

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Impfungen bei Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen

**Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen:
Aktuelle Diagnostik und Therapie**



**Neues Tool der europäischen Pharmakovigilanz:
www.adrreports.eu**

Neue S2-Leitlinie „Multiple Sklerose“

Pasireotid bei Morbus Cushing

Notizen

9

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 9
September 2012

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelwagen, Hachenburg

Vom Zell-Müll zu einer vielversprechenden Therapieoption 253

Übersicht

Claudia Müller-Ladner und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Impfungen bei Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen 254

Aktuelle EULAR-Empfehlungen für pädiatrische und erwachsene Patienten

Martin Goetz, Mainz/Tübingen, und Arthur Hoffman, Mainz

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen 265

Aktuelle Diagnostik und Therapie



Zertifizierte Fortbildung 273

Pharmakovigilanz

Dorothea Strobach, München

Neues Tool der europäischen Pharmakovigilanz: www.adrreports.eu 275

Mehr Transparenz und mehr Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen?

Referiert & kommentiert 278

Therapiehinweise

Multiple Sklerose: Neue S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS gibt Empfehlungen für die Praxis – Patienten mit Vorhofflimmern: Rivaroxaban in der Sekundärprävention des Schlaganfalls – Sekundärprävention nach ACS: Überlebensvorteil durch Rivaroxaban wird mit erhöhtem Blutungsrisiko erkauft – Sekundärprävention nach ACS: APPRAISE-2-Studie mit Apixaban vorzeitig beendet – Herzstillstand: Wie sinnvoll ist Epinephrin zur Reanimation? – Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer: Abciximab – intrakoronare und intravenöse Applikation vergleichbar wirksam – Hepatitis C: Neue Virustatika bei therapieresistentem Genotyp 1

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Somatostatin-Analogon: Pasireotid bei Morbus Cushing – Depression: Besserer Schlaf als Marker für Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik – Epilepsie: Modifikation unzureichend wirksamer Therapie mit Add-on-Lacosamid – Typ-2-Diabetiker: Hochrisikopatienten erfordern eine optimale Thrombozytenfunktionshemmung

Notizen 291

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 294

Vom Zell-Müll zu einer vielversprechenden Therapieoption

Lange Zeit galten sie als Müll in der Zelle. Die Rede ist von den kurzen Ribonukleinsäureketten im Zellkern, auch *MicroRNAs* genannt. Sie wurden erstmals 1993 von einem amerikanischen Biologen in den Zellen des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* beschrieben. Sie enthalten selbst keine Erbinformationen für Proteine, regulieren jedoch die Proteinsynthese und steuern ein Netzwerk von Genen. Somit beeinflussen sie die Entwicklung, Vermehrung und Funktion von Zellen. Heute weiß man, dass die Art und Menge der *MicroRNAs* sich bei vielen Krankheiten verändert, unter anderem auch bei kardiologischen Krankheitsbildern wie *Herzinsuffizienz* und *Herzrhythmusstörungen*. Wie die zahlreichen Vorträge bei der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (11.–14.04.2012 in Mannheim) zeigten, sind *MicroRNAs* in den letzten Jahren zunehmend in das Zentrum der kardiovaskulären Forschung gerückt. Wesentliche neue Erkenntnisse zu einer möglichen Rolle der *MicroRNAs* wurden zum Beispiel in Bezug auf das Vorhofflimmern, genauer: die damit einhergehenden atrialen Remodelingprozesse, gewonnen.

Rolle der *MicroRNAs* beim Remodeling

Bei der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns sind zwei arrhythmogene Hauptmechanismen beteiligt, nämlich die Ektopie und die kreisende Erregung („Reentry“). Letztere basiert zum einen auf *funktionellen elektrophysiologischen Veränderungen* wie einer Verkürzung der Refraktärzeit als Folge einer veränderten Funktion oder Expression von Ionenkanälen, zum anderen auf einem *strukturellen Substrat* beispielsweise durch Narben oder Fibrosebildung.

Beim elektrischen Remodeling, insbesondere bei der Verkürzung der Aktionspotenzialdauer, spielen *MicroRNAs* eine wichtige Rolle, denn sie verändern die Expression spezifischer Ionenkanäle und deren Aktivität. Entsprechendes gilt auch für das strukturelle Remodeling. In tierexperimentellen Untersuchungen waren bei Fibrosierung bestimmte *MicroRNAs* in den atrialen Fibroblasten vermindert, was mit einer vermehrten Expression von Transforming Growth-Factor (TGF) β 1 und des TGF- β 1-Rezeptors einherging. Andere *MicroRNAs* wiederum dürften als Regulator der atrialen Kollagenproduktion direkt profibrotisch wirken.

Potenzial als Therapieansatz und als Biomarker

Da *MicroRNAs* in viele verschiedene Remodelingvorgänge eingreifen, bieten sie sich in der kardiovaskulären Medizin und speziell beim Vorhofflimmern als ein interessantes *therapeutisches Target* an. Eine gezielte Manipulation ihrer Funktion ist mithilfe spezifischer *MicroRNA*-Antagonisten relativ einfach möglich. Die komplementärsträngigen Antagonisten binden sich spezifisch an die *MicroRNAs* und schalten sie somit aus. Das bietet die Möglichkeit, fibrotische Prozesse zu hemmen und somit dem strukturellen Remodeling bei Vorhofflimmern entgegen zu wirken.

Aber auch als *Biomarker* könnten *MicroRNAs* im klinischen Alltag Bedeutung erlangen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte gezeigt werden, dass spezifische *MicroRNAs* im Plasma im Vergleich mit herzgesunden Patienten signifikant erniedrigt sind. Daraus ergibt sich, dass mithilfe von *MicroRNAs* das Ausmaß der atrialen Umbauvorgänge erfasst werden kann, was wiederum Konsequenzen für die Therapie des Vorhofflimmerns beim einzelnen Patienten haben könnte.

Die Annahme, dass *MicroRNAs* als neue Biomarker und Therapieansatz bei Patienten mit Vorhofflimmern die klinische Reife erlangen, basiert fast ausschließlich auf experimentellen Daten und ist somit rein hypothetisch. „Doch insgesamt scheinen *MicroRNAs* ein interessanter neuer Faktor bei Vorhofflimmern zu sein“, so Dr. Reza Wakili, München. Und Visionen von heute sind bekanntlich die Realitäten von morgen.

Literatur

Wakili R, et al. Molecular mechanisms of atrial fibrillation. Potential role of *MicroRNAs* as new therapeutic targets and potential biomarkers. Herz 2012;37:166–71.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Impfungen bei Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Aktuelle EULAR-Empfehlungen für pädiatrische und erwachsene Patienten

Claudia Müller-Ladner und Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen neigen zu Komplikationen durch Infektionen, einerseits durch die rheumatische Grunderkrankung, andererseits durch die häufig notwendige immunsuppressive Therapie bedingt. Impfungen stellen hier ein wichtiges Instrument zur Vorbeugung bestimmter infektiöser Komplikationen dar.

Obwohl mehrere Empfehlungen für die Impfung immunkompromittierter Patienten existieren, bleiben bezüglich der speziellen klinischen Situation von Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen viele Fragen offen. Weiterhin gibt es immer noch Unklarheiten bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Impfstoffe, insbesondere der Lebendimpfstoffe. Aus diesem Grund hat die European League against Rheumatism (EULAR) zwei Expertenkomitees gebildet, um möglichst viele klinische Fragen zu diesem Thema evidenzbasiert zu beantworten. Nach ausgedehnter Literatursuche und Bewertung derselben haben diese Expertenkomitees Impfempfehlungen für pädiatrische und erwachsene Patienten veröffentlicht, die im Folgenden vorgestellt werden.

Arzneimitteltherapie 2012;30:254–64.

Patienten mit autoimmunen entzündlich rheumatischen Erkrankungen sind durch ihre Grunderkrankung, aber auch durch die damit häufig verbundene immunsuppressive Therapie einer erhöhten Infektionsgefährdung ausgesetzt [3]. Eine Möglichkeit zur Prophylaxe oder Minderung der Häufigkeit infektiöser Erkrankungen stellen Impfungen dar. Allerdings bestehen vor dem Hintergrund der Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen in diesem Patientenkollektiv immer wieder – auch aufgrund teilweise unzureichender Studienlage – viele Unsicherheiten.

Die European League against Rheumatism (EULAR) hat deshalb unter Einbeziehung neuester Studiendaten und durch Einrichtung von Expertenkommissionen Empfehlungen zu Impfstrategien sowohl bei Erwachsenen [1] als auch bei Kindern [2] herausgegeben, die zusammengefasst in aktueller Form hier vorgestellt werden sollen.

Die zugrunde liegenden Empfehlungen greifen teilweise auf dasselbe Studienmaterial zurück, so dass manche Empfehlungen für beide Patientenkollektive gelten oder sinnvoll sind. Daher überschneiden sich die Aussagen beider Empfehlungen zum Teil.

Zur Vorbereitung der Empfehlungen fand für das erwachsene Patientenkollektiv zunächst eine ausführliche Literatursuche unter den Stichworten verschiedenster rheumatologischer Erkrankungen, Medikamente und Impfstoffe

statt, wobei für die Erwachsenen-Empfehlungen ein Alter ab 16 Jahren vorgegeben wurde:

Die Ergebnisse wurden dann einem Expertenpanel vorgelegt. Hieraus wurden im Rahmen eines Delphi-Verfahrens Empfehlungen erarbeitet. Wo Studiendaten fehlten, wurden Empfehlungen durch das Expertenkomitee ausgesprochen [4]. Dasselbe wurde – zeitlich etwas versetzt und unter eingeschränkten Suchkriterien – auch für pädiatrische Patienten durchgeführt. Das zugrunde liegende Datenmaterial überschneidet sich zu etwa 36%.

In Deutschland werden Impfungen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) bewertet und empfohlen. Hierzu gibt es einen im Internet nachlesbaren und regelmäßig aktualisierten Impfkalendar (www.rki.de). Auch für die Impfung von immunsupprimierten Patienten gibt es von der STIKO formulierte Empfehlungen aus dem Jahre 2005. Die meisten dieser Empfehlungen beziehen sich auf primäre und se-

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig Universität Gießen, Abt. Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Benekestraße 2, 61231 Bad Nauheim, E-Mail: u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

Dr. med. Claudia Müller-Ladner, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, 61231 Bad Nauheim

Abkürzungen

ANCA	Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische Antikörper
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
Anti-TNF- α	Anti-Tumornekrosefaktor alpha
ARE	Autoimmun-rheumatische Erkrankung
CTD	Connective tissue disease (Kollagenose)
CYC	Cyclophosphamid
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
GC	Glucocorticoide
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV/HepB	Hepatitis-B-Virus
HIB	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
IBD	Inflammatory bowel disease (chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
IPV	Inaktivierte Poliovakzine (zur i. m. oder s. c. Injektion)
ITP	Immunthrombozytopenie
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LEF	Leflunomid
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MTX	Methotrexat
OPSI	Overwhelming postsplenectomy infection
OPV	Orale Poliovakzine („Schluckimpfung“)
P7	Konjugierte 7-valente Pneumokokkenvakzine
PPV 23	23-valente Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine
RA	Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SpA	Spondylarthropathie
SSc	Systemische Sklerose
SSZ	Sulfasalazin
TD	Tetanus-Diphtherie-Impfstoff
TDaP	Tetanus-Diphtherie-azellulärer Pertussis-Impfstoff
TT	Tetanustoxoid-Impfstoff
VZV	Varizella-Zoster-Virus

kundäre Immundefizienzen, onkologische Erkrankungen und Transplantationen. Für die *pharmakologische Immunsuppression* gibt es nur einige wenige spezifische Empfehlungen; zu modernen immunsuppressiven Therapiekonzepten insbesondere mit Biologika beschränken sich die STIKO-Empfehlungen auf grundsätzliche Empfehlungen, in denen zum Beispiel Lebendimpfungen in der Regel kontraindiziert sind. In welchem Ausmaß im vorliegenden Patientenkollektiv aber tatsächlich eine Immunsuppression vorliegt, ist unklar.

Vor diesem Hintergrund bieten die EULAR-Empfehlungen einen guten Handlungsrahmen, der die generellen Impfempfehlungen der STIKO für das rheumatologische Patien-

tenkollektiv, welches den Empfehlungen für immunsupprimierte Patienten primär folgt, ergänzt.

Für die Pädiatrie von besonderer Relevanz ist, dass bei einem zeitgerechten Einhalten des Impfkaltenders und der Impfabstände heute eine vollständige Grundimmunisierung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b (HIB), Polio, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen im Alter von 15 Monaten abgeschlossen ist, also bereits zu einem Zeitpunkt, an dem in der Regel noch keine rheumatologischen oder systemisch-immunologischen Erkrankungen auftreten. Die regelmäßigen Auffrischimpfungen, Indikationsimpfungen (Influenza, Reiseimpfungen) und die Grundimmunisierung im Alter ab 12 Jahren gegen HPV (humanes Papillomavirus) sind dann bereits der Adoleszenten- bzw. Erwachsenenmedizin zuzuordnen.

Als Endpunkte zur Beurteilung der Effektivität von Impfungen wurde als Surrogatmarker primär die einfach messbare Antikörperantwort gewertet, dagegen nur in sehr wenigen Studien die Verhinderung des Auftretens von Infektionen. Die meisten Studien, die für die Empfehlungen für Erwachsene herangezogen wurden, wurden zudem im Hinblick auf die Effektivität betrachtet, weniger unter dem Aspekt der Sicherheit (z. B. Einfluss auf die Krankheitsaktivität, Nebenwirkungen), dennoch lassen sich aus den Daten Hinweise für die tägliche Praxis ableiten.

Impfungen bei *juvenilen Patienten* wurden vor allem unter den Gesichtspunkten der Wirksamkeit und Sicherheit, aber auch hinsichtlich eines vorhandenen Einflusses auf die Grunderkrankung betrachtet. Eine Hauptfrage bei diesen Empfehlungen war dabei stets, ob Impfungen bei Patienten mit rheumatologischen oder immunologischen Erkrankungen sicher sind. In den für die Empfehlungen zu Rate gezogenen Studien wurde die Antikörperentwicklung als zentraler Surrogatmarker für die Effektivität benutzt. Nur drei Studien evaluierten das Auftreten von Infektionen als eigentlichem klinischen Ziel einer Impfung (Pneumokokken, Influenza und Varizellen) [5–7]. Die meisten Studien waren daneben unter dem Gesichtspunkt der Evaluation der Immunogenität angelegt, nicht der Sicherheit, deshalb müssen die Aussagen zur Sicherheit auch weiterhin zurückhaltend interpretiert werden.

EULAR-Empfehlungen für die Impfung pädiatrischer Patienten

Totimpfstoffe verschlechtern auch bei Patienten unter Glucocorticoiden (GC), antirheumatischen Basistherapeutika (DMARDs; Disease-modifying antirheumatic drugs) oder einer biologischen Anti-TNF- α -Therapie die Grunderkrankung nicht und resultieren nicht in schweren oder unüblichen Nebenwirkungen.

Für die Therapie mit Glucocorticoiden konnte dies im Hinblick auf Hepatitis-B-(HepB-) [17] und Influenzaimpfstoff und die Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine (PPV) gezeigt werden, für Methotrexat (MTX) bei Influenzavakzine und PPV. Wenige Studien existieren für andere DMARDs bezüglich Influenzavakzine und PPV. Für Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie konnte dies für PPV, die konjugierte 7-valente Pneumokokkenvakzine (P7) [5] und Influenzaimpfstoff gezeigt werden. Für andere Biologika liegen noch

Tab. 1. Standarddosierungen von DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) bei rheumatischen Erkrankungen nach Definition der European League against Rheumatism (EULAR)

Wirkstoff	Standarddosis
Methotrexat	15 mg/m ² pro Woche
Ciclosporin	2,5 mg/kg pro Tag
Sulfasalazin	40 mg/kg pro Tag, maximal 2 g/Tag
Azathioprin	1–3 mg/kg pro Tag
Cyclophosphamid	0,5–2 mg/kg pro Tag per os
Leflunomid	0,25–0,5 mg/kg pro Tag
6-Mercaptopurin	1,5 mg/kg pro Tag

zu wenige Daten vor, um eine definitive Aussage zur Sicherheit treffen zu können. Für Patienten unter Behandlung mit Rituximab war die Krankheitsaktivität vor und nach der Influenzaimpfung ähnlich und Nebenwirkungen nach Influenza-, PPV- und Tetanustoxid-(TT-)Impfungen waren mit denen gesunder Kontrollen und ohne Therapie mit Rituximab zu vergleichen. Eine Influenzaimpfung unter Tocilizumab induzierte keinen Krankheitsschub.

Es wird empfohlen bei Patienten unter hoch dosierter Glucocorticoid-Therapie (≥ 2 mg/kg Prednisonäquivalent pro Tag bzw. ≥ 20 mg/Tag länger als 2 Wochen) oder Rituximab-Therapie nach Impfung die spezifischen Antikörper zu bestimmen, dies ist auch bei Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie zu erwägen.

Unter niedrig dosierter Glucocorticoid-Therapie waren die serologischen Konversionsraten gut, bei Glucocorticoid-Dosen über 10 mg/Tag (welche aber als immunsuppressive Dauertherapie heutzutage eine Ausnahme darstellen sollte) bei Erwachsenen zeigte sich aber ein reduziertes Ansprechen auf eine Influenzaimpfung. Rituximab verhinderte die Immunantwort auf Influenzaimpfstoff und Tetanustoxoid, falls diese nach weniger als einem Monat nach der Rituximab-Gabe appliziert wurden. Nach einer Wartezeit von 6 bis 10 Monaten nach Rituximab-Gabe war entsprechend der Wirkdauer von Rituximab die Immunantwort in der Regel wieder adäquat [8, 9], in einer Studie aber noch reduziert [10], ebenso wie die Immunantwort auf PPV.

Im Gegensatz hierzu scheint es unter Anti-TNF- α -Therapie eine Serokonversion zu geben (gezeigt für TT, Influenza- und Pneumokokkenvakzine), deren Antikörperantwort aber in einigen Studien geringer ausfiel [5, 11, 18]. Deshalb könnte es sinnvoll sein, auch bei Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie die Serokonversion durch Antikörper-Bestimmung zu bestätigen.

Patienten mit einer Indikation zur Influenza- oder Pneumokokkenimpfung sollten, sofern irgend möglich, vor Beginn einer Therapie mit Rituximab geimpft werden.

Da Rituximab die Immunantwort bis zu sechs Monate nach Gabe beeinflusst und das normale Infusionsintervall von Rituximab sechs Monate beträgt, andererseits aber gezeigt werden konnte, dass eine Impfung gegen Pneumokokkenkrankungen (PPV23) und Influenza sechs Tage vor Rituximab-Gabe effektiv war [10], sollte eine Impfung, wenn möglich, vor der ersten Infusion mit Rituximab erfolgen.

Patienten mit einer kontaminierten Wunde und bis zu sechs Monaten vorausgegangener Rituximab-Gabe sollten zusätzlich Tetanusimmunglobulin erhalten, da die Antwort auf eine Tetanusimpfung verringert sein kann.

Da die Reaktion auf eine Tetanusimpfung im ersten Monat nach Rituximab-Gabe sicher zu gering ausfällt und über den Zeitraum zwischen dem ersten und sechsten Monat nach Gabe von Rituximab keine Aussage getroffen werden kann [8, 12], wird vom Expertenkomitee empfohlen, aufgrund der unsicheren Immunantwort ein Tetanusimmunglobulin zu verabreichen, sofern eine kontaminierte Wunde zu behandeln ist.

Bei Patienten, die mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff gegen Pneumokokken geimpft wurden und mit Methotrexat (MTX) behandelt werden, sollen Antikörpertiter bestimmt werden, um den Impf-erfolg zu prüfen.

In den meisten Studien wurde der Impf-erfolg bei Erwachsenen unter Standardmedikation mit Methotrexat-Dosen von 15 mg/Woche geprüft. Hierunter gab es ausreichende Schutzraten bezüglich Hepatitis B [17], Influenza und Tetanus, jedoch nicht bei der Impfung mit dem T-Zell-unabhängigen PPV. Der Effekt von anderen DMARDs auf die Antikörperantwort ist unbekannt, da die Studienresultate uneinheitlich waren. Deshalb ist es unter Umständen sinnvoll, die Antikörper-Antwort auf die PPV23-Impfung zu testen. Bei ausbleibendem Effekt kann auch eine Impfung mit einer Konjugatvakzine erwogen werden [13].

Anmerkung: Der Umsetzung dieser Empfehlung steht aber bisher die Altersanwendungsbeschränkung der Konjugat-pneumokokkenvakzine von 5 Jahren entgegen.

Es wird empfohlen keine Lebendimpfungen bei pädiatrischen Patienten unter hoch dosierten DMARDs, hoch dosierten Glucocorticoiden oder Biologika zu verabreichen. Auf einer Fall-zu-Fall-Basis kann aber das individuelle Risiko einer Infektion gegen das hypothetische Risiko der Impfung abgewogen werden.

Die Hersteller von Lebendvakzinen empfehlen, diese nicht an Patienten unter Immunsuppression zu verabreichen, da ein gewisses Risiko besteht, durch die Impfung eine Infektion zu induzieren. Der immunsuppressive Effekt der DMARDs oder Glucocorticoide hängt von der Dosis und Dauer der Gabe ab. Die Cut-off-Werte für eine „hohe Dosis“ variieren und sind hauptsächlich konsensusbasiert [14, 15]. Das EULAR-Komitee definiert hoch dosierte DMARD-Therapie entweder als *Puls-Therapie* oder als Dosen, die über den üblichen Standarddosen liegen (Tab. 1). Hohe Dosen von Glucocorticoiden werden definiert als ≥ 2 mg/kg pro Tag oder mehr als 20 mg/Tag über mehr als zwei Wochen. Wichtig ist, dass im pädiatrischen Kollektiv eine Tagesdosis von 20 mg äquivalent zu einer Dosis von unter 2 mg/kg pro Tag sein kann. In dieser Patientengruppe werden dann auch Dosen unter 2 mg/kg pro Tag als Hochdosistherapie betrachtet.

Verfügbare Studien zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen schließen in der Regel Patienten unter Behandlung mit niedrig dosierten DMARDs oder Glucocorticoiden ein; die daraus resultierenden Daten zur Sicherheit sind beruhigend. MMR (Masern-Mumps-Röteln)-Booster und auch Gelbfieber-Booster waren beide bei Patienten unter Methotrexat-

Dosen $< 15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$, aber auch unter verschiedenen anderen DMARDs (Sulfasalazin, Leflunomid, Cyclophosphamid, Ciclosporin), Anti-TNF- α -Biologika und Rituximab (hier aber nur $n=3$ und Gelbfieberbooster) sicher. Auch bei Erstimpfung gegen Varizella-Zoster-Viren (VZV) fanden sich bei 25 pädiatrischen Patienten unter Glucocorticoiden, Methotrexat und anderen DMARDs keine schwerwiegenden Nebenwirkungen oder ein Aufflammen der Grunderkrankung [6]. Daten für Patienten unter hoch dosierter Medikation sind nur sehr spärlich. Deshalb hält es das Komitee für empfehlenswert, diese Vakzine in dieser Patientengruppe nur in Ausnahmefällen anzuwenden.

Es wird empfohlen, den jeweiligen nationalen Impfrichtlinien für Lebendimpfungen bei Kindern zu folgen, außer die Patienten erhalten eine hoch dosierte DMARD-Therapie, hoch dosierte Glucocorticoide oder Biologika. Booster-Impfungen gegen VZV, MMR und Gelbfieber können bei Patienten mit einer Methotrexat-Dosis unter $15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ oder unter niedrig dosierter Glucocorticoid-Gabe erwogen werden.

MMR- und VZV-Impfungen können bei rheumatologischen pädiatrischen Patienten ohne Immunsuppression sicher und effektiv verabreicht werden. Daten unterstützen die Sicherheit von VZV-, MMR- und Gelbfieber-Wiederimpfungen (Booster) auch bei Patienten unter Behandlung mit Methotrexat ($< 15 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$) oder niedrig dosierten Glucocorticoiden [6]. Auch wenn ein Fallbericht eines Aufflammens einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) nach Rötelnimpfung vorliegt, konnten größere Studien diese Assoziation nicht bestätigen. Zwei Studien zeigten auch unter normalen Methotrexat-Dosen und niedrig dosierten Glucocorticoiden keine erhöhte Krankheitsaktivität nach MMR-Auffrischung, eine Studie zeigte eine gute Immunogenität von MMR-Boosterimpfung bei 10 JIA-Patienten unter normalen Methotrexat-Dosen und Etanercept.

Es werden allerdings noch weitere Studien benötigt, um konkrete Empfehlungen zur Erstimpfung mit Lebendvakzinen aussprechen zu können.

Studien zur Erstimpfung mit Varizella bei Patienten unter regulärer Methotrexat-Dosis und niedrig dosierten Glucocorticoiden zeigten eine niedrigere Serokonversionsrate, aber keine schweren Nebenwirkungen, wie generalisierte Infektion, Herpes zoster oder eine Verschlechterung der Grunderkrankung [6]. Bei Studien zur VZV-Boosterfähigkeit zeigte sich bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (inflammatory bowel disease, IBD) eine adäquate Immunogenität. Eine Studie zur Gelbfieberwiederimpfung bei Erwachsenen zeigte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten unter verschiedener antirheumatischer Medikation, inklusive 26 Patienten unter Biologika (!). Die Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität sind nicht bekannt. Die Immunogenität war gut, bei Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie jedoch ebenfalls reduziert.

Es wird empfohlen bei jedem pädiatrischen Patienten den VZV-Infektions- bzw. Impfstatus zu erheben, insbesondere bei Patienten, die eine hoch dosierte immunsuppressive Therapie oder Biologika erhalten müssen. Bei negativer Anamnese sollte eine VZV-Impfung erwogen werden, idealerweise vor Beginn der immunsuppressiven Therapie.

Fallberichte über disseminierte Varzellenerstinfektion und Zosterinfektionen bei Patienten unter Methotrexat- oder Anti-TNF- α -Therapie liegen vor. Bei immunsupprimierten Patienten mit Leukämie und bei HIV-Patienten zeigte sich die Varzellenimpfung aber von Nutzen. Unter diesem Aspekt sollte bei fehlender VZV-Anamnese bzw. VZV-Impfanamnese eine Impfung in Erwägung gezogen werden, idealerweise vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. Im Allgemeinen wird ein Abstand von zwei bis vier Wochen vor Therapiebeginn als Minimum gefordert.

Es wird empfohlen, sich an den nationalen Impfrichtlinien des jeweiligen Landes zu orientieren. Dies gilt für Impfungen gegen Cholera, Diphtherie, Haemophilus influenzae Typ b, Hepatitis A, Hepatitis B, japanische Enzephalitis, Pertussis, Pneumokokkenkrankungen, Polio, Meningokokken, Rabies, Tetanus, Frühsommermeningoenzephalitis und Typhus bei pädiatrischen Patienten.

