte, aber noch keine signifikante Wirkung auf das Atherom- und Plaquevolumen nachweisen.

In epidemiologischen Studien ließ sich eine starke inverse Beziehung zwischen High-Density-Lipoprotein(HDL)-Cholesterol und dem Risiko für koronare Herzerkrankungen nachweisen. Das bietet die Grundlage für verschiedene Ansätze, die HDL-Cholesterol-Konzentration zu erhöhen, sei es durch bestimmte Lipidsenker oder durch Kurzzeitinfusionen mit rekonstituiertem HDL. Vorläufige Daten sprechen dafür, dass HDL-Infusionen einen Rückgang der Atherosklerose bewirken können.
CSL-111 ist ein rekonstituiertes HDL, bestehend aus Apolipoprotein A-I aus menschlichem Plasma, kombiniert mit Phosphatidylcholin aus der Sojabohne. Es ähnelt chemisch und biologisch nativem HDL.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, mithilfe der intravaskulären Ultrasonographie (IVUS) und quantitativen Koronarangiographie die Wirksamkeit und Sicherheit von CSL-111 auf die Koronarsklerose zu untersuchen. Zwischen Juli 2005 und Oktober 2006 wurden 183 Probanden im Alter zwischen 30 und 75 Jahre in die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie aufgenommen, die in 17 medizinischen Zentren in Kanada durchgeführt wurde. Innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Koronarsyndrom, definiert als instabile Angina pectoris oder ein Herzinfarkt ohne oder mit ST-Segmenterhöhung, wurden die Studienteilnehmer in folgende Behandlungsgruppen randomisiert:

- Plazebo (Kochsalzlösung); n=60
- 40 mg/kg rekonstituiertes HDL (CSL-111); n=111
- 80 mg/kg CSL-111; n=12

Die Patienten erhielten je vier Infusionen im Wochenabstand. Von allen Probanden lag eine intravaskuläre Ultrasonographie zu Studienbeginn vor, von 145 konnten entsprechende Daten nach sechs Wochen ausgewertet werden. Als primäres Studienergebnis wurde die prozentuale Veränderung im Atheromvolumen definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die nominalen Veränderungen im Plaquevolumen, der Plaque-Charakterisierungsindex des intravaskulären Ultraschalls sowie die Koronarwerte der quantitativen Koronarangiographie.

Studienergebnis

Die höhere CSL-111-Dosierung (80 mg/kg) wurde wegen schlechter Ergebnisse in Leberfunktionstests früh abgesetzt. In einer Dosierung von 40 mg/kg war CSL-111 aber gut verträglich. Es wurde lediglich eine leichte bis mäßige Erhöhung der Transaminasen beobachtet, die jedoch ohne klinische Folgen oder Interventionen wieder zurückging.
In Bezug auf die prozentuale Veränderung des Atheromvolumens und die absolute Veränderung des Plaquevolumens wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen festgestellt. Das Atheromvolumen sank in der CSL-111-Gruppe (40 mg/kg) um 3,41%, in der Plazebo-Gruppe um 1,62% (p=0,48). Die absolute Veränderung des Plaquevolumens betrug unter 40 mg/kg CSL-111 –5,34 mm^3, unter Plazebo –2,33 mm^3 (p=0,39).

Deutliche Unterschiede zwischen den Studiengruppen (p=0,01 bzw. p=0,03) wurden dagegen bei den durchschnittlichen Veränderungen des Plaque-Charakterisierungsindex des intravaskulären Ultraschalls (–0,0097 für CSL-111 und +0,0128 für Plazebo) sowie bei den durchschnittlichen Veränderungen in den Koronarwerten der quantitativen Koronarangiographie (–0,039 mm für CSL-111 und –0,071 mm für Plazebo) beobachtet.

Fazit

Kurzzeitinfusionen mit rekonstituiertem HDL veränderten bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom das Atherom- und Plaquevolumen im Vergleich zu Plazebo nicht wesentlich, zeigten jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung beim Plaque-Charakterisierungsindex und dem Koronarwert der quantitativen Koronarangiographie. Weitere Studien sollten längerfristige Auswirkungen der HDL-Infusion auf klinische Endpunkte zum Ziel haben. Auch zu den Mechanismen, mit denen HDL die koronare Herzerkrankung positiv beeinflusst, sind noch viele Fragen offen.

Quelle

Tardif JC, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis. JAMA 2007;297:1657–82. Epub 2006 Mar 26.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Diabetische Polyneuropathie

Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie: Systematische Übersicht

Die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathien sollte mit trizyklischen Antidepressiva gefolgt von traditionellen Antikonvulsiva wie Carbamazepin, dann neuen Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin erfolgen, wie in einem systematischen Review gezeigt wurde. Wenn diese Arzneistoffgruppen nicht wirksam sind, kommen selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Duloxetin zum Einsatz.

Hintergrund

Mit steigendem Körpergewicht in westlichen Gesellschaften nimmt auch die Häufigkeit des Diabetes mellitus zu. Eine der häufigsten Komplikationen ist die diabetische Polyneuropathie, die mit schmerzhaften Missempfindungen vor allem in den Beinen einhergeht. Die Häufigkeit der diabetischen Polyneuropathie liegt je nach Dauer und Behandlung des Diabetes mellitus zwischen 15 und 30 %.

Studiendesign

In einer systematischen Literatursuche zur Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wurden 25 Plazebo-kontrollierte Studien ermittelt, die in die Auswertung eingingen. In diesen Studien wurden 1 270 Patienten mit Antikonvulsiva behandelt, 94 mit Antidepressiva, 329 mit Opioiden, 805 mit Duloxetin und 277 mit Capsaicin-Salbe. Berechnet wurde jeweils das Odds-Ratio für eine 50%ige Schmerzreduktion mit 95%-Konfidenzintervallen sowie das Odds-Ratio für Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen.