Auf der Grundlage der Studien zur Sicherheit und Immunogenität der Totimpfstoffe empfiehlt die Kommission, den jeweiligen nationalen Impfrichtlinien zu folgen. Es gibt gute Studiendaten, die die Sicherheit und Immunogenität der Tetanustoxoid-Impfung bei juvenilen SLE- und JIA-Patienten belegen, auch unter immunsuppressiver Therapie. Die meisten Studien belegen die Sicherheit und Immunogenität von Vakzinen gegen Diphtherie, Haemophilus influenzae Typ b [16], Hepatitis A und Hepatitis B [18, 19], von Polysaccharid-Pneumokokkenvakzine [20–22] sowie von Pneumokokken- und Meningokokkenkonjugatvakzinen. In einer retrospektiven Analyse wurde nach Polioimpfung bei vier Patienten mit SLE ein Aufflammen der Erkrankung beschrieben. Gut kontrollierte prospektive Studien waren nicht verfügbar. Für Impfungen gegen Cholera, japanische Enzephalitis, FSME und Typhus gab es keine Studiendaten.

Jährliche Influenzaimpfungen sollten bei allen pädiatrischen Rheumapatienten in Erwägung gezogen werden.

Generelle Empfehlungen beinhalten die jährliche Influenzaimpfung (inaktivierter Impfstoff) bei immunsupprimierten Patienten. Da „immunsupprimiert“ nicht weiter spezifiziert wird, stellt sich die Frage, ob pädiatrische rheumatologische Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Influenzainfektion oder deren Komplikationen aufweisen. Zwei große retrospektive Studien zeigten bei älteren Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko, an Influenza zu erkranken, und einen Nutzen der Impfung bezüglich der Krankenhauseinweisungen für Pneumonie/Influenza und Tod.

Die Influenzavakzine war sicher und ausreichend immunogen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen. Die Impfung reduzierte entsprechend das Auftreten von viralen respiratorischen und bakteriellen Infektionen. Auf der Grundlage des möglicherweise erhöhten Risikos einer (komplizierten) Influenzainfektion und basierend auf der Sicherheit und Immunogenität der nicht-lebenden Influenzavakzine, kann eine jährliche Influenzaimpfung in Betracht gezogen werden.

Falls die nationalen Impfrichtlinien keine Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b, Pneumokokken und Meningokokken vorse-

hen, werden diese Impfungen für alle pädiatrischen Patienten mit einer rheumatologischen Erkrankung empfohlen, die niedrige Komplementspiegel oder eine funktionelle Asplenie aufweisen. Diese Impfungen können für Patienten unter hoch dosierter Immunsuppression bzw. Biologikatherapie vor Therapiebeginn in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Komplementmangel oder funktioneller Asplenie, wie sie bei manchen SLE- oder JIA-Patienten auftreten, haben ein erhöhtes Risiko, Haemophilus influenzae Typ b, Meningokokken oder Pneumokokken zu akquirieren. Bei diesen Patienten wird eine Impfung empfohlen, sofern die pathogenspezifischen Antikörper unzureichend sind.

Anmerkung: Der deutsche Impfkalendar sieht bereits bei der Grundimmunisierung im Säuglingsalter eine Impfung gegen alle drei Pathogene vor, für Meningokokken außerdem eine Nachholimpfung für alle bisher nicht geimpften Kinder bis 18 Jahre und für Pneumokokken bei besonderer Gefährdung. Zur Haemophilus-influenzae-Typ-b-Impfung muss einschränkend gesagt werden, dass zurzeit in Deutschland kein Monoimpfstoff verfügbar ist, so dass diese Impfpflicht bei fehlender Grundimmunisierung

in der frühen Kindheit nicht so einfach umgesetzt werden kann.

Es wird empfohlen, sich bei der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) an den nationalen Impfrichtlinien zu orientieren. Aufgrund des höheren Risikos, das weibliche SLE-Patienten für eine HPV-Infektion tragen, sollte diesen Patienten eine Impfung in der Adoleszenz angeraten werden. Auf das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen sollte jedoch verstärkt geachtet werden.

Vorläufige Studienergebnisse zeigen keine schweren Nebenwirkungen nach HPV-Impfung bei 22 Patienten mit JIA und Rheumafaktor-negativen entzündlichen Gelenkerkrankungen [23]. SLE-Patienten haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, an einer persistierenden HPV-Infektion zu erkranken, was ein erhöhtes Risiko für intraepitheliale Läsionen und Zervixkarzinome nach sich zieht [24, 25]. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung eines Schutzes dieser Patientengruppe vor einer HPV-Infektion vor Aufnahme sexueller Aktivität. Nach Impfung mit dem 4-valenten Impfstoff [23] wurde über thromboembolische Ereignisse berichtet, und obwohl kein eindeutiger Kausalzusammenhang hergestellt werden konnte, sollte bei SLE-Patienten verstärkt auf sol-

Tab. 2. Immunogenität und Sicherheit von Impfungen bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)

Impfung	Studien (Abstracts)	Patienten (juvenil)/ gesunde Kontrollen	Evidenzgrad*	Immunogenität (Evidenzgrad*)	Sicherheit (Evidenzgrad*)
HAV/ HBV	9 (2)	432(49)/56	2B-3	Gute Immunogenität HAV bei 10 Patienten (3) und HBV bei 344 Patienten (2B), niedrigere Antworten für HBV bei 44 RA-Patienten (3) und bei 40 Spondylarthropathiepatienten unter Anti-TNF-Therapie (3)	HAV sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 10 Patienten (3); HBV sicher, ähnliche Krankheitsaktivität wie bei nichtgeimpften Patienten in 44 Fällen (2B), keine Verschlechterung der Krankheit bei 77 Patienten (3), keine schweren NW bei 293 Patienten (3)
Haemophilus influenzae Typ b	2 (0)	85 (0)/0	3	Gute Immunogenität bei 85 Patienten (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 85 Patienten (3)
HPV (humanes Papillomavirus)	1 (1)	22 (22)/0	4	Nicht verfügbar	Sicher; keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei 22 Patienten (4)
Influenza	41 (4)	2551 (131)/901	1B-3	Gute Immunogenität bei 1035 Patienten, (1B-3), Gute Immunogenität aber niedrigere mittlere AK-Konzentrationen oder niedrigere Antwort gegen 1 Stamm bei 408 Patienten (1B-3), niedrigere Antworten unter immunsuppressiver Medikation bei 760 Patienten (1B-3), niedrigere Antwort bei 206 Patienten (1B-2B)	Sicher, ähnliche Krankheitsaktivität wie nichtgeimpfte Patienten bei 429 Patienten (1B-2B), keine Krankheitsverschlechterung bei 871 Patienten (3), ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie gesunde Kontrollen bei 177 Patienten (2B)
Meningokokken	1(0)	234 (234)/0	3	Gute Immunogenität bei 234 Patienten (NeisVac-C) trotz niedrigerer AK-Titer unter immunsuppressiver Therapie (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 234 Patienten (NeisVac-C) (3)
MMR	7 (0)	321 (229)/22	2B-4	Gute Immunogenität bei 98 Patienten (3)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 222 Patienten (3). Fallberichte von Aufflammen von JIA und ITP (4)
Pneumokokken	23 (1)	1889(63)/142	1B-3	Gute Immunogenität von PPV bei 557 Patienten (2A) und PCV-7 bei 63 JIA-Patienten, inkl. 31 unter Anti-TNF- α -Therapie (2B). Niedrigere Immunantwort auf PPV bei 311 Patienten (2B), 20 Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie (2A) und auf PCV-7 bei 10 Patienten unter Anti-TNF- α (3)	PPV sicher; ähnliche Krankheitsaktivität wie bei ungeimpften Patienten bei 117 Patienten (1B), keine Verschlechterung der Krankheit bei 157 Patienten (3), ähnliche NW wie gesunde Kontrollen bei 131 Patienten (3), keine ernsten NW bei 40 Patienten (3), P7 sicher, keine Verschlechterung der Krankheit, keine schweren NW bei 63 JIA-Patienten

Fortsetzung Tab. 2.

Impfung	Studien (Abstracts)	Patienten (juvenil)/ gesunde Kontrollen	Evidenzgrad*	Immunogenität (Evidenzgrad*)	Sicherheit (Evidenzgrad*)
Polio	1 (0)	115 (0)/0	3	Nicht verfügbar	4 Fälle von aufflammender Krankheitsaktivität nach IPV/OPV-Impfung bei 73 SLE-Patienten gegenüber keinem Aufflammen bei 37 SLE-Kontrollen (3)
TDaP/TD/TT	10 (1)	501 (138)/156	2B-3	Gute Immunogenität für TT bei 316 Patienten, ebenso 6 Monate nach Rituximab und unter Anti-TNF- α -Therapie (2B), gute Immunogenität TD bei 34 Patienten (3), gute Immunogenität TT, aber niedrigere mittlere AK-Spiegel bei 92 Patienten (3) und bei 41 Patienten unter Anti-CD11-Therapie (2B). Schlechtes Ansprechen auf TT bei 29 SLE-Patienten (3)	TT sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 113 Patienten, keine ernsten NW bei 103 Patienten (3)
Reiseimpfungen	1 (0)	1 (0)/0	4	Nicht verfügbar	Bericht über eine transverse Myelitis 3 Monate nach Rabiesimpfung (4)
VZV	3 (1)	86 (30)/47	2B-4	Gute Immunogenität auf Zosterimpfstoff bei 55 Patienten (3), Immunantworten innerhalb der Grenzen der Kontrollen bei 25 Patienten mit einer Tendenz zu geringerer Antwort (2B). 5 von 6 Patienten mit IBD zeigten eine positive Immunität (4)	Sicher; keine Krankheitsverschlechterung bei 86 Patienten (3-4), keine ernsten Nebenwirkungen bei 31 Patienten (3-4), ähnliche NW wie bei gesunden Kontrollpersonen bei 55 Patienten (3), VZV-ähnlicher Ausschlag bei 20% der Patienten (4)
Gelbfieber	2 (0)	91 (0)/15	2B-3	Trend zu niedrigerer AK-Konzentration; 1 Nonresponder bei 17 Patienten, die unter Anti-TNF- α - oder MTX-Therapie standen (2B)	Sicher; ähnliche NW wie gesunde Kontrollen bei 91 Patienten (3)

* Evidenz- und Empfehlungsgrade siehe Tab. 3a und 3b; AK: Antikörper; NW: Nebenwirkungen

che Symptome geachtet werden (wobei beim SLE und bei allen verwandten Kollagenosen der Antiphospholipid-Antikörperstatus unbedingt bekannt sein sollte).

Anmerkung: In Deutschland wird die Impfung für alle 12- bis 17-jährigen Jugendlichen empfohlen, es stehen zurzeit zwei verschiedene Impfstoffe zur Verfügung.

Eine Zusammenfassung zur Immunogenität und Sicherheit von Impfungen bei pädiatrischen Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen zeigt **Tabelle 2**.

Zusammenfassung

Eine sichere und effektive Impfung ist äußerst wichtig für alle pädiatrisch-rheumatologischen Patienten, zieht man deren erhöhte Infektionsgefährdung in Betracht. Deshalb hat das Expertenkomitee der EULAR Empfehlungen formuliert, die aufgrund fehlender Daten für viele Impfstoffe, Erkrankungen und immunsuppressive Medikamente „nur“ Empfehlungsgrade der Stärke C oder D aufweisen.

Im Allgemeinen ist die Immunogenität der Impfstoffe im pädiatrischen Patientenkollektiv gut. Es gibt einige Ausnahmen, die von der Art und Dosis der verwendeten immunsuppressiven Therapie und der Art der Vakzine abhängen.

Methotrexat reduziert die Antwort auf T-Zell-unabhängige Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe, die T-Zell-abhängige Antwort auf konjugierte oder abgeschwächte lebende Impfstoffe hingegen ist gut. Unter hoch dosierter Glucocorticoid-Medikation oder Azathioprin ist die Impfantwort auf verschiedene Vakzine (Influenza/VZV) reduziert. Anti-TNF- α -Wirkstoffe verringern die Immunogenität auf Vakzine nach den meisten kontrollierten Studien nicht. Rituximab

Tab. 3a. Evidenzgrade für Therapie- und Präventionsstudien [42]

Evidenzgrad	Validitätskriterien
1a	Wenigstens ein systematischer Review (SR, Metaanalyse) auf der Basis übereinstimmender methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs)
1b	Wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT mit engem Konfidenzintervall
2a	Wenigstens ein SR zu übereinstimmenden Kohortenstudien
2b	Wenigstens eine Kohortenstudie oder eine RCT niedriger Qualität (z. B. mit weniger als 80% nachbeobachteter Patienten)
2c	Langzeitbeobachtungen, Feldstudien
3a	SR mit übereinstimmenden Fall-Kontroll-Studien
3B	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fallbeschreibungen; Fall-Kontroll- und Kohortenstudien minderer Qualität
5	Übereinstimmende Expertenmeinungen, Plausibilität aus pathophysiologischen Erwägungen

Tab. 3b. Empfehlungsgrade, basierend auf den Evidenzstufen der Tab. 3a [42]

Empfehlungsgrade	
A	Übereinstimmende Studien der Stufe 1
B	Übereinstimmende Studien der Stufe 2 oder 3 oder Extrapolation von Studien der Stufe 1
C	Studien der Stufe 4 oder Extrapolation von Studien der Stufe 2 oder 3
D	Evidenz der Stufe 5 oder uneindeutige oder widersprüchliche Studien jeglicher Stufe

andererseits reduziert die Antwort sowohl auf T-Zell-unabhängige wie -abhängige Impfstoffe. Die Vervollständigung des Impfstatus vor Einleitung der Therapie mit Immunsuppressiva oder eine Bestimmung der Antikörper sollte bei diesen Patienten bedacht werden. Weiterhin ungeklärt ist der Effekt der Immunsuppression bzw. der Grundkrankheit auf die Antikörperpersistenz nach Impfung. Auch sollte der Effekt der Impfung auf die tatsächlichen Infektionsraten untersucht werden.

Bezüglich der Sicherheit von Impfungen wurde sowohl die Krankheitsaktivität als auch die Nebenwirkungsrate untersucht. Wichtig zu bedenken ist, dass die meisten Studien nicht primär auf die Untersuchung des Sicherheitsaspektes ausgelegt waren. Unter diesem Gesichtspunkt werden weitere Studien benötigt.

Trotzdem scheinen Totimpfstoffe auch unter Glucocorticoiden (2,5–40 mg/Tag), Methotrexat (7–25 mg/Woche), anderen DMARDs wie Azathioprin oder Biologika sicher zu sein. Eine begrenzte Studienzahl deutet darauf hin, dass Auffrischimpfungen mit abgeschwächter Lebendvakzine in der Patientengruppe mit niedrig dosierten Glucocorticoiden, normalen Methotrexat-Dosen und unter Anti-TNF- α -Therapie sicher sind. Obwohl es vernünftig ist, bei Patienten unter hoch dosierter immunsuppressiver und Biologika-Therapie auf abgeschwächte Lebendvakzinen zu verzichten, sind diese Vakzine – insbesondere Auffrisch(Booster)impfungen nicht per se kontraindiziert. Erstimpfungen werden regulär in einem Alter verabreicht, das noch vor dem Auftreten von rheumatischen Erkrankungen liegt, so dass Boosterimpfungen, wenn sie benötigt werden, gegebenenfalls in Betracht gezogen werden können.

Schlussendlich müssen diese Empfehlungen aber weiter regelmäßig überarbeitet werden, um auch neueste Studiendaten miteinzuschließen. Anzumerken ist ebenfalls, dass nicht alle Empfehlungen für Deutschland zutreffen. Manche Impfungen werden hier nicht empfohlen (z. B. BCG, so dass diese Empfehlung hier nicht diskutiert werden soll) oder es steht kein Impfstoff zur Verfügung (z. B. Monoimpfstoff *Haemophilus influenzae* Typ b, BCG). Manche Impfstoffe (z. B. konjugierte Pneumokokkenimpfstoffe) haben zudem eine Altersbeschränkung in der Zulassung, so dass eine reguläre Verabreichung oft nicht möglich ist.

Von besonderer Bedeutung ist, dass bei einem zeitgerechten Abschließen der Grundimmunisierung, wie sie von der STIKO in Deutschland empfohlen ist, bereits im Alter von 15 Monaten ein vollständiger Schutz gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, *Haemophilus influenzae* Typ b, Polio, Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken Gruppe C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen aufgebaut sein sollte. Auch Impfstoffe gegen Hepatitis A und FSME sind ab dem vollendeten 1. Lebensjahr zugelassen. Das bedeutet, dass ein guter Impfschutz bereits in einem Alter vorliegen kann, zu dem noch keine rheumatischen Erkrankungen auftreten. Auch unter diesem Aspekt ist ein konsequentes Einhalten der angestrebten Impfzeitpunkte im Kindes- und Jugendalter nachhaltig anzustreben.

Ein weiteres Problem der Interpretation der vorgestellten Empfehlungen liegt sicher darin, dass zu bestimmten, vor allem auch in Deutschland verwendeten Impfstoffkombinationen, aber auch neueren Impfstoffen (wie z. B. den

10/13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffen oder den konjugierten Vierfach-Impfstoffen gegen Meningokokken) keine Studien vorliegen und somit auch die Empfehlungen nicht dezidiert auf diese Impfstoffe eingehen können.

Impfungen bei Erwachsenen mit rheumatischen Erkrankungen

Jeder Patient sollte bei der Erstvorstellung nach seinem Impfstatus befragt werden und dieser sollte anhand des Impfpasses überprüft werden.

Die EULAR empfiehlt, im Rahmen der internistisch-rheumatologischen Anamnese auch stets das Thema der Impfungen aufzugreifen. Neben einer Statuserhebung, die dann gegebenenfalls in Nachholimpfungen laut den nationalen Impfvorschlägen münden sollten, ist die Verträglichkeit bisheriger Impfungen, insbesondere im Hinblick auf eine eventuelle aufgetretene Verschlechterung der Grundkrankheit zu erfragen, da sich hieraus entsprechende (relative) Kontraindikationen ergeben können.

Impfungen sollten idealerweise während stabiler Krankheitsphasen durchgeführt werden.

Es gibt keine Studiendaten, die Effizienz und Nebenwirkungen bei Patienten mit stabiler versus aktiver Erkrankung untersuchen. Darüberhinaus wurden die meisten Studien bei Patienten mit stabiler Erkrankung durchgeführt. Studien, die auch Patienten mit aktiver Erkrankung einschlossen, zeigten aber nicht häufiger Nebenwirkungen, ein Aufflammen der Grundkrankheit oder eine verminderte Effizienz verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Die Fallzahlen dieser Studien waren aber zu klein, um daraus den Schluss zu ziehen, dass Impfungen während aktiver Krankheitsphasen sicher und effektiv sind. Deshalb werden auf Grundlage theoretischer Überlegungen, die ein Aufflackern der Grunderkrankung nach Impfung bei instabilen Patienten als theoretisches Risiko zeigen, Impfungen im stabilen Intervall empfohlen.

Impfungen mit Totimpfstoffen können auch unter DMARD- oder Anti-TNF- α -Therapie verabreicht werden, sollten aber idealerweise vor Einleitung einer Therapie zur B-Zell-Depletion gegeben werden. Die Effektivität von Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Hepatitis B, Tetanus und *Haemophilus influenzae* Typ b bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (ARE) unter DMARD- oder Glucocorticoid- und/oder Anti-TNF- α -Therapie wurde untersucht und in den meisten Studien konnte ein gutes [26–28] bis leicht reduziertes [11, 29] Ansprechen nachgewiesen werden. Eine Ausnahme stellt jedoch Rituximab dar, nach dessen Verabreichung für bis zu 28 Wochen keine adäquate Immunantwort nach einer Influenza- bzw. Pneumokokkenimpfung zu erreichen ist [8, 30, 31]. In einer Studie konnte eine ausreichende Antikörperantwort auf eine Tetanusimpfung 24 Wochen nach Rituximab-Gabe nachgewiesen werden, so dass gegebenenfalls auch eine Impfung sechs Monate nach der ersten Rituximab-Gabe und mindestens vier Wochen vor dem nächsten Zyklus erfolgen könnte [8].

Bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen (ARE) sollte eine (inaktivierte) Grippeimpfung erwogen werden.

Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Influenza mit einer erhöhten Todesrate durch pulmonale Infektionen [33]. Durch Impfung kann die Zahl der Krankenhausaufenthalte und die Mortalität reduziert werden. Eine Effektivität der Impfung ist für viele rheumatologische Krankheitsbilder auch unter verschiedensten Therapieregimen nachgewiesen, mit der Ausnahme von Rituximab (siehe oben). Auch die Nebenwirkungen scheinen mit denen gesunder Kontrollpersonen vergleichbar zu sein (dies scheint auch für die pandemische Schweinegrippenimpfung zu gelten) [34]. Eine neuere Studie bei einem Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis, Vaskulitis, Spondylarthropathien und Kollagenosen (CTD) zeigte einen Titeranstieg auf eine einmalige Impfung mit A/H1N1 bei nahezu allen Patienten, signifikant bessere Titer und damit Schutzraten aber bei den Patienten mit Spondylarthropathien und Kollagenosen und bei jüngeren Patienten. Einen negativen Einfluss auf die Seroprotektion zeigte eine Therapie mit Methotrexat, Rituximab und Abatacept, nicht jedoch andere DMARDs, Glucocorticoide oder TNF- α -Blocker. Ein geringer Prozentsatz zeigte ein Aufflammen der Grunderkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung ohne langfristige Nebenwirkungen [41].

Bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen sollte eine 23-valente Polysaccharid-Pneumokokkenimpfung erwogen werden.

Wie bereits erwähnt, haben Patienten mit rheumatischen Erkrankungen verglichen mit der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an pulmonalen Infektionen zu sterben, wobei hier Pneumokokken eine Hauptrolle spielen. Die Pneumokokkenimpfung induziert bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Psoriasisarthritis, ankylosierender Spondylitis und systemischer Sklerose (SSc) auch unter immunsuppressiver Therapie ausreichende bis leicht reduzierte Antikörperspiegel. Methotrexat, auch in Kombination mit TNF- α -Hemmern und besonders Rituximab, reduziert die Antikörperbildung nach Pneumokokkenimpfung. Es ist noch unbekannt, ob und wann eine Auffrischungsimpfung durchgeführt werden soll und ob die neuen konjugierten Pneumokokkenvakzinen eventuell in Kombination mit den 23-PPV eine bessere und länger andauernde Immunität hervorrufen. Diese Impfung scheint auch bei dem rheumatologischen Patientenkollektiv sicher zu sein, wenngleich auch in diesen Studien die Effektivität und nicht die Sicherheit im Fokus der Untersuchungen stand.

Anmerkung: Die in Deutschland verfügbaren konjugierten Pneumokokkenimpfstoffe sind zurzeit nur für Patienten bis fünf Jahren zugelassen, ein neuer 13-valenter Impfstoff seit Kurzem zusätzlich für Personen ab 50 Jahren.

Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen sollten im gleichen Maße wie die Allgemeinbevölkerung gegen Tetanus geschützt und geimpft werden. Für den Fall, dass eine große und/oder kontaminierte Wunde behandelt werden muss, sollte bei Patienten, die in den davorliegenden 24 Wochen mit Rituximab behandelt wurden, zusätzlich Tetanusimmunglobulin verabreicht werden.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematoses konnte gezeigt werden, dass die Tetanusimpfung vergleichbare Effektivität hat. Diese betrifft auch Patienten unter Immunsuppressivtherapie, die länger als 24 Wochen vorher mit Rituximab behandelt wurden [32]. Da jedoch über den Zeitraum dazwischen keine Daten vorliegen [8], wird empfohlen, Patienten, die ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines Tetanus haben (z. B. durch große/kontaminierte Wunden) und weniger als 24 Wochen vorher mit Rituximab behandelt wurden, durch die Gabe eines Tetanusimmunglobulins zu schützen.

Eine Impfung mit Herpes-zoster-Vakzine kann bei Patienten mit autoimmun-rheumatischen Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

Verglichen mit der Normalbevölkerung haben Patienten mit rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) und Polymyositis/Dermatomyositis ein erhöhtes Risiko, an einem Herpes zoster zu erkranken [35]. Die rheumatoide Arthritis selbst ist ein Risikofaktor und die immunsuppressive Therapie erhöht das Risiko zusätzlich. Dies wurde gezeigt für die Therapie mit Glucocorticoiden, TNF- α -Hemmern, DMARDs, vor allem Cyclophosphamid, Azathioprin und Leflunomid, nicht jedoch Methotrexat sowie bei Patienten mit SLE unter Rituximab, wobei die Lupusaktivität selbst kein Risikofaktor ist.

Die Herpes-zoster-Vakzine kann Herpes zoster und die postherpetische Neuralgie bei Patienten über 60 Jahre vermindern [36], Studien im rheumatischen Patientenkollektiv liegen nicht vor. Aufgrund der großen Krankheitslast im rheumatologischen Patientenkollektiv kann, bei weniger schwer immunsupprimierten Patienten, eine Herpes-zoster-Impfung erwogen werden. Es muss aber festgehalten werden, dass diese Empfehlung rein konsensusbasiert ist (auf der Grundlage der ACIP-Kriterien für immunsupprimierte Patienten; ACIP: Advisory committee on immunization practices) und weiterer Studien bedürfen.

Vorsichtshalber soll die Vakzine nur an bereits seropositive Patienten verabreicht werden, um keine primäre Varizelleninfektion zu induzieren.

Anmerkung: Ein solcher Impfstoff ist in Deutschland zurzeit nicht verfügbar.

Impfstoffe mit Lebendviren sollten, wenn immer möglich, bei immunsupprimierten Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vermieden werden.

Lebendvirusimpfstoffe können bei immunsupprimierten Patienten zu (schweren) Infektionen führen, wobei nicht bekannt ist, ab welchem Ausmaß einer Immunsuppression ein solches Risiko besteht, so dass dieses Risiko gegen das Risiko einer schwer verlaufenden Wildvirusinfektion abzuwägen ist. Bei Patienten nach Knochenmarktransplantation (KMT) und HIV-Patienten wurden unter bestimmten Voraussetzungen (> 2 Jahre nach KMT bzw. $CD4 > 15\%$ oder $CD4\text{-Zahl} > 200/\text{mm}^3$) Impfungen gegen MMR bzw. Varizellen ohne darauffolgende Infektion durchgeführt. Zurzeit werden weitere Studien mit einem Herpes-zoster-Impfstoff bei älteren Patienten unter niedrig dosierter Corticosteroid-Therapie bzw. HIV-infizierten Patienten durchgeführt. Auch

für diesen Impfstoff gibt es auf der Grundlage von Expertenmeinungen schon eine Impfmöglichkeit unter bestimmten Voraussetzungen – da dieser Impfstoff in Deutschland aber bisher nicht verfügbar ist, wird auf dieses Thema an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Grundsätzlich kommt auch das Expertenkomitee zu der Meinung, dass Lebendvirusimpfstoffe bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vermieden werden sollten, für Impfungen mit MMR-, Varizella- oder Zoster-Impfstoff bei Patienten unter niedrig dosierter Immunsuppression aber in einer Fall-zu-Fall-Entscheidung eine Ausnahme gemacht werden könnte und gegebenenfalls auch für eine geplante Impfung die Immunsuppression ausgesetzt werden könnte (hierfür existieren keinerlei Studien).

Die Impfung gegen humane Papillomaviren sollte bei ausgewählten Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Eine HPV-Infektion ist bei Patienten mit SLE häufiger, einschließlich der Infektion mit Hochrisiko-Stämmen [24, 25]. Dies ist verbunden mit einem gleichzeitig geringeren Anteil an Patienten, die das Virus spontan eliminieren konnten, was mit einem höheren Risiko an Zervixkarzinomen verbunden ist. Daher sollte der in vielen Ländern gültigen Impfempfehlung gefolgt werden, die HPV-Impfung bei Patienten mit SLE bis zu einem Alter von 25 Jahren in Betracht zu ziehen. Die Effektivität bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen wurde hierbei nicht untersucht. Der Vierfachimpfstoff gegen HPV ist mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert, wobei festzuhalten ist, dass 90% der Patientinnen, die eine objektivierte venöse Thromboembolie hatten, gleichzeitig einen bekannten Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse aufwiesen (darunter zwei Patientinnen mit Antiphospholipidantikörpersyndrom).

Patienten mit Hypo- oder Asplenie und autoimmunen rheumatischen Erkrankungen sollten gegen Influenza, Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ b und Meningokokken C geimpft werden.

Hypo-/asplenische Patienten haben das Risiko, an einer OPSI (Overwhelming post-splenectomy infection) zu erkranken. Diese Erkrankung, die durch bekapselte Bakterien (z.B. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza Typ b, Neisseria meningitidis) hervorgerufen wird und eine Letalität von 70% aufweist, kann als Zweitinfektion nach einer Influenza-Infektion auftreten [37]. Auch wenn durch keine Studie die Effektivität von Impfungen gegen OPSI bei asplenischen und hyposplenischen Patienten nachgewiesen wurde, ist allgemeiner Konsens, dass diese Patienten gegen oben genannte Erreger geimpft werden sollten. Sollten diese Patienten Reisen in ein Gebiet planen, in dem außerdem auch noch andere Stämme von Meningokokken endemisch sind (A, Y, W135), so sollte auch gegen diese Stämme geimpft werden.

Anmerkung: Diese Empfehlung lässt sich in Deutschland nur bedingt umsetzen, da es beispielsweise keinen Monoimpfstoff gegen Haemophilus influenzae Typ b gibt. Bezüglich der Vierfachimpfung gegen Neisseria meningitidis ist festzuhalten, dass neben dem bekannten Polysaccharidimpfstoff seit Kurzem auch konjugierte Vierfachimpfstoffe

auf dem Markt sind. Zu diesen neuen Impfstoffen gibt es noch keine Studien zur Anwendung bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Grunderkrankungen, so dass hier noch weiterer Studienbedarf besteht.

Eine Hepatitis-A- und/oder -B-Impfung wird nur bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Inzidenz von Hepatitis-A oder -B-Infektionen bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen vor. Die Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion bei Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen ist unter immunsuppressiver Behandlung bzw. kurz nach Abschluss der immunsuppressiven Behandlung (inklusive TNF- α -Blockern) beschrieben. Jedoch gibt es hierzu keine vergleichenden Studien, so dass es, im Gegensatz zu vergleichbaren Situationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen und konsekutiver Immunsuppression [38, 39] bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen mit primär überaktiv-dysfunktionellem Immunsystem unmöglich ist, zu unterscheiden, ob die immunsuppressive Behandlung, die Krankheitsaktivität der Grunderkrankung oder der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis-B-Erkrankung zum Aufflammen der Infektion geführt hat. Die Hepatitis-B-Impfung ist bei den meisten Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung effektiv [19]. Eine Impfung wird nur empfohlen, wenn das Ansteckungsrisiko erhöht ist (z.B. berufliche Exposition, bei Haushaltskontakten, bei Reisen oder Wohnort in Gegenden mit Endemie) oder bei Exposition, wenn keine schützenden Antikörper nachweisbar sind. Empfehlenswert ist deshalb die Bestimmung und Bewertung des Hepatitis-Status vor geplanter Immunsuppression.

Für reisemedizinische Impfungen gilt, dass auch Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen nach den allgemeingültigen reisemedizinischen Empfehlungen geimpft werden sollten, allerdings sollten Lebendimpfstoffe, wenn immer möglich, bei immunsupprimierten Patienten vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko haben, impfpräventable reisemedizinisch relevante Infektionen zu akquirieren. Das erhöhte Erkrankungsrisiko an Tuberkulose in dieser Patientengruppe ist bekannt, stellt jedoch hauptsächlich eine Reaktivierung einer latenten Infektion dar, gleichzeitig zeigt eine BCG-Impfung im Erwachsenenalter keinen sicheren Vorteil. Die Influenza ist ganzjährig in vielen tropischen und subtropischen Klimazonen endemisch und somit eine der wichtigsten „Reisekrankheiten“. Über die Inzidenz der Influenza im Patientenkollektiv ist nichts bekannt. Auch gibt es keine Zahlen zur Inzidenz von Cholera, Diphtherie, Hepatitis A, Meningokokkeninfektionen, Polio, Tollwut, Tetanus, FSME, Typhus und Gelbfieber. Studien zur Effektivität der Influenza- und Tetanusimpfung im rheumatologischen Patientenkollektiv (RA, SLE, SSc, AAV – Influenza bzw. RA, SLE – Tetanus) zeigten mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbare Impfantworten. Um Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen vor reisebedingten Infektionen zu schützen, sollten auch sie die Reiseimpfungen erhalten, die für die

allgemeine Bevölkerung empfohlen sind. Ausnahmen sind Impfungen mit BCG, oralem Kinderlähmungsimpfstoff (OPV), oraler Typhusvakzine und Gelbfieberimpfstoff, die alle lebende attenuierte Mikroorganismen enthalten, welche bei immunsupprimierten Patienten mit einer autoimmunen rheumatischen Erkrankung zu einer lebensgefährlichen Infektion führen könnten.

Anmerkung: BCG-Impfung sowie die orale Polioimpfung werden in Deutschland aufgrund eines unzureichenden Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht mehr empfohlen und sind auch nicht verfügbar.

Deshalb soll auch nur der Vollständigkeit halber die letzte Empfehlung der EULAR-Kommission erwähnt werden.

Die BCG-Impfung wird bei Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen nicht empfohlen.

Die erhöhte Inzidenz von Tuberkulose bei Patienten mit rheumatologischen Grundkrankheiten, insbesondere unter immunsuppressiver Therapie, ist großteils durch Reaktivierung einer latenten Infektion bedingt und könnte damit sowieso nicht durch eine Impfung verhindert werden. Auch hat die BCG-Impfung bei Erwachsenen ihre Wirksamkeit bisher nicht zeigen könnten. Mehr noch, die BCG-Impfung enthält lebende attenuierte Mykobakterien, welche bei immunsupprimierten Patienten eine BCGitis induzieren können.

Zusammenfassung

Die Literaturrecherche, die der Expertenempfehlung zugrunde liegt, war auf drei verschiedene Foci ausgerichtet: Erstens die Inzidenz impfpräventabler Erkrankungen, zweitens die Effektivität der Impfungen und drittens die Nebenwirkungen der Impfungen. Für die meisten Studien gilt, dass der erste und dritte Punkt unterrepräsentiert ist, schon durch die Anlage der Studien, während es zur Effektivität die meisten evaluierten Daten gibt. Es gibt keine kontrollierte randomisierte Studie, die den Effekt einer Vakzine unter den Kriterien des klinischen Endpunkts der Erkrankung bzw. deren Verhinderung betrachtet. So muss man unter diesen Aspekten die Resultate des Expertenkomitees betrachten.

Da die Morbidität und Mortalität an den meisten impfpräventablen Erkrankungen mit dem Grad der Immunsuppression steigt, ist ein stärkeres Beachten von Impfungen gerade in diesem Patientenkollektiv von großer Bedeutung. Da die Wirksamkeit von Impfungen unter immunsuppressiver Behandlung beeinträchtigt sein kann, sollte das Angebot zur Impfung vor Einleitung einer immunsuppressiven Behandlung, und hier insbesondere vor Therapie mit Rituximab, ernst genommen werden. Wie schwierig aber schon die Erhebung verlässlicher Impfdaten und dann gegebenenfalls die Umsetzung dezidiertter Impfempfehlungen ist, zeigt, dass hier noch viel Aufklärungs- und Überzeugungsarbeit zu leisten ist [40].

Zur Sicherheit der Impfungen bei Patienten mit autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen muss festgehalten werden: Die meisten Studien sind auf Effektivität als Zielpunkt ausgelegt, weniger auf den Sicherheitsaspekt bezüglich des Aufflammens der Grundkrankheit. Dies bleibt also

ein wichtiger Gesichtspunkt für zukünftige Studien. Auch wenn es immer wieder Fallberichte über ein Aufflammen der Grundkrankheit nach Impfungen oder ein Erstauftreten von autoimmunen Erkrankungen gibt, bleiben diese Nebenwirkungen seltene Ereignisse und eine kausale Beziehung konnte nicht hergestellt werden. Im Gegenteil zeigen mehrere randomisierte Studien keinen Unterschied der Krankheitsaktivität nach Impfung, allerdings waren diese Studien eben primär mit dem Endziel der Überprüfung der Effektivität und nicht der Sicherheit angelegt.

Andere infektionspräventive Maßnahmen wie hygienische oder prophylaktisch antibiotische Maßnahmen werden ebenfalls nicht in diese Empfehlungen miteinbezogen. Hiermit sollte sich eine weitere Gruppe befassen, um die infektionsbedingte Morbidität und Mortalität der Patientengruppe weiter zu reduzieren.

Auch hier gilt, dass diese Empfehlungen regelmäßig überarbeitet werden müssen, um neue Studien, aber auch neue Impfstoffe und neue immunsuppressive Medikamente in die Empfehlungen miteinzubeziehen.

Zusammengefasst kann aber für alle Erkrankungen des immunologisch-rheumatologischen Formenkreises festgehalten werden: Vaccinate your immunocompromised patients!

Interessenkonflikte

Prof. Ulf Müller-Ladner hat für die Hersteller der im Text genannten Medikamente Vortrags- und Beratungstätigkeiten durchgeführt. Dr. Claudia Müller-Ladner gibt keine Interessenkonflikte an.

Vaccinations in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases – EULAR recommendations for pediatric and adult patients

Since patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases are prone to infectious complications – on one hand due to the rheumatic disease itself, on the other hand due to the immunosuppressive therapy – vaccination is an essential tool to prevent these infectious complications. Although there exist several recommendations for the vaccination of immunocompromised patients, many questions still remain for the distinct clinical situations of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. In addition, there are several questions concerning the safety and efficacy of various vaccinations, especially with regard to live-attenuated vaccines. Therefore, EULAR (European League Against Rheumatism) assembled two expert panels to clarify as much of these clinical problems as possible. After extensive literature review and evidence grading, the expert panels published recommendations for the vaccination of adult and pediatric patients, which are outlined in this review article.

Key words: Rheumatic diseases, autoimmune inflammatory diseases, vaccination, evidence based medicine, immunocompromised patients

Literatur

1. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414–22.
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704–12.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287–93.
4. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardized operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172–6.
5. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, et al. The effect of anti-TNF-treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2010;28:5109–13.

6. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res* 2010;62:1034–9.
7. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol* 2006;13:373–5.
8. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64–74.
9. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75–81.
10. Rehnberg M, Brissler M, Amu S, et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R111.
11. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106–11.
12. Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257–9.
13. Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1–35.
14. BSR Clinical Affairs Committee. Vaccinations in the immunocompromised person: Guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. London: British Society for Rheumatology, 2002.
15. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993;42:1–18.
16. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunizations. *Arthritis Rheum* 1998;41:1828–34.
17. Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;63:1128–30.
18. Salinas FG, De Rycke L, Cantaert T, et al. TNF blockade impairs T-cell dependent antibody responses (abstract). *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):238.
19. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623–5.
20. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, et al. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:141–6.
21. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:283–8.
22. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:1549–50.
23. Singer NG, Wallethe M, Tomanova-Soltys I, et al. Interim safety data of Gardasil in a trial in females with JIA and seronegative arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):226.
24. Nath R, Mant C, Luxton J, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:619–25.
25. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619–25.
26. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217–23.
27. Fomin I, Caspin D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF-blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191–4.
28. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356–61.
29. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007;46:607–11.
30. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2007;46:607–11.
31. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937–41.
32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64–74.
33. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–43.
34. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27:6959–65.
35. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737–44.
36. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
37. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:276.e1–7.
38. Borde JP, Kern WV, Becker J, et al. Hepatitis-B-Reaktivierung unter Chemotherapie und Screening-Adhärenz: ein unterschätztes Problem? *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1458–62.
39. Von Wagner M, Zeuzem S. Prophylaxe und Therapie der Reaktivierung einer Hepatitis B bei Immunsuppression. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:255–8.
40. Fendler C, Saracbası E, Dybowski F, et al. Practical problems by implementation of vaccination recommendations. *Z Rheumatol* 2012;71:147–50,153–5.
41. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012;51:695–700.
42. Müller-Ladner, U. Evidenzbasierte Therapie in der Rheumatologie. 3. Aufl. Bremen: Uni-Med Verlag, 2012.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Aktuelle Diagnostik und Therapie

Martin Goetz, Mainz/Tübingen, und Arthur Hoffman, Mainz

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zeigen eine steigende Inzidenz und Prävalenz. Die Primärdiagnostik sichert die Diagnose und etabliert Befallsmuster und Aktivitätsgrad. Hierzu stehen nach Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung Laboruntersuchungen, schnittbildgebende Verfahren und mit zentralem Stellenwert die Endoskopie zur Verfügung. Die Endoskopie dient auch der Bestätigung einer mukosalen Heilung und der Überwachung bezüglich kolitisassoziierter Neoplasien. Die medikamentösen Therapieoptionen wurden in den letzten Jahren durch die Biologicals (Infliximab, Adalimumab) wesentlich ergänzt. Neue Formulierungen etablierter Therapieverfahren (z. B. Mesalazin-Präparate) haben zu einer Vereinfachung der Therapie und Verbesserung der Therapieadhärenz geführt. Damit verbunden sind – wohl auch in Zusammenschau mit der steigenden Inzidenz – eine weitere Steigerung der Therapiekosten, aber auch eine Verschiebung der Betreuung vom stationären in den ambulanten Bereich, eine Verminderung von Operationsraten und eine verbesserte Patientenversorgung.

Arzneimitteltherapie 2012;30:265–72.

Von einer unspezifischen Darmerkrankung ist fast jeder Mensch im Laufe seines Lebens irgendwann einmal betroffen. Meist ausgelöst durch bakterielle oder virale Infektionen oder Essensunverträglichkeiten treten abdominelle Symptome auf, die typischerweise nach ein bis zwei Wochen vorüber sind und keine Folgeerscheinungen hinterlassen. Anders ist es bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Man versteht darunter die beiden Entitäten Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), deren Ätiologie multifaktoriell ist und für die genetische

Prädisposition, immunologische Fehlregulation sowie multiple Umwelteinflüsse eine wesentliche Rolle spielen [1–5]. Sowohl bei der Colitis ulcerosa als auch beim Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch rezidivierende und in Schüben verlaufende entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Während sich die Colitis ulcerosa vom Rektum aus kontinuierlich entlang der oberflächlichen Schleimhautschichten des Kolons ausbreitet, kann der Morbus Crohn diskontinuierlich und segmental auftreten und auch tiefere Wandschichten des gesamten Verdauungstrakts betreffen (Tab. 1).

Man beobachtet einen kontinuierlichen Anstieg von Neuerkrankungen, und so sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu einem der häufigsten Probleme der Gastroenterologie in der westlichen Welt geworden. Die Inzidenz für CED liegt in Mitteleuropa bereits zwischen 5,2 und 8,6 pro 100 000 Einwohner und steigt mittlerweile auch in Ländern mit einer traditionell niedrigen Prävalenz, zum Beispiel dem asiatischen Raum [12, 13]. In Europa leiden zurzeit rund 2,2 Millionen Menschen an einer Form der CED und allein in Deutschland sind derzeit ungefähr 320 000 Menschen betroffen [14].

Tab. 1. Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der klinischen Präsentation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Symptome	C. ulcerosa	M. Crohn
Diarrhö	++	+
Perianaler Blutabgang	++	+
Abdominelle Schmerzen	+	++
Ausbreitung	Kontinuierlich	Segmental
Befall	Rektum – Kolon	Gesamter GI-Trakt
Distale Ausprägung	Stets Rektumbefall	Häufig Befall des Analkanals
Ileumbefall	–/+	++
Histologie	Kryptenabszesse ++	Granulome +
Befallene Wandschichten	(Sub-)Mukositis	Transmuraler Befall
Fisteln	–/+	++
Stenosen	–/+	++

–/+ selten, + gelegentlich, ++ häufig

Univ.-Prof. Dr. Martin Goetz, Innere Medizin 1, Universitätsklinikum Tübingen, 72076 Tübingen, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: martin.goetz@med.uni-tuebingen.de

Priv.-Doz. Dr. Arthur Hoffman, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Als ursächlich für diese Entwicklung werden Umweltfaktoren wie Hygienestandard und die wachsende Industrialisierung beschrieben [1]. Da der Erkrankungsgipfel vorrangig bei jungen Patienten in der 2. bis 3. Dekade liegt und die Erkrankungen eher selten nach dem 60. Lebensjahr auftreten, stellen neben ökonomischen Aspekten auch psychosoziale Faktoren eine wesentliche Problematik von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dar. Der chronische Verlauf einhergehend mit tabuisierten Beschwerden ist für die betroffenen Personen häufig eine nicht sichtbare Belastung, die von vielen sozialen Ängsten begleitet wird [15, 16].

Diagnose

Klinik

Das Leitsymptom der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist die Diarrhö begleitet von Blutbeimengungen (Hämatoschezie). Häufig beklagen die Patienten auch abdominale Schmerzen und Gewichtsverlust sowie Fieber, Müdigkeit und ein allgemeines Krankheitsgefühl (Tab. 1). Außer in den seltenen Fällen einer Backwash-Ileitis beschränkt sich der Schleimhautbefall bei der Colitis ulcerosa auf das Kolon [16]. Bei Erstdiagnose ist das entzündliche Geschehen bei 25 bis 55% der Patienten auf das Rektum begrenzt. In 50 bis 70% der Fälle ist die Erkrankung schon bis zur linken Kolonflexur fortgeschritten. Bei M.-Crohn-Patienten ist die intestinale Entzündung bei etwa 40% auf eine Ileitis terminalis beschränkt, einen isolierten Kolonbefall zeigen nur 20% der Patienten. Die Kombination aus Kolonbefall und Ileitis terminalis ist bei etwa der Hälfte der Patienten zu finden.

Bei bis zu 30% der Patienten mit CED kann man auch *extraintestinale Manifestationen* beobachten [16–18]. Am häufigsten finden sich Veränderungen in den Gelenken, in Form von Arthralgien oder Arthritiden, die besonders die großen Gelenke betreffen und dann meist akut und zum Teil selbstlimitierend verlaufen. Zu den CED-assoziierten axialen Arthritiden zählen auch die Spondylitis und Sakroiliitis.

Andere Organe, an denen extraintestinale Manifestationen auftreten können, sind Haut (Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum), Auge (Uveitis und Episkleritis) und Leber, wobei alle extraintestinalen Symptome unabhängig von der intestinalen Entzündung auftreten können, aber häufig mit der entzündlichen Aktivität im Darm korrelieren. Auch hepatobiliäre Veränderungen sind bei CED-Patienten nicht unüblich, in bis zu 7,5% der Fälle findet man eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Umgekehrt sind bis zu 75% der Patienten mit PSC von einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung betroffen [19]. Die primär sklerosierende Cholangitis stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines cholangiozellulären und eines kolorektalen Karzinoms dar.

Das *kolorektale Karzinom* ist die gravierendste Komplikation sowohl der Colitis ulcerosa als auch des Morbus Crohn [6–8]. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das relative Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer signifikant erhöht. So steigt bei Patienten mit Colitis ulcerosa das Kolorektalkarzinom-Risiko im Verlauf von 2,9% nach zehn Jahren auf 8% nach 20 Jahren bzw. auf 18% nach 30 Jahren. Bei Patienten

mit Morbus Crohn ist die Datenlage zum Risiko eines Kolorektalkarzinoms uneinheitlicher, doch ist auch hier ein erhöhtes Risiko in Abhängigkeit von Dauer und Ausbreitungsmuster vorhanden [9–11], so dass bei Befall von mehr als einem Drittel des Kolons analog zur C. ulcerosa eine endoskopische Überwachung durchgeführt werden sollte (s. u.).

Labor

Für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen existieren *keine spezifischen Laborwerte*. Laboruntersuchungen differenzieren auch nicht sicher zwischen Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa, sie können im Rahmen einer Primärdiagnostik lediglich auf einen Entzündungsprozess hinweisen [20]. Auch im Verlauf dienen diese unspezifischen Indikatoren im Wesentlichen nur zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung. Darüber hinaus können aber Laboruntersuchungen Hinweise auf Komplikationen wie Malabsorption, bakterielle Überbesiedlung und auf assoziierte Erkrankungen wie beispielsweise die primär sklerosierende Cholangitis geben [21].

Das *mikrobiologische Labor* ist in der Differenzialdiagnose zur infektiösen Kolitis bzw. zur Erkrankung an Superinfektionen bei Patienten mit einem „Schub“ einer länger bekannten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hilfreich. Zur Abschätzung des Behandlungserfolgs und damit zur Steuerung der Therapie bleibt die *Klinik* führend [22].

Eine Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurde mit Hilfe verschiedener Autoantikörper versucht [23]. Zwar sind antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit vorwiegend perinukleärem Immunfluoreszenzmuster (p-ANCA) wesentlich häufiger bei Colitis ulcerosa zu beobachten, trotzdem tragen sie im Einzelfall nicht wesentlich zur Differenzialdiagnose bei. Umgekehrt kommen bei Morbus Crohn wesentlich häufiger als bei Colitis ulcerosa Antikörper gegen Oligomannosid-Epitope von *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) vor, aber auch dieser Test ist in der klinischen Praxis nur im Einzelfall hilfreich [24].

Daneben existieren definierte Aktivitätsindizes, wie der *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* oder der *Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI)*, die sich zwar aus verschiedenen laborchemischen und klinischen Parametern zusammensetzen, aber fast ausschließlich in wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet werden [25, 26].

Endoskopie

Die Endoskopie nimmt in der Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen die zentrale Rolle ein. Unabhängig vom Befallsmuster gehört sowohl zur Initialdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle eine komplette Ileokoloskopie mit Biopsien zum aktuell empfohlenen Standard. Diese Empfehlung findet auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Eingang. Aber zunehmend dient die Endoskopie nicht nur der reinen Diagnostik, sondern fungiert außerdem als Instrument zur Therapiebeurteilung und ist als Methode der Wahl zur Krebsvorsorge bei CED-Patienten etabliert. Zur Therapieüberwachung spielt die Bestätigung der mukosalen Heilung unter intensivier-

ter immunsuppressiver Therapie eine immer größere Rolle (s. u.).

Eine besondere Form der Endoskopie, die *konfokale Endomikroskopie* erlaubt auch eine In-vivo-Analyse mikroskopischer Vorgänge zur Epithelregeneration (Abb. 1). So konnten in einer kürzlich publizierten Studie intramukosale Bakterien bei CED-Patienten in signifikant höherer Anzahl als bei gesunden Kontrollpersonen visualisiert werden [27, 35]. Zum anderen konnten als mögliche Eintrittspforte (und damit potenzielles Korrelat der gestörten Epithelbarriere bei CED) Lücken und Mikroerosionen im Epithel auch bei endoskopisch normaler Schleimhaut dargestellt werden [28, 29] (Abb. 2).

Aber zur Überwachung einer langjährigen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn dient noch heute am häufigsten die konventionelle *Weißlicht-Videoendoskopie*. Es ist mittlerweile durch zahlreiche Studien belegt, dass bei Patienten, die sich mindestens einer Überwachungskoloskopie unterziehen, das relative Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu versterben, signifikant sinkt [31]. Bisher wurden mindestens 40 bis 50 Quadrantenbiopsien zur Überwachung gefordert, wobei die diagnostische Wertigkeit kritisch hinterfragt werden muss [32]. Aber insbesondere intraepitheliale Neoplasien (IEN) bei CED-Patienten sind häufig flach

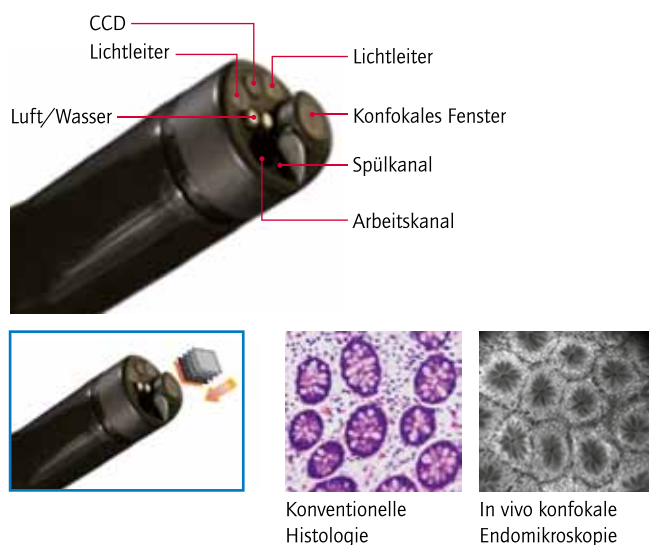


Abb. 1. Konfokale Endomikroskopie. Am distalen Ende eines Standardvideoendoskops ist ein konfokales Endomikroskop integriert (Pentax EC3870K, Tokyo Japan), welches die detaillierte Betrachtung von Strukturen auf zelluläre Ebenen noch während der endoskopischen Untersuchung erlaubt.