Ergebnis

Das Odds-Ratio für eine 50%ige Schmerzreduktion betrug:

- 5,33 für traditionelle Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Lamotrigin oder Oxcarbazepin
- 3,25 für neue Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin
- 22,24 (5,83–84,75) für trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Desipramin und Imipramin
- 2,10 bis 2,55 für Duloxetin (120 bzw. 60 mg)
- 4,25 für retardierte Opioide

Das Odds-Ratio für Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen betrug:

- 1,51 für traditionelle Antikonvulsiva
- 2,98 für moderne Antikonvulsiva
- 2,32 für trizyklische Antidepressiva
- 2,36 bis 4,65 für Duloxetin (60 bzw. 120 mg)
- 4,06 für Opioide

Diese Aussagen beziehen sich aber nur auf die in den Studien untersuchten Behandlungsdauern, die zwischen acht und zwölf Wochen lagen. Langzeitstudien mit Therapiedauern über Wochen und Monate gibt es nicht.

Die Autoren schließen daraus, dass die Behandlung der ersten Wahl, wenn keine Kontraindikationen bestehen, trizyklische Antidepressiva sind gefolgt von traditionellen Antikonvulsiva wie Carbamazepin, dann die neuen Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin gefolgt von selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Duloxetin und als Therapie der letzten Wahl Opioide.

Kommentar

Diese Literaturübersicht zeigt, dass es leider immer noch viel zu wenige Langzeitstudien zur medikamentösen Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie gibt. Die systematische Literaturübersicht hat Konsequenzen für die Reihenfolge, in der Medikamente zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden. Hauptproblem der am besten wirksamsten trizyklischen Antidepressiva ist allerdings, dass viele Patienten mit Diabetes mellitus Kontraindikationen gegenüber dieser Substanzgruppe aufweisen. Was die Autoren in ihren Empfehlungen nicht berücksichtigen, ist, dass es häufig mehr Sinn macht, zwei oder mehrere Substanzen mit unterschiedlichen therapeutischen Angriffspunkten in niedrigerer Dosis zu kombinieren als eine Substanz therapeutisch auszureizen. Dieses Therapiekonzept wird auch erfolgreich bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie oder bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung angewandt.

Quelle

Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ 2007;335:87. Epub 2007 Jun 11.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Laropiprant

Verhindert Flush bei Niacin-Therapie

Die Erhöhung einer zu niedrigen HDL-Cholesterol-Konzentration im Serum verlangsamt das Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit und vermindert kardiovaskuläre Ereignisse. Am häufigsten verwendet werden zur HDL-Cholesterol-Erhöhung Nicotinsäure-Derivate wie Niacin, die als Nebenwirkung jedoch zu Flush und Hitzegefühl führen. Diese Nebenwirkung soll mit dem neuen Prostaglandin-Rezeptorantagonisten Laropiprant verhindert werden. Aktuelle Daten wurden im Rahmen eines von der Firma MSD veranstalteten Satellitensymposiums beim Europäischen Kardiologen-Kongress in Wien im September 2007 präsentiert.

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass eine Erhöhung der HDL-Cholesterol-Konzentration im Serum mit Niacin oder Fibraten das Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit verlangsamt und die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse verringert. Pro 1 mg/dl HDL-Cholesterol-Erhöhung soll das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 2 bis 3 % verringert werden. Nach den Empfehlungen der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft sollten die HDL-Cholesterol-Konzentrationen bei Männern über 40 mg/dl und bei Frauen über 50 mg/dl liegen.

HDL-Cholesterol-Konzentrationen können mit verschiedenen Maßnahmen erhöht werden:

- Gewichtsreduktion
- Vermehrte körperliche Bewegung
- Verzicht auf Zigaretten
- Alkohol (?)

CSE-Hemmer erhöhen HDL-Cholesterol-Konzentrationen um 3 bis 14 %, Fibrate um 2 bis 15 % und Niacin um 10 bis 30 %. Besonders gut wirksam ist eine Kombinationstherapie aus CSE-Hemmer plus Niacin.

Nach neueren Befunden vermittelt Niacin seine Wirkungen unter anderem über den *GPR109A-Rezeptor*, der stark von Adipozyten und Immunzellen exprimiert wird.

Die Flush-Symptomatik als Nebenwirkung einer Behandlung mit Niacin schränkt jedoch Anwendung und Compliance ein. 90 % der mit Niacin behandelten Patienten bekommen Flush, die bei der ersten Dosis am schlimmsten sein können, aber auch chronisch oder intermittierend auftreten und kaum vorsehbar sind. Bei retardierten Zubereitungen ist diese Nebenwirkung ebenfalls zu beobachten. In der Regel ist mit Retardformen eine stufenweise Dosiserhöhung notwendig, teilweise dauert es bis zu 12 Wochen, bis die Zieldosis von 2 g/Tag erreicht ist. Sehr viele Patienten werden aufgrund der Flush-Symptomatik nicht mit der Zieldosis behandelt.

Auch die Flush-Symptomatik, also die Erweiterung von Gefäßen in der Haut, wird über den *GPR109-A-Rezeptor* vermittelt. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei der Flush-Symptomatik spezifische über Prostaglandin D_2 und E_2 vermittelte Reaktionen beteiligt sind. Niacin stimuliert insbesondere in der Haut die Synthese von Prostaglandin D_2. Dieses wirkt vorwiegend über DP1-Rezeptoren vasodilatatorisch. Mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 325 mg oder höher kann die Flush-Symptomatik verhindert werden, die ständige zusätzliche Gabe wäre aber nicht sinnvoll.