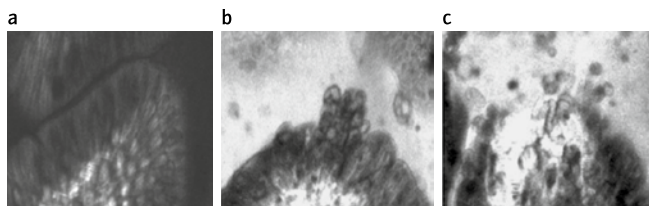


Abb. 2. Mit der konfokalen Endomikroskopie können im Vergleich mit gesunder Mukosa (A) bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mikroskopische Veränderungen der Mukosa dargestellt werden, die als entzündliches Korrelat gedeutet werden: eine selbst bei makroskopisch nicht entzündeter Schleimhaut gestörte Epithelbarriere als potenziell mikro-architektonisches Korrelat einer entzündlichen Reaktion (B) sowie Lücken und Mikroerosionen im Epithel (C) [mod. nach 27]



Abb. 3. Beispiel einer flachen dysplastischen Läsion (DALM) bei Colitis ulcerosa, die mit High-Definition-Weißlichtendoskopie unter Verwendung bestimmter Filter zur Detailanhebung gezielt von der Umgebung abgegrenzt werden kann. (PENTAX i scan 1, Endoskop 90i)

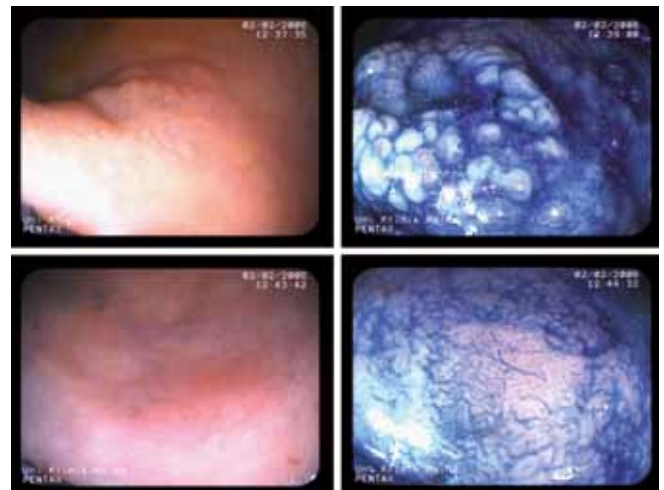


Abb. 4. Flache intraepitheliale Neoplasien bei Colitis ulcerosa, die mit Weißlichtendoskopie kaum detektierbar sind und nach Intra-vitalfärbung mit Methylenblau 0,1 % viel besser zur Darstellung kommen

Keine Neoplasien		Neoplasien, Indikation für gezielte Biopsie			
I	II	IIIs	IIIL	IV	V

Abb. 5. Kudos Pit-Pattern-Klassifikation [nach 35]

und multifokal und können so übersehen werden [33, 34] (Abb. 3). Das *Aufsprühen von Farbe* (Chromoendoskopie mit z. B. Methylenblau oder Indigokarmin) während der Untersuchung ist in der Endoskopie etabliert und kann den Kontrast zwischen normaler und pathologischer Schleimhaut erhöhen (Abb. 4). Mit einer vereinfachten Klassifikation der Oberfläche von Läsionen (Pit-Pattern-Klassifikation) kann so eine rasche Unterscheidung von entzündlichen oder hyperplastischen von dysplastischen Läsionen vorgenommen werden (Abb. 5) [35, 36]. Es konnte bereits in mehreren prospektiven randomisierten Studien eine drei- bis fünffach erhöhte Detektionsrate von Krebsvorstufen im Vergleich zur normalen Weißlichtendoskopie belegt werden [37–42]. Wichtig ist eine Optimierung der Untersuchungsbedingungen, die in den *SURFACE-Guidelines* genau beschrieben sind (Tab. 2) [36]. Das häufigste Argument gegen die *Panchromoendoskopie* ist und bleibt der etwas erhöhte Zeitaufwand, der aber durch die verminderte Zeit zur Biopsieentnahme wettgemacht werden kann. Dies unterstreicht das Konzept

Tab. 2. SURFACE-Guidelines zur Anwendung bei Panchromoendoskopie in der Überwachung der langjährigen Colitis ulcerosa

Strict patient selection	Strenge Patientenselektion
Unmask the mucosal surface	Kontrastverstärkung der Mukosa
Reduce peristaltic waves	Peristaltik verringern (z. B. mit Butylscopolamin)
Full length staining of the colon	Kolon auf ganzer Länge anfärben (d. h. Panchromoendoskopie)
Augmented detection with dyes	Verbesserte Detektion mit Farbstoffen
Crypt architecture analysis	Gestalt-/Anordnung der Krypten analysieren
Endoscopic targeted biopsies	Endoskopisch geleitete Biopsien

der gezielten Biopsie („smart biopsy“) verdächtiger Areale anstelle der ungezielten Zufallsbiopsie.

Weiter hat die Endoskopie neben der Diagnostik auch *therapeutische Aufgaben*. Insbesondere bei Morbus Crohn dient die Endoskopie auch dazu, Komplikationen wie Fisteln und Stenosen zu diagnostizieren und gleich endoskopisch zu behandeln. Hier kann die Endoskopie durch eine Ballondilatation der Stenose dazu beitragen, Operationen zu vermeiden oder zu verzögern. In einer größeren Folgestudie zu 237 Dilatationen bei 138 Patienten bestätigten sich diese Ergebnisse mit einer Vermeidung von Operationen bei 76 % bei einer Komplikationsrate von 5 % [43].

Lange Zeit galt der Nachweis von kolitisassoziierten Neoplasien als Indikation zur Proktokolektomie, um mögliche synchrone Neoplasien nicht zu übersehen. Zudem war eine sichere Unterscheidung zwischen kolitisassoziierten Neoplasien und sporadischen Adenomen nur sehr eingeschränkt möglich. Auch hier hat in den letzten Jahren ein Umdenken zugunsten der endoskopischen Resektion unter bestimmten Voraussetzungen stattgefunden, so dass dem Patienten nicht selten eine endoskopische Resektion angeboten werden kann [44–47].

Schnittbildgebung

Für die Diagnose chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen spielen verschiedene bildgebende Verfahren eine Rolle, die teils konkurrierend, teils ergänzend zur Endoskopie eingesetzt werden.

So lassen sich mithilfe der *Computertomographie* (CT) und *Kernspintomographie* (MRT) und vor allem mit dem *Ultraschall* Komplikationen, die außerhalb der Darmschlingen gelegen sind, wie Abszesse und Fisteln, relativ problemlos nachweisen [48, 49]. Aber auch die entzündliche Aktivität kann mit diesen Verfahren rasch beurteilt werden, während konventionelle radiologische Verfahren wie die Abdomenübersichtsaufnahme und die klassische Sellink-Untersuchung (Röntgenaufnahme nach Gabe eines Kontrastmittels über eine Dünndarmsonde und anschließende Verabreichung einer Cellulose-haltigen Flüssigkeit zur Füllung des Darms) weitestgehend verlassen worden sind.

In der Initialdiagnostik (MC und CU) und in der Verlaufsbeurteilung insbesondere bei Verdacht auf Komplikationen (MC) hat sich die *MRT des Intestinaltrakts* in verschiedenen technischen Modifikationen etabliert. Die Vorzüge bestehen dabei im Fehlen der Strahlenbelastungen, der Verwendung nebenwirkungsärmerer Kontrastmittel und der

intensiveren Kontrastmittelanreicherung. Die MRT bietet den höchsten Weichteilkontrast unter den Schnittbildtechniken [52]. Durch geeignete Sequenzen lassen sich sehr gut entzündliche Veränderungen intra- und extraluminal darstellen. Vergleichbar zur CT kann die Untersuchung als MR-Enteroklysma oder als MR-Enterographie durchgeführt werden. Ihr Stellenwert wird von den aktuellen deutschen Leitlinien als Verfahren der ersten Wahl zur ergänzenden Dünndarmdiagnostik nach erfolgter hochauflösender Sonographie gesehen.

Die *Sonographie* erfreut sich einer sehr hohen Patientenakzeptanz, ist ubiquitär verfügbar, kostengünstig und bietet gegenüber den bisher aufgelisteten Verfahren den entscheidenden Vorteil, einen trans- bzw. extraluminalen Befall einfach und im Gegensatz zu den vorher aufgezählten Verfahren ohne vorherige Darmvorbereitung darstellen zu können. Mit zunehmender Weiterentwicklung der Technologie sehen mittlerweile die aktuellen deutschen Leitlinien den hochauflösenden transabdominellen Ultraschall als Basisuntersuchung zur Etablierung der Diagnose an und favorisieren seine Durchführung als primäres Instrument in der Dünndarmdiagnostik noch vor der MRT-Untersuchung des Dünndarms. Mit der Ultraschalluntersuchung kann so die Darstellung der Darmwand sowie von Abszessen, Fisteln, freier Flüssigkeit, Lymphknotenstatus sowie der abdominalen Gefäßversorgung erfolgen. Einen weiteren Informationsgewinn bringen funktionelle Untersuchungen. Hierdurch kann eine Passagebehinderung anhand der Peristaltik und die Darmwandperfusion anhand einer Blutflussuntersuchung ermittelt werden. Zur abdominalen Sonographie werden hochauflösende Schallköpfe (bevorzugt >7,5 MHz) im Echtzeit-Verfahren eingesetzt. Jedoch sind der Sonographie im Vergleich zu den beiden anderen schnittbildgebenden Verfahren (CT und MRT) auch Grenzen gesetzt: Ausgeprägte Adipositas und Meteorismus schränken die Aussagekraft der Methode stark ein.

Zusammenfassend stellen die Schnittbildverfahren eine Erweiterung des diagnostischen Spektrums bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dar. Mithilfe der genannten Schnittbildverfahren wird die Diagnostik des Abdomens und insbesondere des Darms optimiert und eine zunehmende Bedeutung für therapeutische Entscheidungen gewonnen. Die genannten Techniken werden entweder als komplementäre Verfahren eingesetzt oder wie der Darmultraschall auch als Untersuchungsmethode der Wahl primär eingesetzt.

Therapie

Ziele

Die Therapieziele bei den CED wurden in den letzten Jahren modifiziert. Während zunächst die *klinische Remission*, also die (weitestgehende) Beschwerdefreiheit des Patienten im Vordergrund stand, wurde diese bald ergänzt durch das Ziel, die *Remission ohne anhaltende Steroidtherapie* erreichen zu können, da die Dauereinnahme von Steroiden (Glucocorticoiden) deutlich mit Langzeitnebenwirkungen assoziiert ist. Vor allem seit Einführung der gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) gerichteten Therapiestrategien wurde die klinische Remission ergänzt durch das Konzept der *muko-*

salen Heilung, also dem weitestgehenden Verschwinden endoskopischer Zeichen der akuten Entzündung der Darmschleimhaut [55, 56]. So konnte in der ACCENT-I-Studie belegt werden, dass bei mukosaler Heilung weniger Hospitalisierungen auftraten und die Kolektomierate geringer war [3]. Der endoskopische Nachweis einer mukosalen Heilung ist auch einer der wenigen in Studien nachgewiesenen Parameter für eine anhaltende Remission nach Beendigung einer immunsuppressiven Therapie. Immer mehr Zentren führen deshalb bei klinischer Remission in der Regel vor Therapieende eine Endoskopie durch, um eine auch endoskopische Remission zu bestätigen und so eine lang anhaltende Remission voraussagen zu können [57]. Wenngleich die Definition nicht ganz einheitlich ist, geht die mukosale Heilung häufig einher mit einer histologischen Remission und dem Verschwinden systemischer Entzündungszeichen wie erhöhtem C-reaktivem Protein oder erhöhten Thrombozytenzahlen.

Da nach gängiger Auffassung die Schäden am Darm im langjährigen Verlauf kumulieren [58], soll durch eine *frühzeitige Intervention* eine Krankheitsmodulation erreicht werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Kinder besser auf eine Immunmodulation insbesondere bei kurzzeitigem Krankheitsverlauf ansprechen [59, 60], und dass bei geringerer Krankheitsdauer eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern höhere Ansprechraten erzielen kann [61, 62]. Ob die mukosale Heilung das entscheidende Kriterium für eine bessere Ansprechrate und damit Krankheitsmodulation ist, ist – obwohl biologisch plausibel – jedoch noch nicht endgültig nachgewiesen. Ferner konnte zumindest bei der Colitis ulcerosa die Entstehungshäufigkeit intraepithelialer Neoplasien (IEN) mit der histologisch nachgewiesenen Entzündungsaktivität korreliert werden, so dass dem Erreichen einer Entzündungsfreiheit des Kolons auch präventive Bedeutung zukommt. Die Prävention kolorektaler Karzinome ist für die Verwendung von 5-Aminosalicylaten (5-ASA) bei der Colitis ulcerosa bereits gezeigt [63]. Ähnliche Daten für Azathioprin sind bisher nur in Abstractform zugänglich, deuten jedoch ebenfalls auf eine karzinompräventive Wirkung der antientzündlichen Medikation hin, am ehesten durch die Unterbrechung der Inflammation-Dysplasie-Karzinom-Sequenz bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Insgesamt scheint nach neuesten Daten durch die Kombination aus wirksamer Therapie und besserer Überwachung die Inzidenz intrapithelialer Neoplasien bei Colitis ulcerosa insgesamt zurückzugehen [92].

Medikamentöse Therapie: Allgemeines

Die medikamentöse Therapie ist das Hauptstandbein der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Die medikamentöse Therapie für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in ihrer Gesamtheit darzustellen, würde sicherlich den Rahmen sprengen, hier sei auf die deutschen [64, 65] und europäischen Leitlinien [66, 67] verwiesen. Hier sollen lediglich neue Entwicklungen und Besonderheiten der Therapie der CED dargestellt werden. Bei ihrer Planung müssen *Schubtherapie* und *Erhaltungstherapie* unterschieden werden. Die Therapie sollte an das Befallsmuster und die Erkrankungsschwere angepasst werden und beispielsweise intravenöse oder perorale Therapien sowie lokale Thera-

pieformen (Suppositorien, Klysmen) bei der distalen Colitis ulcerosa mitbeinhalten. Die persönlichen Erfahrungen und Präferenzen des Patienten sind zu erfragen, da nur so die oft langjährig erforderliche Therapieadhärenz gesichert werden kann. In die therapeutischen Überlegungen sind weiterhin das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen und die Begleitmedikation einzubeziehen.

Eine Übersicht der im Folgenden angesprochenen Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen gibt **Tabelle 3**.

Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa richtet sich die Therapiewahl beim akuten Schub insbesondere nach Ausbreitung und Erkrankungsschwere. Bei *Proktitis ulcerosa* ist die topische Gabe von 5-Aminosalicylaten als Suppositorien (> 500 mg) Therapie der ersten Wahl bei leichter bis mittelgradiger Aktivität, sie können je nach Patientenpräferenz durch rektale Schäume oder Klysmen ersetzt werden. Die Wirksamkeit von 5-Aminosalicylaten ist gut belegt [68, 69] und kann gegebenenfalls durch die Kombination mit topisch wirksamen Glucocorticoiden oder systemischen 5-Aminosalicylaten verstärkt werden. In der Therapieeskalation haben unverändert Glucocorticoide einen Stellenwert. Die *refraktäre Proktitis ulcerosa* stellt ein erhebliches klinisches Problem dar, zumal systemische Kombinationstherapien oder operative Verfahren (Proktokolektomie) auch im Auge des Patienten häufig aufgrund ihrer Invasivität schwer vermittelbar sind. Wir haben gute Erfahrungen mit der topischen Anwendung von *Tacrolimus* (als Suppositorien oder Klysmen), das hierfür jedoch nicht als Fertigpräparat zur Verfügung steht, sondern von erfahrenen Apotheken spezifisch für den Patienten zubereitet werden muss. Mehrere kleine Fallserien unterstützen diese Therapieform [70, 71].

Bei der *Linksseitenkolitis* hat sich die kombinierte Gabe von systemischen und topischen 5-Aminosalicylaten bewährt, die einer peroralen oder topischen Monotherapie überlegen ist [72]. Die Therapieadhärenz spielt in der Therapie und auch im Vermeiden von Schüben eine große Rolle, ist jedoch deutlich verbesserbar. Vor diesem Hintergrund ist zu begrüßen, dass in den letzten Jahren vermehrt Zubereitungen mit retardiert freigesetztem 5-Aminosalicylat auf den Markt gekommen sind, die in ihrer Wirkung bei Einnahme einmal täglich den mehrfach täglich einzunehmenden Formulierungen nicht unterlegen sind und wahrscheinlich aufgrund einer verbesserten Therapietreue eine höhere Wirksamkeit aufweisen [73].

Bei *ausgedehnter Colitis ulcerosa* sollte ähnlich wie bei der Linksseitenkolitis unmittelbar kombiniert (also topisch und systemisch) mit einem 5-Aminosalicylat, bei Nichtansprechen mit einer systemischen Steroidtherapie begonnen werden. Bei weiterem Nichtansprechen oder *schwerem Schub* kann mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Infliximab behandelt werden. Seit Februar 2012 ist auch *Adalimumab* als weiterer Anti-TNF-Antikörper zur Therapie der schweren Colitis ulcerosa zugelassen. In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, die zur Zulassung geführt hatte, war bei schwerem Schub trotz Steroid- oder Azathioprin-Therapie (und ggf. Vortherapie mit anderen Anti-TNF-Antikörpern) zu Woche 8 ein Ansprechen von 50,4% und eine Remission von 16,5% zu

Tab. 3. Arzneistoffe, die zur Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) eingesetzt werden

Arzneistoff(gruppe)	Handelsname® (Rote Liste 2012)	Darreichungsformen
5-Aminosalicylate (5-ASA)		
– Mesalazin	Claversal	Tabletten, Mikropellets, Suppositorien, Klysmen, Rektalschaum
	Mezavant	Retardtabletten
	Pentasa	Retardtabletten, Klysmen, Suppositorien
	Salofalk	Tabletten, Retardgranulat, Suppositorien, Klysmen, Rektalschaum
– Olsalazin	Dipentum	Kapseln, Tabletten
– Sulfasalazin	Azulfidine	Tabletten
	Colo-Pleon	Tabletten
Glucocorticoide (Steroide)		
– Methylprednisolon	z. B. Urbason, Urbason soluble	Tabletten, Injektionslösung
– Prednison	z. B. Decortin	Tabletten
– Prednisolon	z. B. Decortin H, Prednisolut	Tabletten, Injektionslösung
– Budesonid	Budenofalk	Kapseln, Granulat, Rektalschaum
	Entocort	Kapseln, Rektalsuspension
– Betamethason	Betnesol	Rektal-Instillation
– Hydrocortisonacetat	ColiFoam	Rektalschaum
Immunsuppressiva		
– Azathioprin	z. B. Azafalk	Tabletten
– Ciclosporin	z. B. Sandimmun*	Weichkapseln, Lösung zur oralen Einnahme (Sandimmun Optoral)
– Tacrolimus	z. B. Prograf*	
Anti-TNF-Antikörper		
– Adalimumab	Humira	Lösung zur subkutanen Injektion
– Infliximab	Remicade	Infusionslösung
– Golimumab	Simponi*	Lösung zur subkutanen Injektion

*Nicht für die Behandlung von CED zugelassen

erreichen gewesen gegenüber 34,6% und 9,3% bei Plazebo [74]. An dieser Stelle sei auf die schwierige Vergleichbarkeit der Anti-TNF-Studien untereinander hingewiesen, die häufig unterschiedliche Einschlusskriterien, Endpunkte und Definitionen des Therapieansprechens aufweisen. Dies gilt in ähnlicher Weise für den Morbus Crohn. Ebenso fehlt bisher ein direkter Vergleich der beiden in Deutschland zugelassenen Anti-TNF-Antikörper.

In Abstractform veröffentlicht ist hingegen der direkte Vergleich zwischen *Ciclosporin* und *Infliximab* beim akuten schweren, steroidrefraktären Colitis-ulcerosa-Schub [93]. Bei 111 Patienten war das initiale Ansprechen an Tag 7 84% bzw. 86%, die Kolektomie rate an Tag 98 10 vs. 13 Patienten und die Nebenwirkungsrate vergleichbar, so dass die Autoren eine ähnliche Wirksamkeit diskutieren. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass *Ciclosporin* in der Regel als überbrückende Therapie bis zur Wirkung einer alternativen Dauertherapie (z. B. mit *Azathioprin*) eingesetzt wird, die häufig bei diesen Patienten bereits im Vorfeld nicht wirksam war. *Infliximab* ist dagegen als Dauertherapie verwendbar. Ein weiterer Aspekt ist, dass aufgrund der geringen Halbwertszeit von *Ciclosporin* ein Wechsel auf *Infliximab* bei Therapieversagen durchaus möglich ist. Umgekehrt entsteht beim Wechsel von *Infliximab* mit langer Halbwertszeit auf *Ciclosporin* eine kombinierte Immunsuppression.

Golimumab ist ein neuer monoklonaler, subkutan zu verabreichender Anti-TNF-Antikörper, der zur Therapie der rheumatoiden Arthritis bereits zugelassen ist. Nun liegen erste

Daten zur Therapie bei mäßiggradiger bis schwerer Colitis ulcerosa bei vorbehandelten (Ausschluss: vorherige Anti-TNF-Therapie) Patienten vor. *Golimumab* war signifikant wirksamer als Plazebo sowohl bezüglich Ansprech- als auch Remissionsraten [94]. *Vedolizumab* ist ein monoklonaler Antikörper, der darmspezifisch $\alpha 4\beta 7$ -Integrin inhibiert. In einer als Abstract vorliegenden Phase-III-Studie ließen sich damit bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Kolitis und Versagen einer Steroid-, *Azathioprin*- und/oder Anti-TNF-Therapie bei 47,1% ein Ansprechen, bei 16,9% eine Remission induzieren (Plazebo: 25,5% und 5,4%) [95]. Nebenwirkungen waren nicht signifikant unterschiedlich zu Plazebo.

Erhaltungstherapie

Bei der Colitis ulcerosa sollte eine remissionserhaltende Therapie durchgeführt werden. Die Evidenzlage ist für *5-Aminosalicylate* gut. Je nach Ausbreitungsmuster kann diese Therapie topisch (Proktitis, Linkseitenkolitis) oder systemisch (ausgedehnte Kolitis) erfolgen. Die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte wohl mindestens zwei Jahre betragen, auch wenn die Datenlage hierzu uneinheitlich ist. Ein Remissionserhalt mit *E. coli Nissle 1917* scheint genauso wirksam, allerdings ist die Datenlage zur Verminderung der Rate intraepithelialer Neoplasien schwächer, so dass *E. coli Nissle 1917* nur als Zweitlinien-Therapie empfohlen wird. Bei Einnahme von *Immunsuppressiva* zum Remissionserhalt scheint die Einnahme von *5-Aminosalicylaten* keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen. Wir über-

prüfen vor Absetzen einer Erhaltungstherapie in klinischer Remission im Rahmen der Vorsorge die endoskopische (mukosale) Heilung, auch wenn dieses Vorgehen (noch) nicht durch Studien abgesichert ist.

Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn

Beim Morbus Crohn haben die 5-Aminosalicylate (außer bei der reinen Colitis Crohn) im akuten Schub keinen wesentlichen Stellenwert. Zur Vermeidung eines klinischen Rezidivs nach Ileozökalresektion besteht ein gewisser Nutzen bei einer Number needed to treat (NNT) von 12 Patienten [75]. *Glucocorticoide* haben weiterhin ihren Stellenwert in der Akuttherapie des Schubs. Bei Befall der Ileozökalregion ist *Budesonid* aufgrund seines hohen First-Pass-Effekts bei Leberpassage eine gute Alternative mit weniger steroidbedingten Nebenwirkungen. Prädiktive Faktoren zur frühzeitigen Einleitung einer immunsuppressiven Dauertherapie sind weiterhin umstritten, beinhalten jedoch wahrscheinlich einen erwarteten schweren Krankheitsverlauf, einen frühen Erkrankungsbeginn, einen schweren Schub bei Erstdiagnose, mehr als zwei Schübe pro Jahr, Steroidabhängigkeit und/oder Steroidrefraktärität, den ausgedehnten Befall (z.B. mittlerer und oberer GI-Trakt), das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, und einen perianalen Befall. Durch die Einführung der Anti-TNF-Strategien haben sich zusätzlich zu den klassischen Immunsuppressiva Azathioprin (bei CED zugelassen) und Methotrexat (off Label, aber in Leitlinien empfohlen), die weiterhin ihren Stellenwert haben, neue Therapieoptionen in der Mono- oder Kombinationstherapie ergeben. Infliximab und Adalimumab scheinen in ihrer Wirksamkeit weitgehend vergleichbar, auch wenn die Datenlage zu dem bereits länger verfügbaren chimären, intravenös zu verabreichenden Infliximab größer ist als zum humanen, durch den Patienten selbst subkutan injizierbaren Adalimumab.

Infliximab und Adalimumab sind sowohl für die Remissionsinduktion als auch die Remissionserhaltung getestet. Vor diesem Hintergrund wurde kürzlich die Frage untersucht, ob bei durch Infliximab erreichter Remission auf das für den Patienten bequemer zu verabreichende Adalimumab gewechselt werden kann [76]. Nach Wechsel auf Adalimumab kam es signifikant häufiger (bei 47% der Patienten) zu einer Dosissteigerung oder Beendigung der Therapie als bei Fortführung der Therapie mit Infliximab (16%). Auch wenn in dieser Studie die Patienten die Subkutangabe vorzogen, sollte wohl ein erfolgreiches Therapieschema nicht ohne Not verlassen werden.

Nicht endgültig evaluiert ist die Frage, wann eine einmal begonnene Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern wieder beendet werden kann, jedoch hat eine kürzlich publizierte Studie hier erste Hinweise ergeben: Bei 125 Patienten, die unter einer mehr als ein Jahr regelmäßig verabreichten Infliximab- und Immunmodulatortherapie (meist Azathioprin) über sechs Monate in steroidfreier klinischer Remission (CDAI <150) waren, wurde Infliximab unter Fortführung von Azathioprin gestoppt. Bei 44% der Patienten trat innerhalb eines Jahres ein erneuter Schub auf. Prädiktive Faktoren hierfür waren männliches Geschlecht, keine vorangegangene Operation, Hämoglobinwerte <14,5 g/dl, Leukozyten >6 × 10⁹/l, CRP >5 mg/l, Calprotectin im Stuhl

>300 µg/g und das Fehlen einer mukosalen Heilung [77]. Diese Faktoren lassen eine Risikoeinschätzung zu, die mit dem Patienten gemeinsam zu diskutieren ist.

Häufig sind Patienten, bei denen zur Remissionsinduktion oder bei Komplikationen eine *operative Intervention* erforderlich wird, immunsuppressiv behandelt. Hier stellt sich regelmäßig die Frage nach Fortführung der Therapie bzw. erforderlichen Zeitabständen zur Operation. Die Gabe von >20 mg Prednisolon-Äquivalent für über sechs Wochen präoperativ scheint mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden zu sein [78], wohingegen die Einnahme von Azathioprin auch über die perioperative Zeit hinweg in den meisten [79, 80], aber nicht allen Studien [81] nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate einherging. Die Datenlage bzgl. der Anti-TNF-Therapien ist noch uneinheitlicher [82–84], so dass in vielen Zentren ein 4-wöchiger Abstand zwischen letzter Infliximab-Infusion und (semi-)elektiver Operation eingehalten wird, ohne dass dies abschließend durch Studien untermauert wird. *Antibiotika* werden in der Therapie des nicht-fistulierenden Morbus Crohn nicht mehr empfohlen [67]. Die antimikrobielle Therapie hat jedoch weiterhin ihren Stellenwert bei einfachen oder komplexen Fisteln, insbesondere im Perianalbereich, auch wenn die Evidenz hierzu vor allem auf Fallserien beruht. In den meisten Zentren wird jedoch vor oder begleitend zu einer immunsuppressiven und chirurgischen Therapie bei Fisteln entweder Metronidazol oder Ciprofloxacin verabreicht [85].

Kosten der medikamentösen Therapie

Die unbestreitbaren Fortschritte in der medikamentösen Therapie haben zu einem Anstieg der für die CED-Therapie aufgewandten Kosten geführt [86]. Der Gipfel der altersbezogenen Inzidenz der CED liegt in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter, so dass für einen Großteil der Patienten die Erkrankung sich über weite Abschnitte des Berufslebens erstreckt. Damit kann eine Kostenschätzung der medikamentösen Therapie nur einen Teil der gesamtwirtschaftlichen Gesamtkosten abbilden. Die *indirekten krankheitsassoziierten Kosten* (Arbeitsunfähigkeit, Berentung u. Ä.) wurden für die CED auf über 50% der Gesamtkosten geschätzt [87]. Insgesamt wurden bei einem freiwilligen Kollektiv in Deutschland über einen Zeitraum von vier Wochen 1425 Euro für Morbus-Crohn-Patienten und 1015 Euro für Colitis-ulcerosa-Patienten kalkuliert. Diese Zahlen aus dem Jahr 2004 unterschätzen wahrscheinlich noch den Anteil der Medikamentenkosten bezogen auf die heutige Verschreibungspraxis und die zunehmende Verschreibungshäufigkeit von Biologicals (Infliximab und Adalimumab). Bezüglich der *direkten Kosten* für die medizinische Behandlung ist eine Verlagerung von Kosten eines stationären Aufenthalts hin zu den Kosten der ambulanten medikamentösen Therapie zu beobachten, der insbesondere auf die intensivere ambulante Betreuung und die Verwendung der Biologicals zurückzuführen sein dürfte [88]. Eine Studie, in der für den Referenzzeitraum 2006 bis 2007 die Daten von 24 gastroenterologischen Praxen in Deutschland untersucht wurden, ergab Kosten für die Betreuung eines Colitis-ulcerosa-Patienten von 2478 Euro pro Jahr an, von denen

etwa drei Viertel auf Medikamentenkosten zurückzuführen waren und jeweils etwa 10% auf die ambulante bzw. stationäre Betreuung. Nicht überraschend stiegen die Kosten mit dem Schweregrad der Erkrankung. Dies könnte erklären, warum die Kosten an einem Universitätsklinikum (für die Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn daher nur bedingt vergleichbar) bereits vor zehn Jahren um ein Vielfaches höher lagen und *pro Monat* etwa 1500 Euro erreichten [89]. Den gestiegenen Medikamentenkosten stehen die reduzierten Hospitalisierungs- und Operationsraten gegenüber [90], die in vielen Studien insbesondere zur Biological-Therapie als sekundärer Endpunkt erhoben wurden. Die meisten dieser Modellrechnungen beziehen sich jedoch auf den amerikanischen Raum, die Kosten in Europa scheinen niedriger [91]. Insgesamt ist jedoch auch hier von hohen und noch steigenden Kosten für die medikamentöse Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auszugehen, die zum Teil durch die steigende Inzidenz und Prävalenz, zum Teil durch neue Verfahren und Medikamente erklärt sind. Hochrechnungen gehen für ganz Deutschland von Kosten von etwa ein bis zwei Milliarden Euro für die jährliche Versorgung von Patienten mit Colitis ulcerosa aus [64], für Morbus Crohn von rund drei Milliarden Euro [65]. Diese resultieren in einer besseren und häufig langjährig ambulant durchzuführenden Versorgung der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Interessenkonflikterklärung

Unterstützung bei Forschung/Schulungen/Vortragshonorare durch: MSD, Abbott, Falk, Ferring, Neovacs, Pentax, Boston-Scientific, Optiscan.

Therapy of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel diseases (IBD, Crohn's disease and ulcerative colitis) show a rising incidence and prevalence. The initial diagnostic steps aim at establishing the diagnosis as well as the inflammatory phenotype and activity. The patient's history, clinical examination, laboratory results, cross sectional imaging and especially endoscopy all contribute to disease classification. In addition, endoscopy establishes mucosal healing and is essential in the surveillance of colitis-associated dysplasia. The therapeutic armamentarium has been broadened by the introduction of biologicals (infliximab, adalimumab), and new formulations of well known drugs (such as 5-aminosalicylates [5-ASA]) have facilitated therapy and increased adherence. Together with the higher patient numbers, this has resulted in increased overall costs of therapy for IBD, but also in a shift towards out-patient rather than in-patient treatment options, reduction in surgery rates, and a better patient care.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, endoscopy, therapy

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“, „Literatur“, Heft 09/2012.

Lösungen der zertifizierten Fortbildung aus Heft 7-8/2012:

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

Bücherforum

Interaktionen

Einführung mit Rezeptbeispielen aus der Praxis

Von Eugen J. Verspohl. 5., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2011. XIV, 209 Seiten, 16 farbige Abbildungen, 6 Tabellen, 63 Rezepte. Kartiert. 29,80 Euro.

Interaktionen zwischen gleichzeitig eingenommenen Arzneistoffen, Phytopharmaka oder Nahrungsbestandteilen spielen eine zunehmende Rolle für die Arzneimitteltherapiesicherheit, deren Vermeidung bei der Verordnung, aber auch bei der Beratung in der Apotheke. Das sehr praxisnahe Buch „Interaktionen“ von Prof. Eugen J. Verspohl, das mittlerweile bereits in der 5. Auflage vorliegt, geht auf diese Bedürfnisse ein, wobei es sich in erster Linie an die Kollegen in der Apotheke wendet.

Im ersten Teil des Buchs werden kurz und verständlich die allgemeinen Grundlagen der Arzneimittelinteraktionen beschrieben.

Daran schließt sich ein umfangreicher Praxisteil mit insgesamt 63 Rezeptbeispielen an. Anhand dieser Rezepte werden die Ursachen einzelner Interaktionen anschaulich beschrieben, kommentiert und nach klinischer Relevanz bewertet. Ergänzt wird dies durch Beratungsempfehlungen für das Apothekenpersonal. Berücksichtigt werden dabei auch Präparate der Selbstmedikation wie Phytopharmaka, rezeptfreie Arzneimittel und Interaktionen mit Nahrungsmitteln, beispielsweise Grapefruit.

Aus Inhalt und didaktisch geschickter Präsentation ergibt sich eine große Praxisnähe. Das Buch bietet die Möglichkeit, sich fundiert zu informieren,



und stellt eine wertvolle Unterstützung der Beratung in der Apotheke dar. Da im Praxisteil von der jeweiligen Verordnung ausgegangen wird, ist es auch für Ärzte eine wertvolle Informationsquelle. Das Buch ist daher uneingeschränkt zu empfehlen.

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer,
Wiesbaden

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) – Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) – ist falsch?

- A In der Ätiologie spielen auch Umwelteinflüsse eine Rolle
- B Die CU tritt im gesamten Verdauungstrakt mit typischem diskontinuierlichem Verteilungsmuster auf
- C Der MC kann im Gegensatz zur CU auch tiefere Wandschichten des Darms befallen
- D Die Inzidenzzunahme der CED wird u.a. auf den steigenden Hygienestandard zurückgeführt

2. Welches der folgenden Symptome ist eher untypisch für eine CED?

- A Wechsel zwischen blutiger Diarrhö und Obstipation
- B Abdominale Schmerzen
- C Gewichtsverlust und Fieber
- D Extraintestinale Manifestationen, z.B. Arthralgien

3. Welche Feststellung zur Labordiagnostik der CED stimmt?

- A Die Differenzierung zwischen CU und MC erfolgt mit Hilfe von Autoantikörpern
- B Zur Verlaufskontrolle werden verschiedene antineutrophile Antikörper herangezogen
- C Das mikrobiologische Labor eignet sich für die Differenzialdiagnose zur infektiösen Kolitis
- D Die Bestimmung des HLA-Antigenmusters zur Früherkennung assoziierter Erkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis ist im Erprobungsstadium

4. Was kann die Endoskopie in der CED-Diagnostik nicht leisten?

- A Bereitstellung wichtiger Informationen für die Erstdiagnostik und Verlaufskontrolle
- B Methode der Wahl zur Krebsvorsorge
- C Detektion von extraluminalem Abszessen
- D Erkennen von Komplikationen wie Fisteln und Stenosen

5. Bildgebende Verfahren: Was ist richtig?

- A Die Sonographie ist zur Beurteilung der Entzündungsaktivität wenig geeignet
- B Standard in der Bildgebungsdiagnostik ist nach wie vor die Röntgenaufnahme nach Gabe eines Kontrastmittels
- C Zur Klärung des Lymphknotenstatus ist eine MRT erforderlich
- D Mit der MRT sind intra- und extraluminale Entzündungsvorgänge gut darstellbar

6. Welches Therapieziel ist derzeit bei der CED nicht erreichbar?

- A Klinische Remission
- B Mukosale Heilung

- C Prävention von kanzerösen Prozessen
- D Immunstimulation für den langfristigen Rezidivschutz

7. Medikamentöse Therapie der CU – welche Aussage ist falsch?

- A Die Basiserhaltungstherapie erfolgt mit lokal applizierten Glucocorticoiden
- B Bei leichter bis mittelgradiger Proktitis ulcerosa ist die topische Gabe von 5-Aminosalicylaten Therapie der Wahl
- C Bei schweren Schüben stehen Ciclosporin, Tacrolimus und Infliximab zur Verfügung
- D Seit Februar 2012 ist auch Adalimumab zur Therapie der schweren CU zugelassen

8. Welche Aussage zur Erhaltungstherapie der CU ist zutreffend?

- A Die remissionserhaltende Behandlung sollte mindestens über fünf Jahre durchgeführt werden
- B Die Therapie mit 5-Aminosalicylaten ist gut dokumentiert
- C Eine Therapie mit E. coli Nissle 1917 gilt als obsolet
- D Bei schweren Fällen werden Immunsuppressiva stets mit 5-Aminosalicylaten kombiniert

9. Medikamentöse Therapie des MC – welche Aussage ist falsch?

- A Die Basisbehandlung erfolgt mit topischen 5-Aminosalicylaten
- B Steroide haben im akuten Schub nach wie vor ihren Stellenwert
- C Bei zu erwartendem schweren Krankheitsverlauf kann eine immunsuppressive Dauertherapie erwogen werden
- D Infliximab und Adalimumab sind bei MC wirksam

10. Welche Feststellung zur MC-Erhaltungstherapie ist unzutreffend?

- A Anti-TNF-Strategien sind auch für den Remissionserhalt geeignet
- B Eine Anti-TNF-Behandlung zum Remissionserhalt sollte maximal ein Jahr dauern
- C Antibiotika werden in der Therapie des nicht-fistulierenden MC nicht mehr empfohlen
- D Bei Operationsindikation sollte die Weiterführung der Erhaltungstherapie hinsichtlich Medikamentenwahl und Zeitabstand zur OP überprüft 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.



Lernen + Punkten mit der AMT

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:

1. September 2012 bis
15. Oktober 2012)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Oktober 2012** (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	☐	☐	☐	☐

Neues Tool der europäischen Pharmakovigilanz: www.adrreports.eu

Mehr Transparenz und mehr Meldungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen?

Pharmakovigilanz, die Überwachung der Arzneimittelsicherheit, hat in den letzten Jahren politisch stark an Bedeutung gewonnen. Zur Verbesserung der Transparenz und Erhöhung der Meldefrequenz hat die European Medicines Agency (EMA) jetzt eine frei zugängliche Website mit Meldungen zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bereitgestellt. Die Website ist seit Mai 2012 unter www.adrreports.eu in Englisch zugänglich, seit Juni in den 22 offiziellen weiteren EU-Sprachen.

Datenbasis

Basis ist die europäische Datenbank EudraVigilance, die bisher nichtöffentlich Verdachtsfälle von UAW vor und nach Arzneimittelzulassung sammelte. Sie enthält Meldungen aus klinischen Studien, anderen Studien vor und nach Zulassung, aus den Spontanmeldesystemen der Mitgliedsländer und aus der wissenschaftlichen Literatur weltweit [2]. Die neue Website zeigt allerdings nur sogenannte Web-Meldungen aus EudraVigilance an, also **schwerwiegende Fälle (Kasten)** aus den Spontanmeldesystemen **seit Zulassung des Arzneimittels**. Meldungen aus Studien (auch nichtinterventionellen Studien nach Zulassung) sind ausdrücklich **nicht** enthalten [3].

Aufbau der Website

Die übersichtliche Startseite trägt den Titel „Online-Zugriff auf Verdachtsmeldungen über Nebenwirkungen“. Eine

Einstufung von Verdachtsmeldungen auf UAW als schwerwiegend nach EudraVigilance

Eine Verdachtsmeldung auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) gilt als schwerwiegend, wenn die UAW durch den Melder wie folgt eingestuft wird:

- Tödlich
- Lebensbedrohlich
- Stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich
- Führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität
- Kongenitale Anomalie bzw. Geburtsfehler hervorgerufen oder
- Andere medizinisch bedeutsame Beschwerden hervorgerufen

kurze Erklärung schränkt ein, dass sich dies nur auf Arzneimittel bezieht, die in der EU im zentralisierten Verfahren zugelassen sind. Die Aufnahme von Informationen zu national zugelassenen Arzneimitteln ist in Planung [5]. Über Links kommt man weiter zu „Eine Meldung suchen“ und „Eine Nebenwirkung melden“.

Bereits auf der Startseite werden „Wichtige Informationen“ angezeigt, die die richtige Wertung der angezeigten UAW-Meldungen sicherstellen sollen. Explizit wird darauf hingewiesen, dass Verdachtsfälle von UAW angezeigt werden, die aber nicht notwendigerweise mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen oder von ihm verursacht wurden. Die Angabe der Verdachtsfälle dürfe auch nicht so verstanden werden, als sei der Wirkstoff nicht sicher in der Anwendung. Auf der Startseite können unter „Interpretation von Meldungen“ weitere Informationen aufgerufen werden. Dort wird unter anderem festgestellt, dass die Informationen der Website nicht herangezogen werden können, um die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen abzuschätzen.

Eine Meldung suchen

Die Suche ist über Produkt- oder Wirkstoffname möglich. Bis hier erfolgt die Anzeige in deutscher Sprache, detailliertere Daten erscheinen auf Englisch. Zum jeweiligen Wirkstoff/Präparat werden vier Karteikarten angezeigt, die nach Alter, Geschlecht, Meldegruppe und geographischer Lage aufgeschlüsselt werden können:



Welche Funktionen bietet die neue Website www.adrreports.eu?

Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) bietet hier eine Plattform für Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) von EU-weit zugelassenen Arzneimitteln.

Fachleute und Laien können sich über die UAW-Meldungen eines Produkts/Wirkstoffs, differenziert nach Nebenwirkungsgruppen, informieren.

Die Interpretation der Daten ist ohne medizinische Fachkenntnisse problematisch.

- Anzahl einzelner Fälle
- Anzahl Fälle nach Nebenwirkungsgruppen (**Abb. 1**)
- Anzahl Fälle nach ausgewählter Nebenwirkungsgruppe
- Anzahl Fälle nach ausgewählter Nebenwirkung (**Abb. 2**)

Erkennbar ist, bis wann Meldungen erfasst sind, nicht aber ab wann (Zulassungsdatum), was die Einordnung der Anzahl der Meldungen erleichtern würde. Die Aufsplittung der Nebenwirkungsgruppen ist zum Teil sehr detailliert, beispielsweise 21 Nebenwirkungsgruppen mit Bezug „Pankreas“ für Byetta® (Exenatid; Stand Juli 2012). Eine sinnvolle (englische!) Begriffsauswahl bzw. Einbezug aller relevanten

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München, Apotheke Großhadern, Marchioninistraße 15, 81 377 München, E-Mail: dorothea.strobach@med.uni-muenchen.de

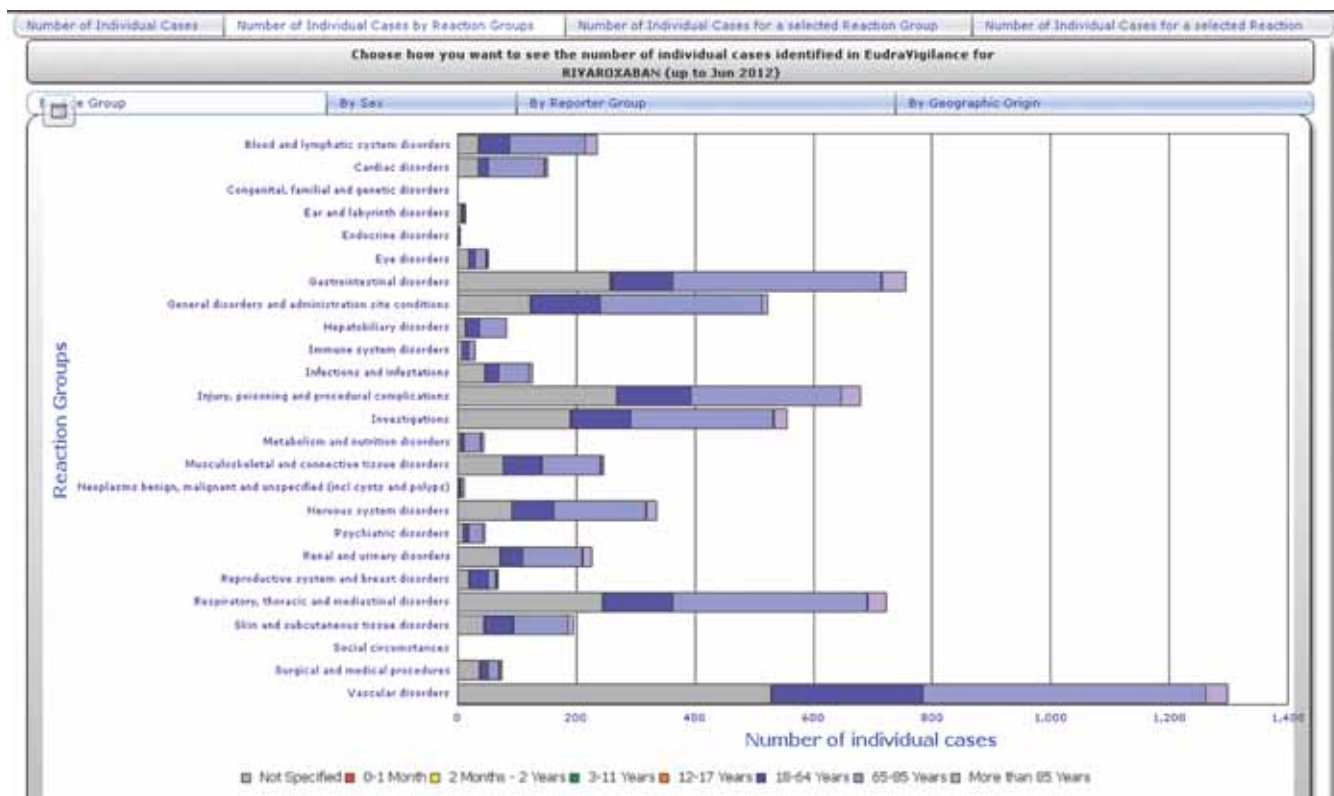


Abb. 1. Darstellung der UAW-Meldungen auf www.adrreports.eu: Beispiel Rivaroxaban; Anzahl einzelner Fälle nach Nebenwirkungsgruppe

Begriffe ohne medizinisches Vorwissen erscheint schwierig.

Eine Nebenwirkung melden

Der Link auf der Startseite führt direkt zu den nationalen Behörden; die Liste ist nach englischem Alphabet sortiert, in der deutschen Übersetzung also nicht alphabetisch. Für Deutschland sind die Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI, zuständig für Sera, Impfstoffe und weitere spezielle Gruppen) hinterlegt. Weitergeleitet auf die allgemeine Startseite des BfArM findet man unter „Pharmakovigilanz/Formulare“ Hinweise zur Meldung und Meldeformulare. Auf der Seite des PEI gelangt man über den Reiter „Vigilanz“ zu einer Seite, die unter anderem einen Link zur Online-Meldung von UAW und eine Übersicht über Meldeformulare (PDFs) enthält.

Erklärtes Ziel der EU-Richtlinie zur Erhöhung der Pharmakovigilanz ist die Meldung von UAW auch durch Patienten. Bislang sollen Patientenmeldungen an das BfArM bereits registriert und bewertet worden sein [4]. Auf der Website des BfArM steht jedoch wenig motivierend für Patienten, dass Be-

richte über UAW in der Regel nur von Heilberuflern entgegengenommen werden, da zur Bewertung detaillierte medizinische Angaben notwendig sind. Patienten werden gebeten, den Meldebogen von einem Arzt ihres Vertrauens ausfüllen zu lassen [1]. Vergleicht man dies mit den Angaben der Website der amerikanischen Food and Drug Administration, so werden diese sachlich richtigen Argumente für eine Meldung durch Heilberufler dort auch genannt, aber weniger absolut formuliert und ermutigen Patienten sicher eher zur UAW-Meldung [8].

Auf der neuen EU-Website heißt es, dass Meldungen normalerweise durch Angehörige der Gesundheitsberufe erfolgen sollen; ausdrücklich wird aber auf die Meldemöglichkeit durch Patienten (bei der nationalen Behörde) hingewiesen. Weiterhin wird ausgeführt, dass die EMA keine UAW-Meldungen direkt von Patienten annehmen und Einzelpersonen auch nicht medizinisch beraten kann.

Technische Voraussetzungen

Diese sind unten auf der Startseite einsehbar. Nutzbar sind beispielsweise Windows XP und Windows 7 mit Firefox 10. Mindestanforderung an

Adobe sind Reader 10.x bzw. Flash Player 10.2.

Zusammenfassung

Die neue EU-Website www.adrreports.eu soll die Transparenz und Meldefrequenz im Bereich Pharmakovigilanz erhöhen und bietet präparat-/substanzbezogene Meldungen zu Verdachtsfällen von UAW, die nach verschiedenen Kriterien aufgeschlüsselt werden können. Die Meldungen entstammen den Spontanmeldesystemen der nationalen Behörden und wurden bereits bisher in EudraVigilance gesammelt und ausgewertet. Neu ist der freie Zugang zu diesen Daten. Für Ärzte und Apotheker können die hinterlegten Daten eine interessante Zusatzinformation bei konkreten UAW-Verdachtsfällen sein. Sie dürfen allerdings nicht überbewertet werden: Inzidenzen und kausale Zusammenhänge sind nicht ablesbar. Als Voraussetzung für ein detektierbares Signal aus Spontanmeldesystemen wird eine Mindestmeldefrequenz von 300 pro Million Einwohner als notwendig angesehen. Nach einer 2012 publizierten Auswertung von Spontanmeldesystemen aus 26 europäischen Ländern erreichten 2009 12 Länder den erforderlichen Wert [7].

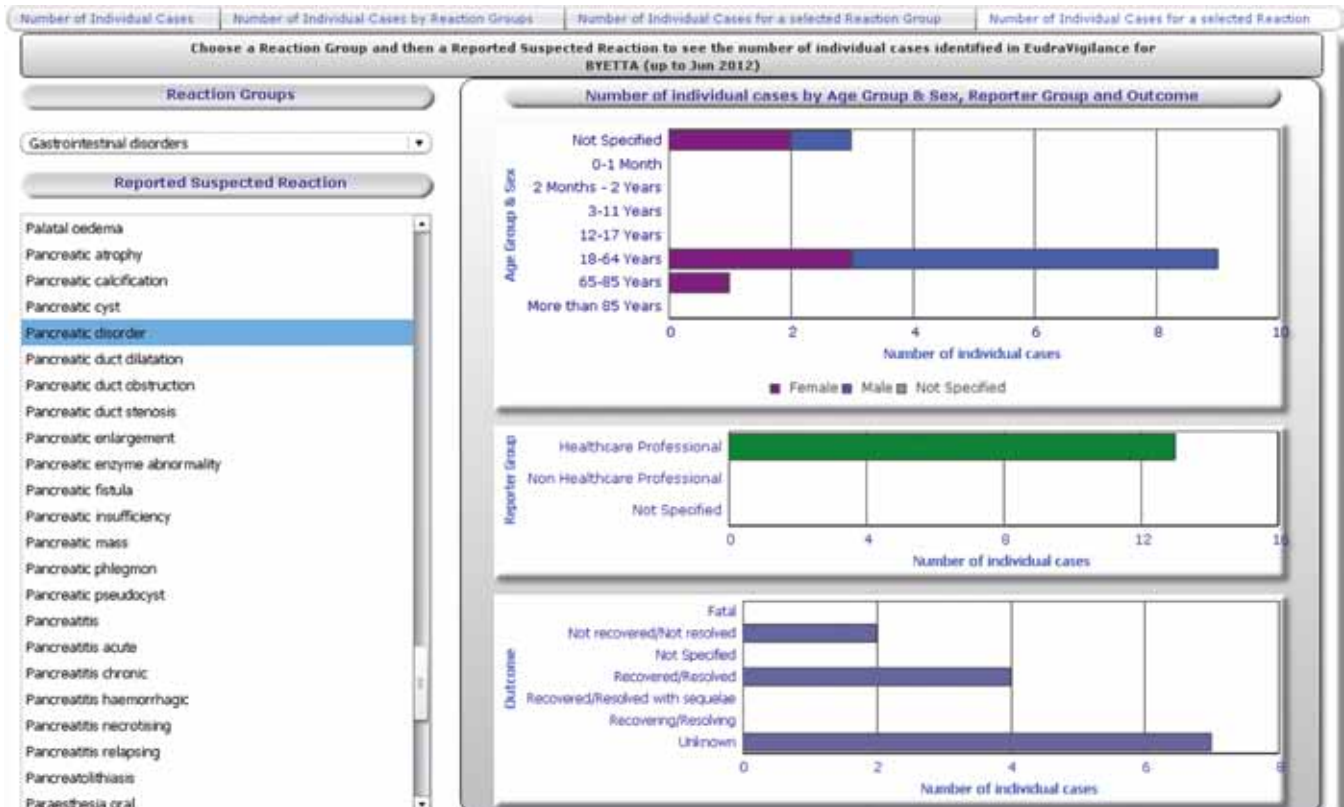


Abb. 2. Darstellung der UAW-Meldungen auf www.adrreports.eu: Beispiel Byetta®; Fälle je ausgewählter Nebenwirkung

Für die Anzeige muss links oben erst die Nebenwirkungsgruppe (Reaction groups) ausgewählt werden, dann die spezifische Nebenwirkung (Reported suspected reaction) markiert. Achtung: rechts bleiben die Details der markierten Nebenwirkung angezeigt, auch wenn im linken Auswahlménú weitergescrollt wird und die markierte Nebenwirkung nicht mehr im Bild ist.