Laropiprant (**Abb. 1**) ist ein DP1-Rezeptorantagonist, der in verschiedenen Tiermodellen und Untersuchungen am

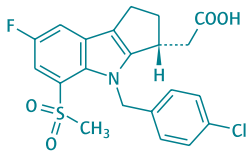


Abb. 1. Prostaglandin-Rezeptorantagonist Laropiprant

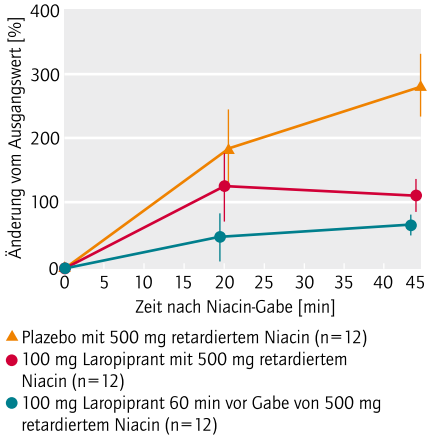


Abb. 2. Laropiprant reduziert bei gesunden Freiwilligen die Niacin-induzierte Gefäßerweiterung [Cheng K, et al. PNAS 2006;103:6682–7]

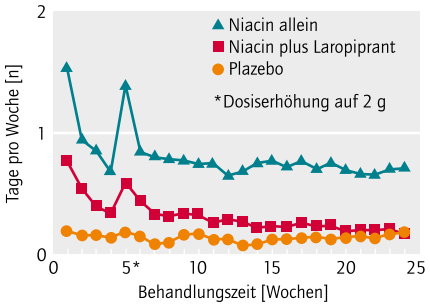


Abb. 3. Durchschnittliche Zahl der Tage mit Flush-Symptomatik bei Patienten, die über 24 Wochen mit Niacin plus Laropiprant, Niacin allein oder Plazebo behandelt wurden.

Menschen die Niacin-induzierte Gefäßerweiterung verhinderte (**Abb. 2**).

In einer festen Kombination mit retardiertem Niacin wird Laropiprant als Cordaptive™ derzeit in klinischen Studien untersucht. Beim Europäischen Kardiologenkongress in Wien Anfang September 2007 wurden Ergebnisse einer Phase-III-Studie vorgestellt. In dieser multizentrischen internationalen doppelblind und randomisiert durchgeführten Studie wurden Männer und Frauen mit primärer Hypercholesterolämie oder gemischter Dyslipidämie wie folgt behandelt:

- Retardiertes Niacin/Laropiprant (n=800)
- Retardiertes Niacin (n=543)
- Plazebo (n=270)

Rund 65 % der Patienten erhielten einen CSE-Hemmer.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Anfangsdosis von Niacin betrug 1 g/Tag, sie wurde nach 4 Wochen auf 2 g/Tag erhöht. Insgesamt dauerte die Behandlung 24 Wochen.
Primärer Endpunkt war die Wirkung auf die LDL-Cholesterol-Konzentration zwischen Woche 12 und 24 sowie die Wirkung auf die Flush-Symptomatik in Woche 1. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Wirkungen auf die HDL-Cholesterol-Konzentration, auf die Triglycerid-Werte und andere Fettstoffwechsel-Parameter sowie die durch Flush verursachte Absetzrate.
Die Wirkungen auf den Fettstoffwechsel waren bei den mit Niacin behandelten Patienten mit und ohne Gabe von Laropiprant ähnlich.
In der Kombinationsgruppe wurde signifikant seltener eine Flush-Symptomatik beobachtet, und zwar sowohl in der ersten Woche als auch im weiteren Verlauf der Behandlung (**Abb. 3**). In der Kombinationsgruppe brachen mit 10,2 % signifikant weniger Patienten die Therapie wegen Flush-Symptomatik ab als in der Monotherapie-Gruppe mit 22,2 %. Es wurde kein Fall von Hepatitis oder Myopathie beobachtet. Bei etwa 1 % der Patienten kam es zu einer Erhöhung der Transaminase-Aktivität mehr als dreifach über den Normwert. Alle Fälle verliefen asymptomatisch und normalisierten sich nach Absetzen der Therapie. Die Glucose-Konzentrationen im Plasma nahmen in den Niacin-Gruppen im Median um 4 mg/dl zu (Plazebo 0,5 mg/dl), der HbA_{1c}-Wert stieg im Median um 0,2 Prozentpunkte (Plazebo 0 Prozentpunkte).

Fazit

Mit Laropiprant befindet sich ein neuer Therapieansatz, ein Prostaglandin-DP1-Rezeptorantagonist, in der Entwicklung, mit dem die Niacin-induzierte Flush-Symptomatik verringert werden kann. Hierdurch könnte die Compliance und letztendlich das Therapieergebnis bei den Patienten, die mit Nicotinsäure-Derivaten behandelt werden, verbessert werden. Interessant dürfte sein, ob sich für Laropiprant noch weitere Indikationsgebiete erschließen lassen.

Quellen

Maccubbin DL, et al. Lipid-altering efficacy and tolerability profile of extended release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. ESC 2007, P715, Wien, 1. bis 5. September 2007.

Maccubbin DL, et al. Flushing profile of extended release Niacin/Laropiprant in patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia. AHA Scientific Sessions 2007, Orlando, 4. bis 7. November 2007.

Toth PP. The „good cholesterol": high-density lipoprotein. Circulation 2005;111:e89-e91.

Cheng K. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. PNAS 2006;103:6682-7.