Möglicherweise lassen sich durch die Website neue Synergieeffekte bei der UAW-Meldung durch Heilberufler erschließen: Ist eine ähnliche Meldung bereits hinterlegt, wird ein möglicher Zusammenhang beim eigenen Patienten vielleicht als wahrscheinlicher angesehen und gemeldet.

Die Website ist frei zugänglich und im Sinne der erhöhten Transparenz auch ausdrücklich für Patienten gedacht. Die Erfahrungen, wie in Beipackzetteln aufgeführte potenzielle UAW von Patienten interpretiert werden, lassen allerdings fraglich erscheinen, ob Patienten zwischen den hier aufgeführten Verdachtsfällen und kausalen Zusammenhängen differenzieren werden und wie dies die Compliance beeinflusst. Ohne medizinisches Vorwissen sind detaillierte Meldungen schwer verständlich. Inwiefern die von der EU-Richtlinie geforderte Ausweitung der Meldung von UAW auf die Patienten die Anzahl und Qualität der Meldungen erhöhen wird, bleibt abzuwarten.

Die deutsche Überwachungsbehörde BfArM verweist Patienten eher auf die Meldung durch Heilberufler. Die bereits erwähnte Studie aus 26 europäischen Ländern fand keine erhöhte Meldungsinzidenz, wenn eine direkte Patientenmeldung möglich war [7].

New tool of European pharmacovigilance: www.adrreports.eu. Higher transparency and more reports of adverse drug reactions?

Pharmacovigilance, the evaluation of drug safety, has gained increasing political awareness over the last years. To ensure transparency and increase the number of adverse drug reaction reports the European Medicines Agency (EMA) has launched a free website on suspected adverse drug reactions. The website www.adrreports.eu is available in English since May and in the remaining 22 official EU-languages since June 2012.

Literatur

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmakovigilanz, Formulare. www.bfarm.de (Zugriff am 15.07.2012).
2. EudraVigilance Expert Working Group 2010 Note for Guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual

case safety reports (ICSRs). EMA/H/20 665/04/Final Rev. 2, 15 Oct 2010. London: European Medicines Agency, 2010.

3. Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen, Interpretation von Meldungen, Datenquelle. www.adrreports.eu (Zugriff am 15.07.2012).
4. Farzan J. Neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung in der EU. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2011;3:14–7.
5. Nainggolan L. EU Medicines Agency launches adverse drug event web site. Heartwire. Medscape online May 31, 2012.
6. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft 28.11.2001.
7. Srba J, Descikova V, Vlcek J. Adverse drug reactions: analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007–2009. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1057–63.
8. U.S. Food and Drug Administration. Reporting serious problems to FDA, reporting by consumers. www.fda.gov/safety/MedWatch/HowToReport/UCM053074.htm (Zugriff am 24.06.2012).

Therapiehinweise

Multiple Sklerose

Neue S2e-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS gibt Empfehlungen für die Praxis

Die Diagnose einer multiplen Sklerose kann nach aktuellen Empfehlungen bereits beim ersten Schub und mit einzeitiger Kernspintomographie gestellt werden. Bei der Diagnose der MS sind zahlreiche Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen. Durch den frühzeitigen Beginn einer immunmodulierenden Therapie kann der Verlauf der schubförmigen Erkrankung positiv beeinflusst werden. In der neuen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Krankheitsbezogenen Netzwerks Multiple Sklerose (KKNMS) wird die Therapie des akuten Schubs ebenso diskutiert wie die Basistherapie der MS, die Möglichkeiten der Therapieeskalation und symptomatische Therapien.

Von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Krankheitsbezogenen Netzwerks Multiple Sklerose (KKNMS) wurde eine neue Leitlinie zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen erarbeitet [1]. Die neue S2e-Leitlinie wurde im April 2012 online veröffentlicht und soll im Herbst 2012 in gedruckter Form erscheinen [2]. Im Folgenden werden wichtige Neuerungen bei der Diagnose und Therapie der MS zusammengefasst und die aktuellen Vorgehensweisen skizziert.

Diagnose

Nach der neuen DGN/KKNMS-Leitlinie kann die Diagnose einer multiplen Sklerose in Anlehnung an die international anerkannten McDonald-Kriterien 2010 [3] bereits gestellt werden, wenn nach einem *ersten Krankheitsschub* klinisch nachweisbare Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem vorliegen und sich zusätzlich zwei oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen Magnetresonanztomographie (MRT) finden. Voraussetzung für die Diagnose ist, dass sowohl eine räumliche als auch eine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden können. Für den Nachweis einer zeitlichen Dissemination genügt es inzwischen, wenn in der MRT-Untersuchung *gleichzeitig* eine nichtsymptomatische Gado-linimum-anreichernde Läsion (eine frische Läsion, die nicht geeignet ist, um

die Symptome zu erklären) und eine nichtanreichernde, also ältere Läsion nachgewiesen werden. Somit kann die Diagnose einer MS bei vielen Patienten bereits unmittelbar nach dem ersten Schub und mit einzeitiger Kernspintomographie gestellt werden (bisher war dies frühestens 30 Tage nach dem Beginn der klinischen Symptomatik möglich). Dies ist therapeutisch und prognostisch relevant, denn je früher die Diagnose gestellt wird, desto früher kann mit einer verlaufsmodifizierenden Therapie begonnen werden [2–4].

Ein Knackpunkt ist aber, dass die Diagnose einer MS nach wie vor nur dann gestellt werden darf, wenn es nichts gibt, was die Symptome und Befunde besser erklärt als das Vorliegen einer MS. Als *Differenzialdiagnosen* kommen unter anderem chronisch-infektiöse Erkrankungen (z.B. Borreliose, HIV-Enzephalitis, Lues), zerebrovaskuläre und metabolische Erkrankungen, Kollagenosen, Sarkoidosen, andere entzündlich-demyelinisierende Erkrankungen wie die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die Neuromyelitis optica (NMO) und NMO-Spektrum-Erkrankungen sowie Tumoren in Betracht. Wichtige Hinweise liefern hier serologische Untersuchungen (z.B. Aquaporin-4- und andere Autoantikörper) sowie die Liquordiagnostik (z.B. oligoklonale Banden, Lymphozytenzahl, Antikörper gegen

Masern, Röteln und Herpes zoster). Durch den sorgfältigen Ausschluss von Krankheitsbildern mit ähnlicher Symptomatik können Fehldiagnosen und Fehltherapien vermieden werden [2, 4].

Bei den Verlaufsformen werden nach wie vor die schubförmige MS („relapsing-remitting MS“, RRMS), die primär progrediente MS (PPMS), die sekundär progrediente MS (SPMS) und das klinisch isolierte Syndrom (KIS, clinically isolated syndrome, CIS) unterschieden. Von einem klinisch isolierten Syndrom spricht man, wenn erstmals eine typische klinische Symptomatik auftritt, die für ein demyelinisierendes Ereignis spricht, aber noch keine zeitliche Dissemination nachgewiesen werden kann [1].

Therapie

Wesentliche Änderungen der Therapie-Empfehlungen gegenüber der MS-Leitlinie der DGN von 2008 ergaben sich aufgrund neuer Studien zur Frühtherapie der MS mit immunmodulierenden Basistherapeutika, der Markteinführung von Fingolimod und der Notwendigkeit neuer Sicherheitsvorkehrungen bei der Therapie mit Natalizumab. Die Empfehlungen zur *symptomatischen Therapie* wurden in der neuen Leitlinie deutlich erweitert und umfassen nun sowohl nichtmedikamentöse als auch medikamentöse Maßnahmen bei Spastik und eingeschränkter Mobilität, Ataxie und Tremor, Fatigue, kognitiven Störungen sowie Blasen- und Sexualfunktionsstörungen. Neu hinzugekommen sind Kapitel zur Therapie der MS bei Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und nach der Entbindung sowie Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Varianten der MS (NMO und ADEM) [1, 2].

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie des klinisch isolierten Syndroms sowie der schubförmigen und der sekundär progredienten MS sind in **Abbildung 1** zusammengefasst.

■ Beim *akuten Schub* gilt die kurzfristige Gabe hoch dosierter intravenöser Glucocorticoide, vor allem Methylprednisolon (z.B. Urbason®

Indikation	Klinisch isoliertes Syndrom ¹ (CIS)	Schubförmige multiple Sklerose ¹ (RRMS)	Sekundär progrediente multiple Sklerose ¹ (SPMS)
Eskalations-therapie		1. Wahl ▶ Fingolimod ⁴ ▶ Natalizumab ⁴ 2. Wahl ▶ Mitoxantron (▶ Cyclophosphamid) ⁵	Mit aufgesetzten Schüben Ohne aufgesetzte Schübe
Basistherapie	▶ Glatirameracetat ▶ Interferon beta-1a i.m. ▶ Interferon beta-1a s.c. ▶ Interferon beta-1b s.c.	▶ Glatirameracetat ▶ Interferon beta-1a i.m. ▶ Interferon beta-1a s.c. ▶ Interferon beta-1b s.c. (▶ Azathioprin) ² (▶ Intravenöse Immunglobuline) ³	▶ Interferon beta-1a s.c. ▶ Interferon beta-1b s.c. ▶ Mitoxantron (▶ Cyclophosphamid) ⁵ ▶ Mitoxantron (▶ Cyclophosphamid) ⁵
Schubtherapie	2. Wahl	▶ Plasmaseparation	
	1. Wahl	▶ Methylprednisolonpuls	

Abb. 1. Stufenschema zur Therapie der multiplen Sklerose (MS) nach der S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Krankheits-bezogenen Kompetenznetzwerks Multiple Sklerose (KKNMS) [1].

¹: Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge. Die Darstellung impliziert innerhalb der jeweiligen Indikationsgruppe keine Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber einem anderen. ²: Zugelassen, wenn Interferon beta nicht möglich ist oder unter Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wird. ³: Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. ⁴: Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalations-therapie auch eine Zulassung zur Behandlung therapie-naiver Patienten bei mindestens zwei behindernden Schüben mit Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate und mindestens einer Gadolinium-anreichernden Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT. ⁵: Zugelassen für bedrohlich ver-laufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

CIS: Clinically Isolated Syndrom; RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis; SPMS: sekundär progrediente MS; i. m.: intramuskulär; s. c.: subkutan

solubile forte), als Therapiestand-ard. Bei Fortbestehen der Sym-ptome müssen eine Fortführung der Glucocorticoid-Therapie, eine Erhöhung der Glucocorticoid-Dosis und schließlich die Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

■ Die *immunmodulierenden Basisthera-peutika* Glatirameracetat (Copaxo-ne®), Interferon beta-1a intramus-kulär (Avonex®), Interferon beta-1a subkutan (Rebif®) und Interferon beta-1b subkutan (Betaferon®, Ex-tavia®) werden für die Basistherapie der schubförmigen MS gleicher-maßen empfohlen. Sie sind zudem alle zur Frühtherapie der MS bei Personen mit klinisch isoliertem Syndrom und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicher-ten MS zugelassen. Für eine Thera-pie mit Beta-Interferonen sprechen die langjährige Erfahrung und das bekannt gute Nutzen-Risiko-Ver-hältnis. Als Nebenwirkungen einer Interferon-Therapie sind vor allem grippeartige Symptome zu nen-nen; sie haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und können die Therapie-adhärenz beeinflussen. Lokale Reak-tionen an der Einstichstelle treten

bei den Interferon-Präparaten (in unterschiedlicher Häufigkeit) sowie bei Glatirameracetat auf.

■ Mit *Fingolimod* (Gilenya®) steht die erste moderne *orale* Therapie der schubförmigen MS zur Verfü-gung, allerdings nur Patienten mit hochaktiver MS und für die Eska-lationstherapie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapeutika. Ein Grund für diese Einschränkung ist das erhöhte Risiko für Nebenwirkungen, die unter anderem das Herz-Kreislauf-System, die Augen und die Haut betreffen. Zudem liegen vergleichs-weise wenig Erfahrungen vor – vor allem zu einer Anwendungsdauer von mehr als 2 Jahren. In der Lei-tlinie werden konkrete Hinweise zur Diagnostik möglicher Kontra-indikationen vor Behandlungsbe-ginn, zu erforderlichen Kontroll-untersuchungen und der Therapie akuter MS-Schübe während der Therapie mit Fingolimod sowie zur Beendigung der Behandlung und der Umstellung auf andere MS-The-rapeutika gegeben.

■ *Natalizumab* (Tysabri®) gilt wie Fingo-limod als erste Wahl zur Eskalations-therapie der schubförmigen MS. Es ist ebenfalls zugelassen zur Behand-

lung von therapie-naiven Patienten mit hochaktiver RRMS. Zu beach-ten ist insbesondere das Risiko des Auftretens der zwar seltenen, aber lebensbedrohlichen progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) als Folge einer Infektion mit dem JC-Virus. Das PML-Risiko ist ins-besondere bei einer Therapiedauer von mehr als 24 Monaten erhöht. Daneben sind eine vorherige im-munsuppressive Therapie sowie ein positiver Nachweis von JC-Virus-Antikörpern mit einem erhöhten PML-Risiko assoziiert.

■ Das Zytostatikum *Mitoxantron* (z. B. Ralenova®) sollte aufgrund seiner Nebenwirkungen (z. B. Knochen-marksuppression, Kardiotoxizität) nur in bestimmten Fällen eingesetzt werden: als Eskalationstherapie (2. Wahl) bei schweren Krankheits-verläufen und bei Patienten mit sekundär progredienter MS (insbe-sondere, wenn keine Schübe mehr auftreten [mangels Alternativen]). Bei primär chronisch progredien-ter MS sollte der Einsatz von Mito-xantron nur in besonderen Ausnah-mefällen mit rascher Progredienz im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erwogen werden. Auf-grund der kumulativen Toxizität

von Mitoxantron ist eine Therapie mit diesem Wirkstoff zeitlich begrenzt.

■ **Intravenöse Immunglobuline (IVIg)** sollten bei der schubförmigen MS in Anbetracht der aktuellen Studienlage – wenn überhaupt – nur als Ausweichpräparat bei Nichtwirksamkeit und/oder Unverträglichkeit anderer Substanzen eingesetzt werden; wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils kann der Einsatz von IVIg bei hoher Schubaktivität in der Stillzeit (nach der Entbindung) erwogen werden. Bei sekundär oder

primär progredienter MS ist die Gabe von IVIg wegen mangelndem Wirksamkeitsnachweis nicht indiziert.

■ **Neue symptomatische Therapien** für die MS sind ein Cannabis-Präparat zur Behandlung der therapieresistenten Spastik (Sativex®) sowie 4-Aminopyridin (Fampridin, Fampyra®) zur Verbesserung der Gehfähigkeit.

Quellen

1. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS Online-Version, Stand: 17.07.2012 unter http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/dgn-kknms_ms-ll_20120717_frei.pdf (Zugriff am 30.7.2012).

2. Multiple Sklerose (MS): Neue Leitlinie online verfügbar. S2e-Niveau sichert Qualität bei Diagnose und Therapie der MS. Pressemitteilung des KKNMS und der DGN vom 18. April 2012.
3. Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
4. Klotz L, et al. Diagnostik der Multiplen Sklerose 2010 Revision der McDonald-Kriterien. *Nervenarzt* 2011;82:1302–9.

Birgit Hecht,
Stuttgart

Patienten mit Vorhofflimmern

Rivaroxaban in der Sekundärprävention des Schlaganfalls

Rivaroxaban (Xarelto®) ist in der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern vergleichbar wirksam und sicher wie in der Primärprävention. Dies ergab eine vordefinierte Subgruppenanalyse der ROCKET-AF-Studie.

Patienten, die bereits eine transiente ischämische Attacke (TIA) oder einen ischämischen Insult erlitten haben und unter Vorhofflimmern leiden, haben ein besonders hohes Rezidivrisiko. Dieses kann durch Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin um durchschnittlich 65 bis 70% reduziert werden. Allerdings hat Warfarin viele Nachteile wie Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten. Zudem sind regelmäßige Kontrollen des Gerinnungsstatus erforderlich. Daher wurden neue Antikoagulanzen entwickelt, die in fester Dosis unabhängig von Größe, Körpergewicht, Rasse und Alter eingenommen werden können und bei denen routinemäßig keine Kontrollen des Gerinnungsstatus notwendig sind. Zu diesen Substanzen gehören die *direkten Thrombinantagonisten* wie Dabigatran (Pradaxa®) und die *Faktor-Xa-Antagonisten* wie Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in der Phase-III-Studie ROCKET-AF (The rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K ant-

agonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) im Vergleich zu Warfarin untersucht. Sie erhielten randomisiert entweder 20 mg Rivaroxaban einmal täglich oder Warfarin mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0. In die Studie wurden 14 264 Patienten in 45 Ländern aufgenommen. *Primärer Endpunkt* war die Kombination von Schlaganfall und systemischen Embolien. Hier erwies sich Rivaroxaban als mindestens genauso wirksam wie Warfarin.

In der nun publizierten prädefinierten Subgruppenanalyse sollte verglichen werden, ob der therapeutische Nutzen von Rivaroxaban bei Patienten in der Sekundärprävention nach TIA und Schlaganfall genauso gut ist wie in der Primärprävention. Von den über 14 000 Patienten der ROCKET-AF-Studie hatten 7468 Patienten (52%) einen vorhergehenden Schlaganfall (n=4907) oder eine TIA (n=2561). 6736 Patienten (48%) hatten keine TIA und keinen Schlaganfall. Diese Subpopulation entspricht der Primärpräventionsgruppe. Die Patienten waren im Schnitt in der Primärpräventionsgruppe 75, in der Sekundärpräventionsgruppe 71 Jahre alt. 60% waren Männer. Patienten mit

Schlaganfall oder TIA in der Anamnese hatten seltener eine Hypertonie, einen Diabetes mellitus oder einen vorausgegangenen Myokardinfarkt.

Die Ereignisraten waren bei Patienten in der Sekundärprävention signifikant höher als bei Patienten in der Primärprävention. So betrug die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien pro 100 Patientenjahre 1,44 in der Primärprävention mit Rivaroxaban und 1,88 mit Warfarin. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 23% durch den Faktor-Xa-Hemmer. Bei den Patienten mit vorausgegangenem Schlaganfall betrugen die Ereignisraten 2,79 unter Rivaroxaban und 2,96 unter Warfarin, entsprechend einer 6%igen relativen Risikoreduktion. Für alle übrigen sekundären Endpunkte wie parenchymatöse Hirnblutung, ischämische Schlaganfälle, schwerwiegende behindernde Schlaganfälle, tödliche Schlaganfälle, Myokardinfarkte, vaskulärer Tod und nichtvaskulärer Tod ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen den Patienten in der Primär- und in der Sekundärprävention. Die Häufigkeit *schwerwiegender Blutungen* unterschied sich nicht zwischen Rivaroxaban und Warfarin, und zwar weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention. In der Gesamtgruppe hatte sich unter Rivaroxaban jedoch eine signifikante Reduktion tödlicher und intrakranieller Blutungen im Vergleich zu Warfarin ergeben.

Kommentar

ROCKET AF unterschied sich von anderen Studien zum Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern

dadurch, dass mehr als die Hälfte aller Patienten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall hatten, sie sind als Hochrisikopatienten für Rezidivereignisse anzusehen. Diese präspezifizierte Subgruppenanalyse zeigt, dass Rivaroxaban in der Sekundärprävention genauso gut wirkt wie in der Primärprävention, wobei der absolute Therapieeffekt angesichts der erhöhten Ereignisraten besser ist. Patienten, die

bereits eine TIA und einen Schlaganfall erlitten haben, haben auch ein erhöhtes Risiko von intrazerebralen oder intrakraniellen Blutungen unter Antikoagulation. Dieses Risiko war unter Rivaroxaban signifikant geringer als unter Warfarin. Damit stellt Rivaroxaban eine wichtige wirksame und gegenüber Warfarin sicherere Therapieoption in der Sekundärprävention des Schlaganfalls dar.

Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom

Überlebensvorteil durch Rivaroxaban wird mit erhöhtem Blutungsrisiko erkauft

Trotz medizinischer Standardtherapie haben Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom ein hohes Risiko für ein erneutes ischämisches Ereignis. Die Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 zeigte, dass die zusätzliche Gabe des Faktor-Xa-Hemmers Rivaroxaban bereits in einer Dosis von zweimal täglich 2,5 mg Überlebensvorteile für die Patienten brachte. Blutungskomplikationen traten unter Rivaroxaban vermehrt auf, die Anzahl der tödlichen Blutungen war aber im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Die Ergebnisse genügten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA nicht für eine Zulassung.

Zum akuten Koronarsyndrom (ACS) zählen Myokardinfarkte mit (STEMI) und ohne (NSTEMI) ST-Streckenveränderungen im EKG, sowie die instabile Angina pectoris. Trotz verbesserter Akuttherapie ist die 5-Jahresmortalität des ACS aufgrund rekurrerender ischämischer Ereignisse mit etwa 20 % relativ hoch. Nach der initialen Behandlungsmaßnahme, beispielsweise einer Revaskularisierung, besteht die Standardtherapie aus dem Thrombozytenfunktionshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Thienopyridin, beispielsweise Clopidogrel. Bisherige Studien zeigten, dass Antikoagulanzen in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren können. Einer langfristigen Anwendung in Form einer Sekundärprophylaxe stehen allerdings vermehrte Blutungskomplikationen entgegen. Rivaroxaban (Xarelto®) hemmt Faktor Xa und damit die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Das oral anwendbare Antikoagulans wird bereits für die Prävention und Behandlung venöser Thromboembolien sowie

für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt.

Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome – thrombolysis in myocardial infarction 51) wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach initialer Stabilisierung mit zweimal täglich 2,5 mg oder 5 mg Rivaroxaban oder Placebo behandelt. Zusätzlich erhielten sie die übliche Standardtherapie mit ASS und einem Thienopyridin. Der kombinierte primäre Wirksamkeitsendpunkt war Tod infolge kardiovaskulärer Ereignisse, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren größere Blutungen nach TIMI(Thrombolysis in myocardial infarction)-Klassifikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Bypass-Operation auftraten. Patienten, die wegen Schlaganfall oder TIA in der

Quelle

Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, et al.; for the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315–22.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Vorgeschichte mit ASS und Thienopyridinen behandelt wurden, waren von der Studie ausgeschlossen.

Ergebnisse

In dem Zeitraum von November 2008 bis September 2011 wurden insgesamt 15 526 Patienten in 44 Ländern untersucht. Rivaroxaban reduzierte den primären Endpunkt von 10,7 % mit Placebo auf 8,9 % (Hazard-Ratio [HR] 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–0,96; $p=0,008$), und zwar mit einer signifikanten Verbesserung für beide Dosisgruppen. Die 2,5-mg-Dosis verminderte außerdem die kardiovaskuläre Sterblichkeit (2,7 % vs. 4,1 % mit Placebo, $p=0,002$) und die Gesamtsterblichkeit (2,9 % vs. 4,5 % mit Placebo; $p=0,002$). Dieser Überlebensvorteil war bei der 5-mg-Dosis nicht festzustellen.

Im Vergleich mit Placebo erhöhte Rivaroxaban die Rate größerer Blutungen von 0,6 % auf 2,1 % (HR 3,96; 95%-KI 2,46–6,38; $p<0,001$) und die Rate intrakranieller Blutungen von 0,2 % auf 0,6 %. Das Risiko tödlicher Blutungsereignisse oder sonstiger Nebenwirkungen (z.B. Lebertoxizität) nahm allerdings nicht zu. Mit der 2,5-mg-Dosis traten weniger tödliche Blutungen auf als mit der 5-mg-Dosis (0,1 % vs. 0,4 %; $p=0,04$). Das Risiko für Stentthrombosen wurde durch Rivaroxaban im Vergleich mit Placebo gesenkt (2,3 % vs. 2,9 %). Patienten mit einer TIA oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte profitierten nicht von Rivaroxaban. Hier war die Therapie mit Placebo überlegen.

Kommentar

In der niedrigeren untersuchten Dosis von zweimal täglich 2,5 mg reduzierte Rivaroxaban die kardiovaskuläre Sterblichkeit um relativ 34 %, die Ge-

samtmortalität um 32%, und zwar unabhängig davon, ob ursächlich ein STEMI, NSTEMI oder eine instabile Angina pectoris für das akute Koronarsyndrom verantwortlich war. Da die Blutungsrate dosisabhängig stieg, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der niedrigeren Dosis deutlich besser. Die vorliegende Studie schloss von vornherein Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und ASS-/Thienopyridin-Einnahme aus, da diese nicht von einer zusätzlichen Antikoagulation profitierten. Das könnte ein Grund dafür sein, dass im Gegensatz zu einer anderen Studie mit Apixaban das Nutzen-Risiko-Verhältnis günsti-

ger ausfiel. Außerdem war die Rivaroxaban-Studienpopulation insgesamt jünger und mit weniger kardiovaskulären Risikofaktoren behaftet als in der Apixaban-Studie. Die Ergebnisse sind also möglicherweise nicht übertragbar auf üblicherweise ältere, multimorbide Patienten, die ein besonders hohes Risiko für akute Koronarsynonyme haben.

Die Ergebnisse der ATLAS ACS 2-TIMI 51 waren Grundlage für einen Antrag bei der FDA auf Erweiterung der Zulassung von Rivaroxaban für die Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom. Der Antrag wurde allerdings im Juni dieses Jahres abge-

lehnt. Der Teilantrag zur Prävention von Stentthrombosen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) wurde inzwischen zurückgezogen, der Antrag in Bezug auf die Sekundärprävention nach einem akuten Koronarsyndrom wird zurzeit überarbeitet.

Quellen

Mega JL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.

Roe MT, Ohman EM. A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:85–7. Pressemitteilungen Bayer.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom

APPRAISE-2-Studie mit Apixaban vorzeitig beendet

Apixaban, ein Faktor-Xa-Hemmer, sollte zur zusätzlichen Antikoagulation nach akutem Koronarsyndrom bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten verabreicht werden, um erneuten ischämischen Ereignissen vorzubeugen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Blutungsrate unter Apixaban signifikant anstieg, ohne dass erneute ischämische Ereignisse dabei abnahmen.

Apixaban (Eliquis®) ist, wie Rivaroxaban, ein oral anwendbarer, selektiver Faktor-Xa-Inhibitor, der in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg zur Thromboembolieprophylaxe nach orthopädischen Operationen zugelassen ist. Die Sterblichkeit nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) ist aufgrund wiederkehrender ischämischer Ereignisse relativ hoch. Derzeit werden mehrere Substanzen getestet, welche die Sekundärprävention nach ACS verbessern sollen, ohne das Blutungsrisiko unverhältnismäßig stark zu erhöhen.