S. Offermanns, J. Paolini, „Comprehensive solutions for the treatment of atherosclerosis. Beyond low-density lipoprotein cholesterol." Satellitensymposium veranstaltet von MSD im Rahmen des ESC 2007, Wien, 4. September 2007.

J. Paolini, MSD-Media Round Table, Wien, 3. September 2007.

sh

LIFE-Studie

Losartan verringert linksventrikuläre Hypertrophie

Eine weitere Auswertung der LIFE-Studie (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial) zeigte, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie und ein vergrößerter linker Vorhof auf ein hohes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Die Behandlung mit Losartan verringerte die Hypertrophie und das Volumen des linken Vorhofs stärker als die Behandlung mit Atenolol. Diese Daten wurden auf einem von der Firma MSD veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen des Europäischen Kardiologen-Kongresses in Wien im September 2007 vorgestellt.

Durch die Senkung eines erhöhten Blutdrucks kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, verringert werden. Die meisten Patienten benötigen für eine effektive Blutdrucksenkung jedoch eine Kombinationstherapie. Nach neuen Erkenntnissen ist es sinnvoll, möglichst frühzeitig zu kombinieren. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften wider.
Die Senkung eines erhöhten Blutdrucks wirkt auf verschiedene Organsysteme günstig. So kann eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Vergrößerung des linken Vorhofs, eine Atherosklerose und eine Störung der Nierenfunktion verhindert oder verringert werden.
In der LIFE-Studie wurden verschiedene Zielparameter untersucht, beispielsweise die Wirkungen der Therapie mit Losartan oder Atenolol auf die Nierenfunktion, das EEG und verschiedene weitere Parameter.
Schon vor einigen Jahren wurde publiziert, dass die linksventrikuläre Hypertrophie in der Losartan-Gruppe signifikant günstiger beeinflusst wurde als in der Atenolol-Gruppe. Neue Daten von Okin et al. (2006) zeigen, dass eine Verringerung der im EKG nachgewiesenen linksventrikulären Hypertrophie mit weniger neuen Fällen von Vorhofflimmern einhergeht. Eine antihypertensive Therapie, die die linksventrikuläre Hypertrophie verringert, senkt damit die Inzidenz an Vorhofflimmern. Dieser Effekt ist unabhängig vom Ausmaß der Blutdrucksenkung.
Daten von Gerdts et al. (2007) zeigen, dass die Behandlung mit Losartan die Größe des linken Vorhofs unabhängig vom Ausgangswert, von der Auswurffraktion, vom systolischen Blutdruck, von der Herzfrequenz oder von Vorhofflimmern verkleinerte und damit das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls senkte.

Quellen

Bryan Williams, Richard Devereux, „The critical and evolving role of the cardiologist in managing global cardiovascular risk in the hypertensive patient", Satellitensymposium veranstaltet von MSD im Rahmen des ESC-Kongresses 2007, Wien, 4. September 2007.

Okin et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. JAMA 2006;296: 1242–8.

Gerdts E, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment. Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. Hypertension 2007;49:311–6.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anidulafungin

Neues Echinocandin zur Behandlung systemischer Kandidosen

Mit Anidulafungin (Ecalta®) steht nun nach Caspofungin (Cancidas®) ein weiteres Echinocandin zur Behandlung systemischer Kandidämien zur Verfügung. Anidulafungin ist für erwachsene Patienten ohne Neutropenie zugelassen.

Anidulafungin ist ein halbsynthetisch hergestelltes Echinocandin, das auf einem Fermentationsprodukt von *Aspergillus nidulans* basiert. Es hemmt wie Caspofungin die 1,3-β-D-Glucansynthase, wodurch die Bildung von 1,3-β-D-Glucan inhibiert wird, das ein essenzieller Bestandteil der Zellwand von Pilzen ist.

Anidulafungin wirkt in vitro und in vivo gut gegen Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis und Candida tropicalis. Außerdem ist es gegen Fluconazol-resistente Candida-albicans-Stämme wirksam.

Pharmakokinetik

Wie Caspofungin kann Anidulafungin nur intravenös appliziert werden. Es zeigt über einen weiten Dosisbereich eine lineare Pharmakokinetik.

Nach intravenöser Gabe verteilt es sich rasch, es hat ein Verteilungsvolumen von 30 bis 50 l. Es liegen bislang keine Daten zum Übertritt von Anidulafungin in die Zerebrospinalflüssigkeit und durch die Blut-Hirn-Schranke vor.

Anidulafungin unterliegt im Plasma einem *langsamen chemischen Abbau* zu einem Peptid mit offener Ringstruktur ohne antimykotische Aktivität. Die Halbwertszeit dieses Abbaus beträgt in vitro etwa 24 h. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 40 bis 50 h. Beim Abbau sind keine Leberenzyme beteiligt, weshalb *keine Interaktionen* mit anderen Substanzen auftreten, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden wie Ciclosporin oder Tacrolimus.

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen nicht verändert. Sie sind zudem unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit.

Klinische Wirkung

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde Anidulafungin mit Fluconazol bei Patienten mit systemischer Kandidämie ohne Neutropenie verglichen. Es sollte die Nichtunterlegenheit von Anidulafungin nachgewiesen werden.

Die Patienten erhielten Anidulafungin (200 mg an Tag 1; dann 100 mg/d) oder Fluconazol (800 mg an Tag 1, dann 400 mg/d, bei Nierenfunktionsstörungen entsprechend weniger) über 14 bis 42 Tage. Orientiert an definierten Kriterien konnte nach einer mindestens zehntägigen intravenösen Therapie bei allen Patienten auf orale Fluconazol-Gabe (400 mg/d) umgestellt werden.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse umfasste das Gesamtansprechen am Ende der intravenösen Behandlung in der modifizierten Intention-to-treat-Gruppe. Als Ansprechen war sowohl klinisches Ansprechen als auch mikrobiologisches Ansprechen definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten das Ansprechen am Ende der ganzen Therapie und bei Nachuntersuchungen nach zwei und sechs Wochen.

Von den 261 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 245 der modifizierten Intention-to-treat-Gruppe zugeordnet. Hiervon wurden 127 Patienten mit Anidulafungin und 118 Patienten mit Fluconazol behandelt. Die zwei Gruppen waren in den demografischen Parametern vergleichbar. Bei 62 % der Patienten wurde Candida albicans isoliert.

Am Ende der intravenösen Therapie hatten in der Anidulafungin-Gruppe 75,6 % (96 von 127) der Patienten, in der Fluconazol-Gruppe 60,2 % (71 von 118) der Patienten auf die Therapie angesprochen. Damit konnte für Anidulafungin eindeutig eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden. Das Ansprechen war in der Anidulafungin-Gruppe sogar signifikant (p = 0,01) besser. Wie **Tabelle 1** zeigt, wirkte Anidulafungin vor allem bei Infektionen mit Candida albicans besser.

33 Patienten in jeder Gruppe erhielten eine orale Fluconazol-Behandlung. 31 Patienten (93,9 %) in der Anidulafun-

Tab. 1. Klinisches Ansprechen von Patienten mit systemischer Kandidämie auf Anidulafungin oder Fluconazol am Ende der intravenösen Therapie in Abhängigkeit vom Erreger [nach Reboli et al.]

Erreger	Klinisches Ansprechen [%]		
	Anidulafungin-Gruppe	Fluconazol-Gruppe	p-Wert
Candida albicans	60/74 (81 %)	38/61 (62 %)	0,02
Candida glabrata	9/16 (56 %)	11/22 (50 %)	0,75
Candida parapsilosis	7/11 (64 %)	10/12 (83 %)	0,37
Candida tropicalis	13/14 (93 %)	4/8 (50 %)	0,04
Andere Candida	3/4 (75 %)	2/3 (67 %)	1,00
Alle Candida	92/119 (77 %)	65/106 (61 %)	0,01

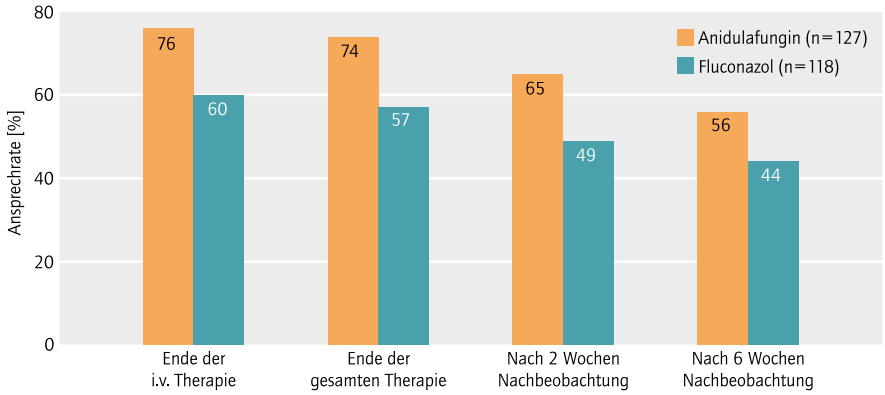


Abb. 1. Ansprechraten zu verschiedenen Zeitpunkten von Patienten mit systemischer Kandidämie auf eine Behandlung mit Anidulafungin oder Fluconazol

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

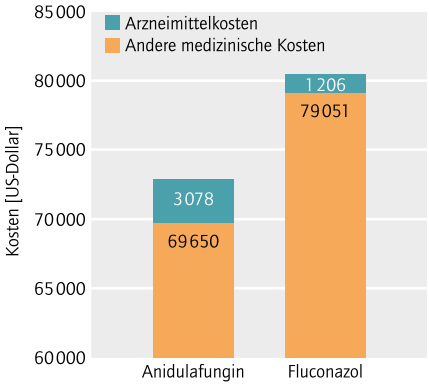


Abb. 2. Gesamtkosten pro Patient für die Behandlung einer Candida-Infektion mit Anidulafungin und Flucconazol

gin-Gruppe und 28 Patienten (84,8 %) in der Fluconazol-Gruppe wurden erfolgreich behandelt. Anidulafungin zeigte am Ende der gesamten Behandlung und nach zwei Wochen eine bessere Wirksamkeit (**Abb. 1**).
Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Ein Anstieg der Leberenzym-Aktivität wurde häufiger in der Fluconazol-Gruppe (n = 9) als in der Anidulafungin-Gruppe (n = 2) beobachtet. Als schwere unerwünschte Ereignisse wurden in der Anidulafungin-Gruppe bei einem Patienten Vorhofflimmern und bei einem Patienten Anfälle beobachtet, in der Fluconazol-Gruppe bei einem Patienten eine tiefe Venenthrombose und bei einem Patienten eine erhöhte Leberenzym-Aktivität. Ein Therapieabbruch war bei 27 Patienten in der Fluconazol-Gruppe und bei 15 Patienten in der Anidulafungin-Gruppe (p = 0,02) erforderlich.
In der Fluconazol-Gruppe verstarben 31,4 %, in der Anidulafungin-Gruppe 22,8 % der Patienten.

Pharmakoökonomische Daten

In einem pharmakoökonomischen Modell wurde eine Kosten/Wirksamkeits-Analyse von Anidulafungin im Vergleich zu Fluconazol bei der Behandlung von Patienten mit Kandidämie durchgeführt. Die Behandlung mit Anidulafungin verursachte höhere Arzneimittelkosten, die gesamten Behandlungskosten waren jedoch in der Anidulafungin-Gruppe geringer als im Fluconazol-Arm (**Abb. 2**).