Studiendesign

Die APPRAISE-2-Studie (Apixaban for prevention of acute ischemic events 2) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit dem Ziel, festzustellen, ob bei Hochrisiko-Patienten mit ACS der Nutzen von Apixaban das erhöhte Blutungsrisiko aufwiegen kann. Studienpatienten mussten außer einem ACS mindestens zwei weitere Risikofaktoren für rekurrende ischämische Ereignisse aufweisen. Solche Risiko-

faktoren waren: Alter über 65 Jahre, Diabetes mellitus, vorhergegangener Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere Gefäßerkrankung, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder keine Revaskularisierung nach ACS. Zusätzlich zur Standardtherapie (Acetylsalicylsäure [ASS] oder ASS plus Clopidogrel) erhielten die Patienten 2-mal täglich 5 mg Apixaban oder Placebo.

Ergebnisse

Die Studie wurde nach Einschluss von 7392 Patienten vorzeitig abgebrochen, da die Anzahl schwerwiegender Blutungen deutlich zunahm, ohne dass dies durch eine verminderte Anzahl rekurrender ischämischer Ereignisse aufgewogen wurde. Über die Hälfte der Patienten hatten drei oder mehr der im Studienprotokoll genannten zusätzlichen Risikofaktoren. Der primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Sterblichkeit, Myokardinfarkt, oder ischämischer Schlaganfall) trat bei 7,5% der Patienten mit Apixaban und bei 7,9% mit Placebo auf. Auch in Bezug auf die

sekundären Endpunkte gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Größere Blutungen zeigten sich bei 1,3% der Patienten der Apixaban-Gruppe und bei 0,5% der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio 2,59; 95%-Konfidenzintervall 1,50–4,46; $p=0,001$). Insbesondere traten mehr tödliche und mehr intrakranielle Blutungen in der Apixaban-Gruppe auf.

Kommentar der Studienautoren

Die Annahme, dass besonders Hochrisiko-Patienten von einer zusätzlichen Antikoagulation mit einem Faktor-Xa-Hemmer nach akutem Koronarsyndrom profitieren würden, hat sich nicht bestätigt. Ob Apixaban in anderen Populationen oder durch andere begleitende Therapiemaßnahmen bessere Effekte zeigt, sollte weiter untersucht werden.

Fazit

Der Faktor-Xa-Hemmer Apixaban hatte in einer Dosis von 10 mg täglich keinen Einfluss auf vaskuläre Endpunkte nach akutem Koronarsyndrom bei Hochrisiko-Patienten. Wegen signifikanter Zunahme von Blutungskomplikationen wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Quelle

Alexander JH, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Herzstillstand

Wie sinnvoll ist Epinephrin zur Reanimation?

Die prähospital Gabe von Epinephrin bei Patienten mit Herzstillstand hat zwar einen kurzfristigen Nutzen, denn bei mehr Patienten kommt es wieder zu einer spontanen Herzaktion. Langfristig scheint sie jedoch eher negative Wirkungen zu haben, denn nach einem Monat waren Morbidität und Letalität der mit Epinephrin behandelten Patienten im Vergleich zu nicht mit Epinephrin behandelten Patienten erhöht.

Epinephrin (Adrenalin) wird häufig als eine der ersten Maßnahmen bei der Wiederbelebung von ambulanten Patienten mit Herzstillstand eingesetzt. Verschiedene Untersuchungen zur Wirkung von Epinephrin in der kardiopulmonalen Reanimation haben jedoch zu uneinheitlichen Ergebnissen geführt. Daher wurden in einer prospektiven nicht randomisierten japanischen Propensitätsscore-Analyse (siehe Kasten) die Daten von 417 188 Patienten untersucht, die zwischen 2005 und 2008 außerhalb der Klinik einen

Herzstillstand erlitten hatten und als Notfall ins Krankenhaus eingeliefert worden waren. Endpunkte waren das Wiedereinsetzen einer spontanen Herzaktion vor Ankunft im Krankenhaus, Überleben einen Monat nach dem Herzstillstand, Überleben mit guter oder mäßig guter Zerebralfunktion (Cerebral Performance Category – CPC 1 oder 2) und Überleben ohne, mit leichten oder moderaten neurologischen Beeinträchtigungen (Overall Performance Category – OPC 1 oder 2). Die Anwendung von Epinephrin nahm

Propensitätsscore-Analyse

Spezielle Methode zur Auswertung von Beobachtungsstudien, bei denen keine randomisierte Gruppenzuteilung möglich ist (z. B. retrospektive Fall-Kontroll-Studien), um Verzerrungen des Ergebnisses durch unterschiedliche Altersstrukturen und/oder andere Faktoren in der Fall- und in der Kontrollgruppe zu vermeiden.

über die Jahre deutlich zu. Im Jahr 2005 erhielten 190 Patienten Epinephrin und 100 514 Patienten kein Epinephrin. Im Jahr 2008 wurden 8 124 mit Epinephrin behandelt, 103 017 kamen ohne Vorbehandlung mit dem Sympathomimetikum ins Krankenhaus.

Signifikant mehr mit Epinephrin behandelte Patienten hatten vor der Ankunft im Krankenhaus wieder eine spontane Herzaktion als Patienten ohne Epinephrin-Behandlung ($p < 0,001$). Allerdings war das Überleben nach einem Monat insgesamt sowie mit CPC 1/2 oder OPC 1/2 mit Epinephrin in allen Analysenmodellen signifikant schlechter (Tab. 1).

Die prähospital Gabe hatte zwar einen kurzfristigen Nutzen, der jedoch durch die erhöhte Morbidität und Letalität nach einem Monat wieder zunichte gemacht wurde.

Dieser paradoxe Effekt könnte auf den Wirkungsmechanismus von Epinephrin zurückzuführen sein. Es erhöht den koronaren Perfusionsdruck, indem es die Durchblutung der anderen Organe drosselt. Die beta-adrenerge Stimulation kann Rhythmusstörungen auslösen und den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels erhöhen.

Fazit

Epinephrin ist bislang Standard bei der Wiederbelebung von ambulanten Patienten mit Herzstillstand. Diese Praxis muss nun in einer entsprechenden klinischen Studie überprüft werden, die nicht mehr länger als unethisch angesehen werden kann.

Quellen

Hagihara A, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2012;307:1161–8.
Callaway CW. Questioning the use of epinephrine to treat cardiac arrest. JAMA 2012;307:1198–2000.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tab. 1. Wirkung von prähospital bei Patienten mit akutem Herzstillstand angewendetem Epinephrin (Analyse der Daten von 26 802 Patienten, je zur Hälfte prähospital mit Epinephrin behandelt bzw. nicht behandelt)

	Epinephrin (n = 13 401)	Kein Epinephrin (n = 13 401)	Odds-Ratio (95%-KI)
Spontane Herzaktion	2 446 (18,3 %)	1 400 (10,5 %)	
Nicht adjustiert			1,91 (1,78–2,05)
Adjustiert für Propensität*			2,01 (1,83–2,21)
Adjustiert für Propensität und ausgewählte Variablen			2,24 (2,03–2,48)
Adjustiert für alle Kovariablen			2,51 (2,24–2,80)
1-Monatsüberleben	687 (5,1 %)	944 (7,0 %)	
Nicht adjustiert			0,71 (0,64–0,79)
Adjustiert für Propensität			0,71 (0,62–0,81)
Adjustiert für Propensität und ausgewählte Variablen			0,60 (0,49–0,74)
Adjustiert für alle Kovariablen			0,54 (0,43–0,68)
CPC 1 oder 2	173 (1,3 %)	413 (3,1 %)	
Nicht adjustiert			0,41 (0,34–0,49)
Adjustiert für Propensität			0,41 (0,33–0,52)
Adjustiert für Propensität und ausgewählte Variablen			0,40 (0,26–0,63)
Adjustiert für alle Kovariablen			0,21 (0,10–0,44)
OPC 1 oder 2	178 (1,3 %)	410 (3,1 %)	
Nicht adjustiert			0,43 (0,36–0,51)
Adjustiert für Propensität			0,43 (0,34–0,54)
Adjustiert für Propensität und ausgewählte Variablen			0,43 (0,28–0,66)
Adjustiert für alle Kovariablen			0,23 (0,11–0,45)

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; *Propensität: Wahrscheinlichkeit, aufgrund bestimmter Variablen bevorzugt in eine der betrachteten (Therapie-)Gruppen gelangt zu sein.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer

Abciximab – intrakoronare und intravenöse Applikation vergleichbar wirksam

Zur medikamentösen Thrombolyse bei Herzinfarkt werden neben Blutgerinnungshemmern auch Inhibitoren der Thrombozytenaggregation wie beispielsweise der Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer Abciximab (Reopro®) eingesetzt. Kleinere Studien ergaben Hinweise, dass Abciximab bei intrakoronarer Applikation besser wirkte als intravenös verabreicht. In einer groß angelegten klinischen Studie konnte nun aber kein signifikanter Vorteil für die Patienten nachgewiesen werden.

Die wichtigste Maßnahme beim akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ist die rasche Reperfusion. Dennoch kann auch eine unmittelbare Reperfusion die Schädigung des Herzmuskels nicht sofort stoppen.

Abciximab, ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor, der die Thrombozytenaggregation hemmt, verbessert die koronare Mikrozirkulation und verringert die Infarktgröße. Bei intrakoronarer Applikation werden höhere lokale Konzentrationen als bei standardmäßiger intravenöser Applikation erreicht. Bisher wurden aber nur kleinere Studien durchgeführt, um einen Nutzen der intrakoronaren Verabreichung zu belegen. Eine Metaanalyse dieser Studien wies auf eine geringere Letalität und weniger Reinfarkte der intrakoronaren Gabe hin. Diese Effekte sollten nun in einer groß angelegten klinischen Studie überprüft werden.

AIDA-STEMI-Studie

Die AIDA-STEMI-Studie (Abciximab intracoronary versus intravenous drug application in ST-elevation myocardial infarction) ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie. Alle Studienpatienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und Symptomen unter 12 Stunden waren für eine primäre perkutane Intervention (PCI) vorgesehen. Die Patienten erhielten entweder intravenös oder intrakoronar einen Bolus Abciximab in einer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht und eine anschließende Infusion über 12 Stunden in einer Dosis von 0,125 µg/kg Körpergewicht pro Minute. Bereits vor der PCI wurde bei allen Patienten eine standardisierte Therapie mit Heparin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Prasugrel eingeleitet. Primärer Endpunkt

war der kombinierte Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit, Infarkt-Rezidiv und neu aufgetretener Herzinsuffizienz innerhalb von 90 Tagen nach Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten des primären Endpunkts und jeder einzelnen Komponente, Durchblutungsgrad nach Thrombolyse (TIMI), ST-Segment-Auflösung und Infarktgröße. Zur Beurteilung der Medikamentensicherheit wurden Daten zu Blutungen, hämodynamischen Komplikationen (Blutdruckabfall) und lebensbedrohlichen Arrhythmien erhoben.

Intrakoronare Gabe – weniger Herzinsuffizienzen

1032 Patienten erhielten Abciximab intrakoronar, 1033 Patienten intravenös. Nach 90 Tagen gab es in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten, bei denen ein Ereignis des primären Endpunkts aufgetreten war (7% intrakoronar versus 7,6% intravenös; OR 0,91; 95%-KI 0,64–1,28; $p=0,58$). Auch Gesamtsterblichkeit und Reinfarkt-Rate waren in beiden Gruppen ähnlich. Dagegen traten bei intrakoronarer Applikation von Abciximab signifikant weniger neue Herzinsuffizienzen auf (2% versus 4%; OR 0,57; 95%-KI 0,33–0,97; $p=0,04$).

Die Analyse der verschiedenen Subgruppen (Alter, Infarktlokalisation, Killip-Klassifikation, TIMI-Flussrate, Zeit von Symptombeginn bis zur Randomisierung, Thrombektomie, Clopidogrel versus Prasugrel) zeigte keine Unterschiede, bis auf die Gruppe der Frauen, die signifikant von einer intrakoronaren Verabreichung profitierten. Blutungen und andere Komplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Intrakoronare und intravenöse Applikation von Abciximab führten also zum gleichen klinischen Ergebnis. Der in der Metaanalyse erkennbare Trend konnte damit nicht bestätigt werden.

Diskussion

Das kann verschiedene Gründe haben: In der intravenösen Gruppe traten *weniger Ereignisse* des primären Endpunkts auf als erwartet (8% gegenüber erwarteten 12%). Um geringe Behandlungsunterschiede feststellen zu können, hätte die Studienpopulation größer sein müssen.

Experimentelle und klinische Daten zeigen zwar, dass intrakoronar verabreichte Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer Thromben und Mikroemboli schneller auflösen und die Mikrozirkulation rascher wiederherstellen. Dieser Effekt hält aber nur 30 Minuten an. Möglicherweise ist das zu *kurz*, um klinische Effekte hervorzurufen, vor allem bei Patienten, die nach der PCI wieder eine normale Durchflussrate im betroffenen Gefäß haben.

Die meisten der früheren Studien wurden durchgeführt, als die Behandlung mit Clopidogrel bzw. Prasugrel noch nicht routinemäßig bereits vor der PCI eingeleitet wurde. Die Patienten der AIDA-STEMI-Studie bekamen also von vornherein eine *bessere Therapie*.

Die signifikante Abnahme neu aufgetretener *Herzinsuffizienzen* kann pathophysiologisch durch eine verbesserte Durchblutung und eine Reduktion der Infarktgröße erklärt werden. Allerdings konnten keine Effekte auf ST-Segment-Auflösung, Infarktgröße oder linksventrikuläre Auswurfraction festgestellt werden. Der beobachtete Unterschied könnte also zufallsbedingt sein und ist mit Vorsicht zu interpretieren.

Warum *Frauen* von der intrakoronaren Behandlung einen Vorteil haben, kann derzeit nicht erklärt werden. Möglicherweise handelt es sich hierbei ebenfalls um einen Zufallseffekt. Auch ein systematischer Fehler ist bei offenen Studien nicht ausgeschlossen.

Fazit

Die intrakoronare Applikation zeigte zwar keinen Vorteil für den kombinierten Endpunkt der Studie, da sie sich aber als sicher er-

wiesen hat und sie möglicherweise das Auftreten einer Herzinsuffizienz vermindert, sollte die intrakoronare Gabe von Abciximab bevorzugt werden, wenn Abciximab bei Hochrisikopatienten angezeigt ist. Eine routinemäßige intrakoronare Gabe von Abci-

ximab während primärer PCI ist nicht indiziert.

Quellen

Thiele H, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2012;379:923–31.

Bertrand OF, Jolly S. AIDA STEMI: no benefit for intracoronary abciximab. *Lancet* 2012;379:875–7.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Hepatitis C

Neue Virustatika bei therapieresistentem Genotyp 1

Bei Behandlung mit den neuen Virustatika Daclatasvir und Asunaprevir kam es bei einem hohen Anteil an Patienten mit therapieresistenter HCV-Infektion durch Viren vom Genotyp 1 zu Virusfreiheit. Dies konnte in einer randomisierten, offenen Phase-IIa-Studie an 21 Patienten nachgewiesen werden.

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion besteht in einer Kombination aus pegyliertem Interferon alfa (Pegintron®, Pegasys®) und Ribavirin (Copegus®, Rebetol®). Bei 48-wöchiger Anwendung führt diese Behandlung jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten, die mit dem HCV vom Genotyp 1 infiziert wurden, zu einer Ausheilung. Mit dem NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir (Abb. 1) und dem NS3-Proteaseinhibitor Asunaprevir (Abb. 2) befinden sich zwei Substanzen in der klinischen Entwicklung, die die Replikation von Hepatitis-C-Viren des Genotyps 1 hemmen.

In einer offenen, von Bristol Myers Squibb finanzierten Phase-IIa-Studie wurde an 21 Patienten mit therapieresistenter Infektion durch HCV-Genotyp 1, Subtyp 1a oder 1b geprüft, wie häufig es bei Kombinationstherapie mit Daclatasvir und Asunaprevir zu Virusfreiheit kommt [1]. Patienten der Gruppe A (n=11) erhielten Daclatasvir (einmal täglich 60 mg oral) sowie

Asunaprevir (zweimal täglich 600 mg oral), Patienten der Gruppe B (n=10) zusätzlich pegyliertes Interferon alfa (einmal wöchentlich 180 µg subkutan) und Ribavirin (morgens 400 mg und abends 600 mg oral bei einem Körpergewicht <75 kg bzw. zweimal 600 mg bei einem Körpergewicht ≥75 kg) über jeweils 24 Wochen.

Primärer Endpunkt war das *dauerhafte virologische Ansprechen* (SVR, sustained virological response). Als SVR galt, wenn der Plasmaspiegel der HCV-RNS auch 12 Wochen nach Therapieende unterhalb der Nachweisgrenze (10 I.U./ml) lag. **Sekundäre Endpunkte** umfassten den Anteil der Patienten, bei denen auch nach 4-, 12- und 24-wöchiger Behandlungsdauer sowie 24 Wochen nach Abschluss der Therapie keine HCV-RNS im Blut nachweisbar war. Bei den **Sicherheitsendpunkten** wurde die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen und Laborwertveränderungen erfasst. Bei vier Patienten der Gruppe A (36%, zwei von neun mit HCV-Genotyp 1a und zwei von zwei mit Genotyp 1b)

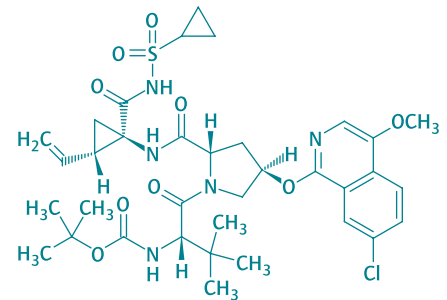


Abb. 2. NS3-Proteaseinhibitor Asunaprevir (Bristol-Myers Squibb)

war die HCV-RNS 12 und 24 Wochen nach Beendigung der Therapie nicht mehr nachweisbar. Bei sechs Patienten (alle mit Genotyp 1a) kam es zu einem Durchbruch des Virus während der Therapie. In allen Fällen konnten hierbei Virusmutationen nachgewiesen werden, welche zu Resistenzen sowohl gegenüber Daclatasvir als auch gegenüber Asunaprevir geführt hatten. Bei einem Patienten war die Therapie gegen Ende der Behandlungsphase wirksam; es kam jedoch danach zu einem Rückfall.

Bei allen zehn Patienten der Gruppe B (neun mit HCV-Genotyp 1a und einer mit Genotyp 1b) war die HCV-RNS 12 Wochen nach Beendigung der Therapie nicht mehr nachweisbar. Auf neun Patienten traf dies auch 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung zu.

Die häufigste unerwünschte Wirkung in beiden Gruppen war *Durchfall*. Bei sechs Patienten stieg die *Alanintransaminaseaktivität* vorübergehend.

Kommentar und Fazit

Im begleitenden Editorial wird darauf hingewiesen, dass eine dauerhafte Virusfreiheit zwar ohne Interferon/Ribavirin erreicht werden kann, dass es aber häufiger zu Durchbruchinfektionen kommt [2]. In beiden Gruppen war bei allen Patienten mit Infektion durch HCV vom Subtyp 1b die HCV-RNS auch 24 Wochen nach Beendi-

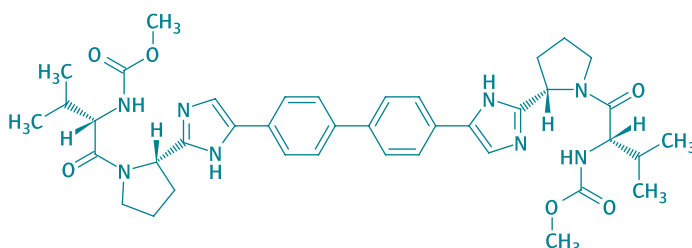


Abb. 1. NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir (Bristol-Myers Squibb)

gung der Therapie nicht mehr nachweisbar. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine japanische Studie [3]. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass der Subtyp 1b besser auf eine Therapie mit Daclatasvir und Asunaprevir anspricht.

Die 24-wöchige Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alfa, Ribavirin, Daclatasvir und Asunaprevir

führte bei nahezu allen Patienten zu einer dauerhaften Virusfreiheit. Diese Ergebnisse geben Anlass zur Hoffnung, dass neue Virustatika die Heilungsrate erhöhen und prinzipiell auch ohne Interferon wirksam sein könnten.

Quellen

1. Lok AS, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012;366:216–24.
2. Chung RT. A watershed moment in the treatment of hepatitis C. *N Engl J Med* 2012;366:273–5.
3. Chayama K, et al. Dual therapy with the NS5A inhibitor BMS-790052 and the NS3 protease inhibitor BMS-650032 in HCV genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012;55:742–8.

Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,
Zusmarshausen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Somatostatin-Analogon

Pasireotid bei Morbus Cushing

Erwachsenen Patienten mit operativ nicht ausreichend behandelbarem Morbus Cushing steht seit kurzem eine medikamentöse Therapieoption zur Verfügung: das Somatostatin-Analogon Pasireotid. Es konnte in einer randomisierten Studie Cortisol schnell und anhaltend senken sowie Symptomatik und Lebensqualität der Patienten bessern. Ein Wermutstropfen ist das Auftreten von Hyperglykämien. Der Wirkstoff wurde im Rahmen einer Pressekonferenz von Novartis Oncology vorgestellt.

Der Morbus Cushing gehört mit einer jährlichen Inzidenz von zwei Personen und einer Prävalenz von 35 (bis 55) Personen pro eine Million Einwohner zu den seltenen Erkrankungen. Ursache ist ein benignes Hypophysenadenom, welches übermäßig viel adrenocorticotropes Hormon (ACTH; Corticotropin) produziert, das wiederum die Nebennieren zu übermäßiger Cortisolproduktion anregt. Dies zeigt sich unter anderem in Stammfettsucht, einer „mondgesichtigen“ Physiognomie, Striae rubrae distensae, Hypertonus, Glucoseintoleranz, Muskelschwäche, Hirsutismus, Menstruationsstörungen/Impotenz, Osteoporose und/oder psychischen Veränderungen. Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung des Tumors. Sie bringt aber maximal drei von vier Patienten eine Remission, und mindestens 15% erleiden ein Rezidiv [1].

Pasireotid: Angriffspunkt direkt am Hypophysenadenom

Mit Pasireotid (Signifor®) erhielt im April 2012 erstmals ein Medikament die europäische Zulassung zur Thera-

pie erwachsener Patienten mit M. Cushing, „für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder bei denen eine Operation fehlgeschlagen ist“. Das Somatostatin-Analogon greift direkt am Tumor an: Es bindet mit hoher Affinität an vier der fünf bekannten humanen Somatostatin-Rezeptoren (sst), insbesondere an sst₅, welcher von Hypophysenadenomen vermehrt exprimiert wird. Infolge der Aktivierung dieser Rezeptoren wird die Freisetzung von Corticotropin aus den betreffenden Zellen gehemmt.

Cortisol, Gewicht, Blutdruck und Lipide gesenkt

In eine zulassungsrelevante Phase-III-Studie waren 162 Patienten mit M. Cushing eingeschlossen. Die meisten (n=135) hatten eine persistierende oder rezidivierende Erkrankung, 80% waren bereits operiert. Die Teilnehmer wurden auf eine sechsmonatige subkutane Gabe von zweimal täglich 900 bzw. 600 µg Pasireotid randomisiert; es folgte eine offene Phase von weiteren sechs Monaten. Ein Placebo-Arm wäre bei diesen schwerkranken Patienten

ethisch nicht vertretbar gewesen. Nach drei Monaten wurde bei Nonrespondern, deren freies Cortisol im Urin (UFC) mehr als das Doppelte des Normalwerts von 145 nmol/24 Stunden betrug und/oder den Ausgangswert überschritt, die Dosis auf zweimal 1200 µg bzw. zweimal 900 µg erhöht. Dies war bei insgesamt 45 Patienten erforderlich, die offen weiter in der Studie mitgeführt wurden.

Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten mit UFC-Normalisierung nach sechs Monaten ohne Notwendigkeit einer Dosiserhöhung. Er wurde von 26,3 bzw. 14,6% der Patienten unter zweimal 900 µg bzw. zweimal 600 µg Pasireotid erreicht; damit wurde nur für die höher dosierte Therapie die Nullhypothese widerlegt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war vermutlich nicht nur dosisbedingt: Wie sich zeigte, lag der UFC-Wert zu Studienbeginn in der Gruppe mit 900 µg zweimal täglich im Durchschnitt bei 782 nmol/24 Stunden (95%-Konfidenzintervall: 195 bis 6123) und in der Gruppe mit 600 µg zweimal täglich bei 1156 nmol/24 Stunden (220 bis 22944). Somit gehörten ausgerechnet zum Studienarm mit der niedrigeren Dosierung mehr Patienten mit höherer Krankheitsaktivität. Trotzdem konnte bei fast allen Patienten – bis auf sechs Personen – der UFC-Wert gesenkt werden.

Im Median war der UFC-Wert nach sechs Monaten um fast 50% reduziert. Dieser Wert wurde bereits nach etwa zwei Monaten erreicht. Der morgendliche Serum-Cortisolspiegel lag in der Gesamtpopulation nach sechs Mona-

ten um 7,4% und der Plasma-Corticotropinspiegel um 12,8% unter dem Ausgangswert.

Über die Veränderungen dieser endokrinen Parameter hinaus besserte sich auch die klinische Symptomatik der Patienten. Die Teilnehmer beider Gruppen verloren in zwölf Monaten durchschnittlich 6,7 kg an Körpergewicht (signifikante Verbesserung gegenüber Baseline, $p < 0,001$). Ihr systolischer Blutdruck sank um 6,1 mmHg und der diastolische um 3,7 mmHg (jeweils $p = 0,03$). Die Triglyceride wurden um 2 mg/dl verringert und LDL-Cholesterin um 15 mg/dl ($p < 0,001$). Dies wirkte sich auch auf die Lebensqualität aus; sie verbesserte sich um 11,1 Punkte laut HRQoL (Health-related quality of life). Bei Patienten mit darstellbarem Tumorschrumpfte dieser um 46,3% (900-µg-Gruppe) bzw. 9,1% (600-µg-Gruppe) der ursprünglichen Größe [2].

Unerwünschte Wirkung: Hyperglykämie

Eine eher ungünstige Entwicklung nahm der Blutzuckerspiegel: Bei etwa

40% der Patienten beider Gruppen traten Hyperglykämien auf. Diese waren nach Diarrhöen (58%) und Übelkeit (52%) die dritthäufigste unerwünschte Wirkung. Die Hyperglykämien dürften darauf zurückzuführen sein, dass Pasireotid die Insulinsekretion vermindert. Kausale Überlegungen sprechen für eine Behandlung mit GLP1-Analoga und DPP-4-Inhibitoren; gemeinsam mit Metformin und Sulfonylharnstoffen haben sie sich bei Patienten mit Hyperglykämie unter Pasireotid bewährt. Weitere Studien sollen aufzeigen, wie der hyperglykämische Effekt von vornherein minimiert werden kann.