Fazit

Das neue Echinocandin-Antimykotikum Anidulafungin zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit gegen Candida spp. aus. Es hat eine lange Halbwertszeit und wird nicht in der Leber metabolisiert. Klinische Ergebnisse zeigen, dass Anidulafungin bei Patienten mit systemischer Kandidämie besser wirksam ist als Fluconazol. Die Verträglichkeit ist ebenfalls besser.

Quellen

Reboli AC et al. Anidulafungin versus Fluconazol for invasive candidiases. N Engl J Med 2007;356:2472–82.
Earnshaw SR et al. Cost-effectiveness of anidulafungin therapy in confirmed candidemia and other forms of invasive candidiasis. 47th ICAAC, Chicago, 17. bis 20. September 2007.
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf

sh

Myelodysplastische Syndrome

Immunmodulatorische Therapie mit Lenalidomid

Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, die einer Niedrigrisiko-Gruppe zugeordnet werden (Patienten mit del5q-Anomalie), sprechen auf die Therapie mit Lenalidomid an: Ein Großteil der behandelten Patienten erreichte mit der täglichen Einnahme von 10 mg Lenalidomid das angestrebte Therapieziel für diese Risikogruppe, die Transfusionsfreiheit, so das Ergebnis einer Phase-II-Studie. Eine Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zur Therapie mit Lenalidomid wurde auf einem von Celgene veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Basel im Oktober 2007 gegeben.

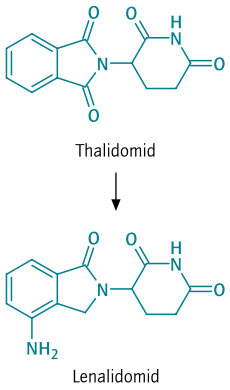


Abb. 1. Lenalidomid – ein patentierter immunmodulatorischer Arzneistoff, der von Thalidomid ausgehend synthetisiert wurde (IMiD® = immunomodulatory drugs); initiales Ziel dieser Weiterentwicklungen war es, den TNF-α-hemmenden Effekt von Thalidomid zu verstärken, welcher als der Hauptwirkungsmechanismus der immunmodulatorischen Wirkung vermutet wurde, sowie die Verträglichkeit des Wirkstoffs zu steigern

Patienten mit myelodysplastischem Syndrom leiden an Störungen der Blutbildung; charakteristisch sind die Expansion eines dominanten Klons und die „ineffektive Hämatopoese", das heißt, eine erhöhte Zelldichte im Knochenmark bei gleichzeitiger Verminderung peripherer Blutzellen. Die Pathophysiologie dieser erworbenen Knochenmarkerkrankung ist noch unklar, krankheitsauslösend ist vermutlich eine somatische Mutation in Knochenmarkstammzellen und genomische Instabilität im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren (z. B. Strahlen- oder Chemotherapie). Myelodysplastische Syndrome manifestieren sich meist in einer refraktären Anämie. Der Krankheitsverlauf ist unterschiedlich, eine akute myeloische Leukämie kann die Folge sein. Zur Prognoseabschätzung werden der medulläre und periphere Blastenanteil und das Ausmaß der Beteiligung der verschiedenen Zellreihen bestimmt sowie Karyotypanomalien erfasst (**Tab. 1**).
Zur Therapie myelodysplastischer Syndrome werden neben supportiven Maßnahmen (z. B. Bluttransfusionen) Zytokine, Zytostatika und Knochenmarktransplantation eingesetzt. Weiterhin gibt es immunmodulatorische

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

Tab. 1. International Prognostic Scoring System (IPSS) zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt hierbei mit steigender IPSS-Kategorie, ebenso das kumulative Risiko eines AML-Übergangs) [nach Greenberg P, et al. 1997]

	0	0,5	1	1,5	2
Knochenmark Blasten [%]	<5	5–10		11–20	>20
Zytogenetische Kategorie*	Gut	Intermediär	Schlecht		
Zytopenien (betroffene Linien [n])	0–1	2–3			

*=zytogenetisches Risiko:
Gut: normaler Karyotyp, –Y, del(5q), del(20q)
Intermediär: andere Aberrationen
Schlecht: komplexe Aberrationen (≥3 Aberrationen), Veränderungen an Chromosom 7

Risiko-Score	Punktzahl	Medianes Überleben [Jahre]
Niedrigrisiko	0	5,7
Intermediäres Risiko I	0,5–1	3,5
Intermediäres Risiko II	1,5–2	1,2
Hochrisiko	≥2,5	0,4

Die zytogenetische Kategorie ist nicht nur für den Krankheitsverlauf entscheidend, sondern dient auch als Prädiktor für den Therapieerfolg.

und immunsuppressive Behandlungsansätze. Mit Hilfe von Immunmodulation und/oder Immunsuppression wird versucht, das Verhältnis entarteter zu ausdifferenzierten Knochenmarkzellen wiederherzustellen.

Lenalidomid (CC-5013) gehört zu einer Gruppe patentgeschützter immunmodulatorisch wirkender Arzneistoffe (IMiD®=immunomodulatory drugs), die bei der systematischen chemischen Modifikation von Thalidomid entstanden (**Abb. 1**). Lenalidomid wirkt immunmodulierend, hemmt aber beispielsweise auch die Angiogenese und die Zellproliferation. Weiterhin wurde eine entzündungshemmende Wirkung nachgewiesen. Die Wirkungsweise ist aber noch nicht vollständig verstanden.

Lenalidomid ist in den USA bereits zur Behandlung von Patienten mit myelodysplastischem Syndrom zugelassen (RevAssist®, für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko I mit/ohne andere[n] zytogenetische[n] Abnormalitäten). In Europa wurde die Zulassung beantragt.

Studien mit Lenalidomid

Bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko ist es das Hauptziel der Therapie, Transfusionsfreiheit zu erreichen und damit nicht nur die Lebensqualität zu steigern, sondern auch das Überleben der Patienten zu verlängern.

In einer offenen Phase-I/II-Studie mit 43 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom und symptomatischer Anämie zeigte sich, dass Patienten mit del5q-Anomalie (Deletion im langen Arm von Chromosom 5) gegenüber Patienten mit normalem Karyotyp oder Patienten mit anderen zytogenetischen Anomalien besonders von der Gabe von Lenalidomid profitierten: 83% dieser Patienten sprachen auf die Therapie an (erythroides Ansprechen: Transfusionsfreiheit, Anstieg des Hämoglobinwerts um >2g/dl, Reduktion des Transfusionsbedarfs um 50%), gegenüber 57% bzw. 12% der Patienten.

Daraufhin wurde in einer folgenden Phase-II-Studie (MDS-003) die Lenalidomid-Therapie bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, die eine del5q-Anomalie (allein oder in Kombination mit anderen zytogenetischen Veränderungen) aufwiesen, mit niedrigem oder intermediärem Risiko I, untersucht. Alle Patienten (n=148) litten an transfusionsbedürftiger Anämie. Sie erhielten Lenalidomid (10 mg/d für 21 Tage in 28-tägigen Zyklen [n=46] oder kontinuierliche Gabe von 10 mg/d [n=102]) über einen Zeitraum von 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war das hämatologische Ansprechen auf die Therapie, definiert als Transfusionsfreiheit für den Zeitraum von 56 aufeinander folgenden Tagen oder eine mindestens 50%ige Reduktion des Transfusionsbedarfs. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Dauer der Transfusionsfreiheit, zytogenetisches Ansprechen (Metaphase-Analyse: keine Detektion anomaler Zellen in der Metaphase bzw. 50%ige Reduktion der Anzahl anomaler Zellen in der Analyse) und die Sicherheit der Therapie.

Tab. 2. Hämatologisches Ansprechen auf die Therapie mit Lenalidomid – Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (del5q-Anomalie mit oder ohne zusätzliche Chromosomenaberrationen), die an transfusionsbedürftiger Anämie litten [nach List A, et al. 2005]

	Lenalidomid (kontinuierlich, n=102)*	Lenalidomid (jeweils 21 Tage im 4-Wochen-Rhythmus, n=46)*	Alle Patienten (n=148)
Erythroides Ansprechen [n]			
Transfusionsfreiheit	71 (70%)	28 (61%)	99 (67%; 95%-KI 59–74)
≥50% Reduktion Transfusionsbedarf	8 (8%)	5 (11%)	13 (9%; 95%-KI 5–15)
Gesamt	79 (77%)	33 (72%)	112 (76%; 95%-KI 68–82)
Zeit bis zum Therapieansprechen [Wochen]+	4,7 (1–34)	4,3 (1–49)	4,6 (1–49)
Hämoglobinwert [g/dl]+			
Ausgangssituation	7,7 (5,3–10,4)	8,0 (5,6–10,3)	7,8 (5,3–10,4)
Maximaler Wert während transfusionsfreier Zeit	13,4 (9,2–18,6)	13,5 (9,3–16,9)	13,4 (9,2–18,6)
Anstieg	5,4 (2,2–11,4)	5,4 (1,1–9,1)	5,4 (1,1–11,4)

*Die tägliche Dosis betrug 10 mg; 95%-KI=95%-Konfidenzintervall; +Median und Spanne sind angegeben

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Den primären Endpunkt erreichten 76 % der Patienten (**Tab. 2**). Es konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsschemata festgestellt werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 104 Wochen waren noch 53 Patienten transfusionsfrei. Die mediane Zeit der Transfusionsfreiheit wurde bislang nicht erreicht. Das zytogenetische Ansprechen konnte bei 85 Patienten beurteilt werden. 73 % dieser Patienten zeigten zytogenetisches Ansprechen, 45 % eine volle, 28 % eine partielle zytogenetische Remission. Weiterhin zeigten 36 % der Patienten eine normalisierte Knochenmarkhistologie.
Neutropenie (Grad 3/4: 54,7 %) und Thrombozytopenie (Grad 3/4: 43,9 %) waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse bei der Therapie mit Lenalidomid.

Zusammenfassung

Die Gabe von Lenalidomid bei Patienten mit del5q-Anomalie ist viel versprechend: Das Therapieziel für diese Patientengruppe, die Transfusionsfreiheit, kann bei einem Großteil der Patienten erreicht werden; vermutlich kommt es zu einer Suppression des myelodysplastischen Zellklons.
Zu beachten ist das erhöhte Risiko für Neutropenien und Thrombozytopenien, insbesondere zu Beginn der Therapie. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten und die G-CSF-Gabe können dazu beitragen, das Komplikationsrisiko zu reduzieren.

Quellen

Dr. David I. Stirling, Summit (USA), Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer, Ulm, Dr. med. Aristoteles Giagounidis, Duisburg. Satellitensymposium „Neue Therapieansätze bei CLL und MDS“, veranstaltet von der Celgene Deutschland GmbH im Rahmen der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2007, Basel, 5. Oktober 2007.
Greenberg P, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079–88.
List A, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352:549–57.
List A, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006;355:1456–65.

am

Wachstumsfaktor bei Chemotherapie

Primärer Einsatz verringert febrile Neutropenie

Die primäre Prophylaxe mit dem Wachstumsfaktor Pegfilgrastim (Neulasta®) verringert Krankenhausaufnahmen wegen febriler Neutropenie und bedingt, dass die Chemotherapie-Dosierung seltener reduziert werden muss. Dies ergab eine integrierte Analyse (NeuCuP) mit den Daten von 2 282 Patientinnen mit Brustkrebs. Die Ergebnisse der NeuCuP-Analyse wurden auf einer von der Firma Amgen veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen der European Cancer Conference in Barcelona im September 2007 vorgestellt.

Leitlinien internationaler Fachgesellschaften empfehlen bei einer zytostatischen Chemotherapie eine primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren, wenn das Risiko für eine febrile Neutropenie ≥ 20 % ist. Pegfilgrastim hat patientenspezifische pharmakokinetische Eigenschaften, seine Clearance hängt von der Neutrophilen-Erholung des Patienten ab. Dies ermöglicht eine einmalige Gabe pro Chemotherapiezyklus. Die Einzeldosis von Pegfilgrastim wird 24 Stunden nach der Chemotherapie injiziert.
In einer integrierten Analyse wurde mit den Daten aus acht klinischen Studien und drei Beobachtungsstudien, durchgeführt zwischen 1998 und 2005, untersucht, wie eine primäre Prophylaxe mit Pegfilgrastim auf die Inzidenz der febrilen Neutropenie im Vergleich zur Standardprophylaxe wirkt. In der Analyse wurden 2 282 Frauen mit Brustkrebs ausgewertet. 1 303 hatten Pegfilgrastim in allen Zyklen erhalten, 979 Frauen die Standardprophylaxe, und zwar hatten 25 % G-CSF im ersten Zyklus und 49 % im sechsten Zyklus bekommen.
Wie **Tabelle 1** zeigt, waren in der Pegfilgrastim-Gruppe weniger Krankenhausaufnahmen wegen febriler Neutropenie erforderlich. Darüber hinaus waren seltener Dosisreduktionen und Verschiebungen der Chemotherapie erforderlich. Auch Antiinfektiva mussten seltener eingesetzt werden.
Die Daten dieser Analyse zeigten also, dass eine primäre Prophylaxe mit Pegfilgrastim bei Patientinnen mit Brustkrebs mit erhöhtem Risiko für eine febrile Neutropenie ab dem ersten Zyklus der Chemotherapie sinnvoll sein kann.

Tab. 1. Ergebnisse der NeuCuP-Analyse

	Pegfilgrastim (n = 1 303)	Standard-Prophylaxe (n = 979)
Hospitalisierung wegen febriler Neutropenie	4 %	10 %
Dosisreduktion > 15 % in jedem Zyklus	9 %	24 %
Vergrößerung des Therapieintervalls > 3 Tage in jedem Zyklus	15 %	16 %
Antiinfektiva	42 %	55 %

Quellen

Von Minckwitz G, Pressekonferenz der Firma Amgen im Rahmen der 14th European Cancer Conference, Barcelona, 26. September 2007.
Aapro M, et al. Improved chemotherapy delivery in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis compared with current practice neutropenia management – results from an integrated analysis (NeuCuP). 14th European Cancer Conference, Barcelona, 23. bis 27. September 2007.

sh

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

Bücherforum

Therapiekonzepte Onkologie

Herausgegeben von Siegfried Seeber und H. Jochen Schütte.
5., vollst. überarb. u. erw. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2007, XLII, 1 850 S., 98 Abb., 402 Tab., Geb. 99,95 Euro.

Vier Jahre nach Erscheinen der vierten Auflage liegt nun die fünfte, völlig überarbeitete und erweiterte Auflage der Therapiekonzepte Onkologie vor, die mittlerweile zu den etablierten Standardwerken in diesem Gebiet gehört. In den letzten Jahren gab es in der Onkologie vielfältige Neuerungen, so haben die Tyrosinkinase-Hemmer zu grundlegenden Veränderungen der Therapiemöglichkeiten geführt.
In bewährt kompakter Form gibt das Werk einen Überblick über aktuelle Therapiekonzepte bei soliden und hämatologischen Tumorerkrankungen. Die Überarbeitung erfolgte durch ein interdisziplinäres Autorenteam aus Innerer Medizin, Radiologie und Chirurgie. Alle Kapitel wurden an die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften angepasst. Besprochen werden ferner die wichtigsten Aspekte der Epidemiologie, Pathologie, Klassifizierung und Diagnostik. In einleitenden Kapiteln werden allgemeine Definitionen aus der Onkologie sowie antineoplastisch wirkende Substanzen vorgestellt. Der umfangreiche Teil zu den therapeutischen Konzepten bespricht die einzelnen Tumoren in ähnlich gegliederten Kapiteln. Die Texte sind so knapp wie möglich gehalten. Viele Diagramme und Tabellen ermöglichen ein schnelles Nachschlagen und eine rasche Orientierung.
Ein sehr umfangreiches Literaturverzeichnis und ein Sachverzeichnis ergänzen das wertvolle Standardwerk, das sich für die tägliche Arbeit in Klinik und Praxis anbietet. Als Kitteltaschenbuch dürfte es aufgrund seines Umfangs von 1850 Seiten und

seines Gewichts nicht mehr geeignet sein. Der Preis ist für die Fülle der Information und die sorgfältige Aufarbeitung angemessen.

sh

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Redaktion
Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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

Geschäftsführung
Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen
Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

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

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,–. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,– Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

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

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

Hinweis
Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenfalls 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.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

LA-MED geprüft 2006

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