Zulassungsstatus

Pasireotid ist seit Juni 2012 in Deutschland verfügbar. Für den Therapiebeginn wird die Dosis von 600 µg zweimal täglich empfohlen. Sie sollte nach zwei Monaten überprüft werden und kann auf 900 µg zweimal täglich angepasst werden. Zur Beherrschung von Nebenwirkungen ist jederzeit eine Dosisreduktion auf 300 µg zweimal täglich möglich. Bei Nonrespondern sollte die

Behandlung nach zwei Monaten beendet werden. Eine frühzeitige Beendigung der Behandlung bei Nonrespondern ist auch unter Kostenaspekten sinnvoll: Die Therapiekosten liegen mit 600 bzw. 900 µg zweimal täglich bei rund 170 Euro pro Tag (Stand Juli 2012).

Quelle

Prof. Dr. Christof Schöfl, Erlangen; Prof. Dr. Stephan Petersenn, Hamburg; Prof. Dr. Jochen Schopohl, München; Launch-Pressveranstaltung „Signifor®: Erste zugelassene medikamentöse Therapie für Patienten mit Morbus Cushing“, Nürnberg, 2. Mai 2012, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Hofmann BM, et al. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg* 2008;108:9–18.
2. Colao A, et al. A 12-month phase-3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012;366:914–24.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Depression

Besserer Schlaf als Marker für Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik

Bei der Suche nach einem biologischen Korrelat der Depression ist seit einiger Zeit die zirkadiane Dysregulation mehr in den Fokus gerückt. Das pathophysiologische Konzept und die Möglichkeit der psychopharmakologischen Beeinflussung standen im Mittelpunkt eines Symposiums von Servier Deutschland beim DGPPN-Kongress 2011.

Alle endogenen Funktionen folgen einer von den „Clock-Genen“ der einzelnen Körperzellen vorgegebenen Periodizität. Gesundheit und Wohlbefinden scheinen ganz wesentlich davon abzuhängen, wie gut diese Einzelrhythmen koordiniert sind. Für die Synchronisation sorgen die bilateral über der retinohypothalamischen Bahn gelegenen Nuclei suprachiasmatici (SCN). Ein wichtiger Zeitgeber für diese „Master-Clock“ ist das Licht. Gegenspieler ist das beim Signal „Dunkelheit“ aus der Glandula pinealis freigesetzte Melatonin. Das Hormon veranlasst nicht nur jede einzelne Körperzelle, auf den Ru-

hemodus umzuschalten, sondern unterstützt auch im Sinne eines positiven Feedbacks die Steuerungsfunktionen der inneren Uhr.

Es gibt vielfache Indizien für eine starke Interaktion von *Biorhythmus* und *affektiver Befindlichkeit*. Für depressive Patienten typisch sind tageszeitliche Schwankungen von Stimmung, Antrieb und Konzentration sowie ein irregulärer Schlaf-Wach-Rhythmus. Aus dem Takt sind aber auch endogene Prozesse wie die zirkadianen Verläufe von Körperkerntemperatur, Hormonsynthese und Neurotransmitteraktivität.

Mit Agomelatin (Valdoxan®) steht inzwischen ein Antidepressivum zur Verfügung, das mit seinem andersartigen Wirkprofil gute Voraussetzungen zur Resynchronisation entgleister zirkadianer Rhythmen mitbringt. Agomelatin bindet in hoher Affinität als Agonist an die melatonergen MT_1/MT_2 -Rezeptoren und als Antagonist an die serotonergen $5-HT_{2C}$ -Rezeptoren. Diese molekularen Strukturen werden relativ selektiv und zirkadian im Nucleus suprachiasmaticus, Hippokampus und präfrontalen Kortex exprimiert – zerebralen Strukturen, von wo aus gleichermaßen chronobiologische und affektive Prozesse gesteuert werden. Die antidepressive Wirksamkeit beruht nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand auf der Synergie beider Mechanismen.

Marker für eine chronobiologische Dysfunktion ist die *Durchschlafstörung*. Charakteristisch für Patienten mit Depression sind unter anderem die völlig ungeordnet ablaufenden Tiefschlafepisoden. Mit Agomelatin lässt sich der Schlaf reorganisieren und das physiologische Schlafmuster wiederherstellen [1]. Aus polysomnographischen

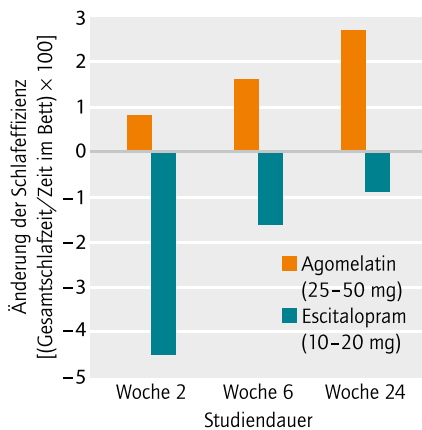


Abb. 1. Veränderung der Schlafeffizienz unter antidepressiver Therapie mit Agomelatin oder Escitalopram [nach 2]

Untersuchungen lässt sich zudem ableiten, dass der positive Effekt auf den Schlaf kein sekundäres Phänomen im Zuge der Stimmungsaufhellung ist wie bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), sondern Zeichen der erfolgreichen Resynchronisation der zirkadianen Rhythmik. Im doppelblinden Vergleich mit dem SSRI Escitalopram (Ciprallex®; n=67) war bei den mit Agomelatin behandelten Patienten (n=71) bereits nach zwei Wochen eine Verbesserung der Schlafeffizienz erkennbar gewesen,

während sich im SSRI-Kollektiv das Verhältnis von im Bett verbrachter Zeit und Schlafdauer zunächst deutlich verschlechtert hatte (Abb. 1) [2].

Die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin ist jedoch nicht auf Patienten mit Schlafstörungen beschränkt, wie eine differenzierte Auswertung der gepoolten Daten von drei Placebo-kontrollierten Studien zeigt. Bei der Berechnung des therapeutischen Effekts mit der Hamilton-Depression-Scale ohne die Items 4, 5 und 6 (Probleme mit dem Ein- und Durchschlafen bzw. Früherwachen) hatte sich an der Signifikanz des Abstands zu Placebo nichts verändert [3–5]. Agomelatin wirkt bei allen Symptomen und Schweregraden der Depression. Die Wirkung setzt häufig bereits in der ersten Behandlungswoche ein und bietet nach Remission auch langfristig einen guten Schutz vor einer erneuten depressiven Episode. Agomelatin wird in der Regel gut vertragen. Die Nebenwirkungsinzidenz lag in den kontrollierten Studien im Placebo-Bereich. Complianceförderlich dürfte sein, dass – anders als bei einigen serotonergen Antidepressiva – nicht mit Gewichtszunahme oder Störungen der Sexualfunktionen zu rechnen ist [6].

Quellen

Prof. Dr. Helge Frieling, Hannover, Prof. Dr. med. Göran Hajak, Bamberg, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, München; Satellitensymposium „Spektrum Depression: Differenzierung von Diagnostik und Therapie“, veranstaltet von Servier Deutschland GmbH im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2011, Berlin, 24. November 2011.

1. Quera-Salva MA, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:691–6.
2. Quera-Salva MA, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252–62.
3. Léo H, et al. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2C}-antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239–47.
4. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93–100.
5. Olié JP, Kaspar S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:661–73.
6. Kennedy SH, Rizvi SL. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010;24:479–99.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Epilepsie

Modifikation unzureichend wirksamer Therapie mit Add-on-Lacosamid

Zwei Drittel der Epilepsiepatienten sind lebenslang auf eine medikamentöse Anfallsprophylaxe angewiesen. Vor diesem Hintergrund kommen der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie eine besondere Bedeutung zu. Was in dieser Hinsicht von dem Antikonvulsivum Lacosamid zu erwarten ist, war Gegenstand eines Satellitensymposiums beim 84. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Wiesbaden.

Bei etwa jedem zweiten Epilepsiepatienten ist die initiale Monotherapie erfolgreich und kann fortgeführt werden [1]. In der Diskussion ist gegenwärtig das Vorgehen bei den Patienten mit persistierender Anfallsaktivität: Soll erst einmal auf ein anderes Antikonvulsivum umgestellt oder sofort eine zweite Substanz dazugegeben werden? Auf Daten klinischer Studien kann man sich bei der Entscheidung nicht stützen. Als Orientierung dient der

Vorschlag einer schottischen Arbeitsgruppe [2]. Demnach ist es sinnvoll, ■ zu substituieren, wenn der erste Therapieversuch überhaupt keine Veränderung der Anfallsaktivität bewirkt oder zu intolerablen Störungen geführt hat, und ■ zu kombinieren (Add-on-Therapie), wenn der erste Therapieversuch die Anfallssituation zumindest teilweise gebessert hat und die Verträglichkeit gut oder akzeptabel war.

Um das Nutzen-Risiko-Profil eines Add-on-Regimes zu optimieren, hat es sich bewährt, parallel zur Aufdosierung des Kombinationspartners die Dosis des ersten Antikonvulsivums zu reduzieren. Mit der – vor allem frühen – Kombination von zwei Antikonvulsiva ist die Hoffnung auf einen additiven oder synergistischen Effekt verbunden. In Epilepsiemodellen lässt sich das vor allem dann erreichen, wenn die antikonvulsive Aktivität der Partner auf unterschiedlichen Mechanismen beruht. An klinischer Evidenz hapert es jedoch. Zu den wenigen Beispielen zählt eine auf diesen Aspekt fokussierende Auswertung der Zulassungsstudien von Lacosamid.

Lacosamid (Vimpat®) ist indiziert zur Behandlung von Epilepsiepatienten mit fokalen Anfällen „add-on“ zu anderen Antikonvulsiva. Seine molekularen Zielstrukturen sind zwar wie bei vielen anderen Antikonvulsiva auch die spannungsabhängigen Natriumkanäle. Doch zur Dämpfung der

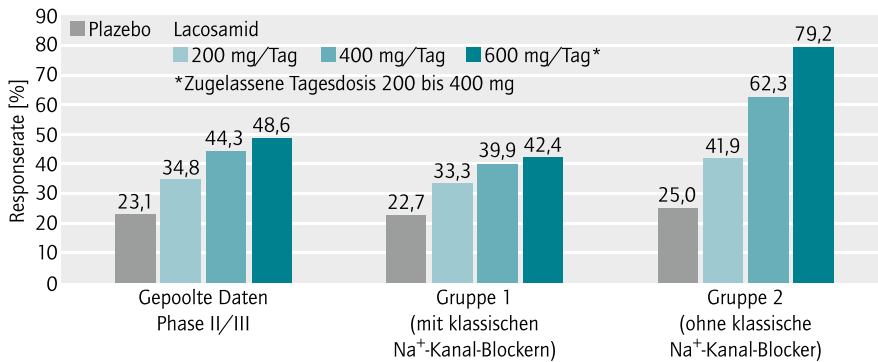


Abb. 1. Responderraten nach Add-on-Lacosamid in Abhängigkeit von der antikonvulsiven Komedikation (Post-hoc-Analyse der Zulassungsstudien/Intention-to-treat-Population) [nach 3]

epilepsietypischen neuronalen Hyperexzitabilität wird selektiv der *langsame Inaktivierungsmechanismus*, nicht wie bei den „klassischen“ Natriumkanalblockern der schnelle Inaktivierungsmechanismus verstärkt. Als vorteilhaft für das klinische Management gilt die unkomplizierte Pharmakokinetik von Lacosamid mit linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung und einer vom hepatischen Enzymsystem weitgehend unabhängigen Metabolisierung. In der Post-hoc-Analyse der Zulassungsstudien war unterschieden worden, ob Lacosamid oder Plazebo einer Basistherapie mit oder ohne Natrium-

kanalblocker hinzugefügt worden war. Natriumkanalblocker sind Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbamazepin und Phenytoin. Basistherapien ohne Natriumkanalblocker bestanden aus Levetiracetam, Valproinsäure, Topiramat, Phenobarbital, Zonisamid, Tiagabin, Pregabalin, Gabapentin oder Benzodiazepinen. Eine Basistherapie ohne Natriumkanalblocker lag bei knapp einem Fünftel der Studienteilnehmer vor. In beiden Kollektiven war der Anteil der Patienten mit mindestens 50%iger Anfallsreduktion in den Verum-Armen signifikant höher als in den Kontrollgruppen. Die Chance auf

Response war jedoch höher (Abb. 1) und das Risiko für Nebenwirkungen geringer, wenn Lacosamid nicht mit einem Natriumkanalblocker kombiniert worden war [3]. Weitere Erkenntnisse zur Anfallskontrolle und Verträglichkeit der Kombination von Lacosamid mit verschiedenen Basisantiepileptika soll die derzeit laufende prospektive, nichtinterventionelle Beobachtungsstudie VITOBA (Vimpat® added to one baseline AED) bringen.

Quellen

Prof. Dr. med. Michael Nitsche, Göttingen, Prof. Dr. med. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork; Satellitensymposium „Fokale Epilepsien: Die erste Monotherapie hat versagt, was nun?“, veranstaltet von UCB Pharma im Rahmen des 84. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 29. September 2011.

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
2. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66:1817-29.
3. Sake JK, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055-68.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Typ-2-Diabetiker

Hochrisikopatienten erfordern eine optimale Thrombozytenfunktionshemmung

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist einer der wesentlichen Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung (KHK) und mit einem deutlich erhöhten Risiko für das akute Koronarsyndrom und die Herzinsuffizienz assoziiert. Die Prognose der diabetischen KHK und insbesondere des akuten Koronarsyndroms ist bei Typ-2-Diabetikern deutlich schlechter als bei Stoffwechselgesunden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für eine optimale Thrombozytenfunktionshemmung, wobei neuere Substanzen wie Prasugrel und Ticagrelor dem Clopidogrel überlegen sind, so das Fazit eines von der Firma Lilly im Rahmen der 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) veranstalteten Satellitensymposiums.

Der Typ-2-Diabetes ist einer der häufigsten und wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose und somit für die koronare Herzerkrankung mit den sich daraus ergebenden Folgeerkrankungen wie akutes Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz. Heute sterben 75% aller Typ-2-Diabetiker an einem

kardiovaskulären Ereignis und 75% aller Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom haben einen Prä- oder manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Aber nicht nur die Inzidenz der KHK ist bei Typ-2-Diabetikern um das Dreifache erhöht, sondern auch die Letalität. So haben Typ-2-Diabetiker ein ebenso

hohes Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis wie Stoffwechselgesunde nach einem überstandenen Infarkt. Deshalb gilt der Diabetes mellitus Typ 2 auch als KHK-Äquivalent. Die schlechtere Prognose zeigt sich insbesondere beim akuten Koronarsyndrom. Aber auch das Risiko im weiteren Verlauf eine Herzinsuffizienz zu erleiden und daran zu versterben, ist bei Diabetikern höher als bei Nichtdiabetikern.

Charakteristika der diabetischen KHK

Typisch für die diabetische KHK ist, dass sie sich sehr viel *früher* manifestiert und *rascher fortschreitet* als bei Stoffwechselgesunden. Darüber hinaus *fehlt* häufig die *typische Symptomatik*, insbesondere Stenokardien. Stattdessen klagen die betroffenen Patienten über *Dyspnoe*, was die Diagnosestellung erschwert und verzögert. Nicht selten verläuft die koronare Herzerkrankung sogar *vollständig stumm*, dies gilt sogar

für Myokardinfarkte. Morphologisch ist die diabetische KHK charakterisiert durch einen diffusen Befall auch der kleineren Gefäße im Sinne einer Mehrgefäßerkrankung.

Aber auch bei der Therapie der diabetischen KHK gibt es Besonderheiten. Wegen des diffusen Befalls ist häufig eine vollständige operative oder interventionelle Revaskularisation nicht möglich. Folge ist, dass auch nach einem solchen Eingriff weiterhin Beschwerden im Sinne von Stenokardien bestehen. Dazu kommt, dass bei Typ-2-Diabetikern häufig auch *mikroangiopathische Veränderungen* vorliegen, die ebenfalls zu einer Myokardischämie führen können. Darüber hinaus besteht ein erhöhtes *Rezidivstenose-Risiko* auch in Stents. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist die *Stentthrombose*, die ebenfalls bei Diabetikern häufiger auftritt als bei Stoffwechselgesunden.

Pathophysiologische Besonderheiten

Eine wesentliche Ursache für das hohe Arterioskleroserisiko bei Typ-2-Diabetikern sind zirkulierende Glykosylierungsprodukte als Folge der Hyperglykämie. Dazu kommt eine ausgeprägte *endotheliale Dysfunktion*, wobei zirkulierende Zytokine eine Rolle spielen dürften. Zusätzlich besteht eine erhöhte Prädisposition zur *Plaqueruptur*. Ein zentraler Gesichtspunkt ist die *gesteigerte Thrombozytenaktivität* und ihre vermehrte Neigung zur Aggregation, was Folge einer vermehrten Ausbildung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren sein dürfte. Darüber hinaus besteht bei vielen Typ-2-Diabetikern auch eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie, was wiederum die Atherogenität im Sinne einer synergistischen Gefäßschädigung verstärkt.

Optimale Thrombozytenfunktionshemmung erforderlich

Angeichts der erhöhten Gerinnungsbereitschaft und der verstärkten Neigung zur Thrombozytenaggregation ist beim akuten Koronarsyndrom von Typ-2-Diabetikern eine *optimale Thrombozytenfunktionshemmung* erforderlich. Der bisherige Standard umfasste die Kombination Acetylsalicylsäure und Clopidogrel über zwölf Monate. Doch Clopidogrel hat einen sehr komple-

xen pharmakokinetischen Aktivierungsweg mit der Folge, dass nicht bei allen Patienten eine ausreichende Wirksamkeit garantiert ist. Dies lässt sich auch durch eine Erhöhung der Loading-Dose auf 600 mg nicht kompensieren. Die im Einzelfall unzureichende Clopidogrel-Wirkung dürfte eine der wichtigsten Ursachen der koronaren Spätthrombose nach Stentimplantation sein.

In den letzten Jahren wurden zwei neue Thrombozytenfunktionshemmer, nämlich *Prasugrel* (Efient®) und *Ticagrelor* (Brilique®) zugelassen. Vorteilhaft ist der einfachere Aktivierungsweg, was bei allen Patienten eine zuverlässige Wirkung garantiert. Die Überlegenheit gegenüber Clopidogrel konnte für Prasugrel in der TRITON-TIMI-38-Studie [1, 2]) und für Ticagrelor in der PLATO-Studie [3] belegt werden. Eine Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie ergab, dass Typ-2-Diabetiker wesentlich stärker von Prasugrel profitieren als Stoffwechselgesunde. Während bei Nicht-Diabetikern der kombinierte Endpunkt (kardiovaskuläres Ereignis, Tod, Schlaganfall) durch Prasugrel nicht signifikant von 12,3% auf 11,5% ($p=0,16$) gesenkt werden konnte, reduzierte sich das Risiko bei Typ-2-Diabetikern signifikant von 19,2% auf 14,6% ($p=0,001$). Besonders ausgeprägt war die günstigere Wirkung bei der Verhinderung der Stentthrombose. Dieses Risiko wurde durch Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel von 2,8% auf 1,6% ($p=0,02$) gesenkt. Ähnliche Subgruppenanalysen wurden auch für Ticagrelor durchgeführt. Auch hier schnitten die Diabetiker etwas günstiger ab als Stoffwechselgesunde, jedoch war der Unterschied nicht ganz so ausgeprägt wie bei Prasugrel.

Fazit

Der Typ-2-Diabetes ist einer der häufigsten und wichtigsten Risikofaktoren für die KHK und die sich daraus ergebenden Komplikationen wie akutes Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz. Die Prognose des Diabetikers mit KHK und akutem Koronarsyndrom ist signifikant schlechter als bei Stoffwechselgesunden. Dies ergibt sich aus der schwierigen Koronarmorphologie und den be-

sonderen pathophysiologischen Gegebenheiten, insbesondere der deutlich verstärkten Thrombozytenaggregationsbereitschaft.

Deshalb besteht die Notwendigkeit für eine optimale Thrombozytenfunktionshemmung, wobei neuere Substanzen wie Prasugrel und Ticagrelor vorteilhafter sind als Clopidogrel, vor allem auch in der Verhinderung der gefürchteten Stentthrombose.

Quellen

Prof. Matthias Leschke, Esslingen; Satellitensymposium „Zu Risiken und Nebenwirkungen beim Patienten mit Diabetes mellitus“, veranstaltet von Lilly Deutschland GmbH im Rahmen der 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG), Stuttgart, 16. Mai 2012.

Antman EM, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with Prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028–33.

Murphy SA, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI-38 trial. *Eur Heart J* 2008;29:2473–9.

Steg PG, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131–41.

Dr. med. Peter Stiefelhofen,
Hachenburg

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

WWW.

arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff

Beilagenhinweis:

Dieser Ausgabe liegt der Katalog International Pharmaceutical and Medical Publications 2013 des Deutschen Apotheker Verlags bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Pasireotid** (Signifor, Novartis) bei Cushing-Syndrom, wenn eine Operation nicht infrage kommt oder fehlgeschlagen ist (siehe Notizen Heft Nr. 3/2012).
- **Pixantron** (Pixuvri, CTI Life Sciences) als Monotherapie bei Patienten mit mehrfach rezidiertem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (siehe Notizen Heft Nr. 4/2012).
- **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex) für die Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer G551D-Mutation im CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator)-Gen (siehe Notizen Heft Nr. 7/2012).
- **Ferumoxytol** (Rienso, Takeda/Amag) zur intravenösen Behandlung von Eisenmangel-Anämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (siehe Notizen Heft Nr. 6/2012).

Zulassungsempfehlung für Ceftarolinfosamil (Zinforo, AstraZeneca): Das breit wirksame Cephalosporin soll für die Behandlung von Erwachsenen mit komplizierten Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie mit ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Zulassungsempfehlung für Glycopyrroniumbromid (Enurev Breezhaler, Seebri Breezhaler, Tovanor Breezhaler, Novartis): Das altbekannte Parasympatholytikum soll als Inhalation zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 21.06.2012

Zulassungsempfehlung für Teduglutid (Revestive, Nycomed): Das rekombinant hergestellte Analogon des menschlichen Glucagon-like-Peptides 2 (GLP-2) soll für Behandlung erwachsener Patienten mit Kurzdarmsyndrom eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Zulassungsempfehlung für Brentuximab Vedotin (Adcetris, Takeda): Das Konjugat des monoklonalen Antikörpers Brentuximab mit dem Zytostatikum

Monomethylauristatin E soll für folgende Indikationen zugelassen werden:

1. Für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem CD30-positivem Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Mehrfach-Chemotherapie keine Behandlungsoptionen sind.
2. Für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL).

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Zulassungsempfehlung für Decitabin (Dacogen, Janssen-Cilag): Das Cytosin-Nucleosidanalogon wirkt als DNS-Methyltransferase-Hemmer. Es soll für die Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren mit neu diagnostizierter De-novo- oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) zugelassen werden, die keine Kandidaten für eine Standardinduktions-Chemotherapie sind.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Zulassungsempfehlung für Alipogen Tiparvovec (Glybera, uniQure biopharma): Die Gentherapie soll für die Behandlung schwerer Pankreatitiden bei Patienten mit angeborenem Lipoproteinlipase-Mangel eingesetzt werden. Mit Alipogen Tiparvovec werden Lipoproteinlipase-produzierende Gene mithilfe eines viralen Vektors in die Muskelzellen injiziert. Bislang wurde das Mittel nur bei 27 Patienten untersucht.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Zulassungsempfehlung für Crizotinib (Xalkori, Pfizer): Der selektiv wirkende, orale Hemmer der Rezeptortyrosinkinase ALK (Anaplastic lymphoma kinase) soll für die Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, Abbott): Der Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Blocker soll nun auch bei Erwachsenen mit Spondylarthritis ohne röntgenologischen

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Nachweis der Erkrankung eingesetzt werden können, die jedoch eindeutige Entzündungszeichen zeigen, wie erhöhtes C-reaktives Protein, und die nicht ausreichend auf NSAR ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Aztreonam (Cayston, Gilead): Das Antibiotikum soll nun für die Suppression von chronischen Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Etanercept (Enbrel, Pfizer): Der TNF-alpha-Blocker kann zukünftig auch zur Behandlung einer Polyarthrit oder ausgedehnten Oligoarthritis bei Patienten ab zwei Jahren eingesetzt werden, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Methotrexat ansprechen oder diese nicht vertragen.

Bei Psoriasis-Arthritis kann Etanercept zukünftig bei Patienten ab einem Alter von zwölf Jahren angewendet werden, wenn diese nicht ausreichend auf eine Therapie mit Methotrexat angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Zudem kann Etanercept zukünftig bei Patienten ab zwölf Jahren mit Entesitis-assoziiierter Arthritis angewendet werden, die nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Everolimus (Afinitor, Novartis): Der mTOR-Inhibitor soll nun auch für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, Her2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom in Kombination mit Exemestan eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, Abbott): Der Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Blocker soll nun auch zur Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerem Morbus Crohn eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Zulassungserweiterung für Darunavir (Prezista, Janssen-Cilag) empfohlen: Das HIV-Therapeutikum soll nun auch für die Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Keine Zulassungsempfehlung für Taliglucerase alfa (Elelyso, Pfizer): Obwohl das Nutzen-Risiko-Profil der Enzymersatztherapie für Patienten mit Gaucher-Krankheit vom Typ 1 (nichtneuropathische Form) positiv beurteilt wurde, konnte das CHMP keine Zulassungsempfehlung aussprechen, weil in der EU für Velaglucerase alfa (Vpriv) ein Exklusivrecht in dieser Indikation besteht. Velaglucerase alfa wurde im August 2010 mit Orphan-Drug-Status zugelassen und erhielt dabei eine zehnjährige Marktexklusivität.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Neue Kontraindikationen für Dexamethason (Ozurdex, Allergan): Zur Anwendung am Auge soll Dexamethason kontraindiziert sein bei aphaken Augen mit einer Ruptur der hinteren Linsenkapsel oder bei Augen mit Vorderkammer-Intraokular-Linsen (ACIOL) und einer Ruptur der hinteren Linsenkapsel.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Neue Kontraindikation für Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Der direkte orale Thrombinhemmer soll nicht mehr zusammen mit Dronedaron eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Empfehlung zur Dosierungsänderung in schweren Fällen für Doripenem (Doribax, Janssen-Cilag): Bei der Behandlung einer beatmungsassoziierten Pneumonie soll bei Patienten mit erhöhter renaler Clearance oder bei Infektionen mit Non-Fermentern (v.a. Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter) die Dosis von Doripenem auf 1000 mg alle 8 h verdoppelt werden. Zudem kann eine längere Behandlung über 10 bis 14 Tage erforderlich sein.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Rote-Hand-Brief des Herstellers; AkdÄ Drug Safety Mail vom 11. Juli 2012

Empfehlung zur Anwendungsbeschränkung von Tolperison (z.B. Mydocalm): Das Muskelrelaxans soll zukünftig nur noch in oraler Form und bei Erwachsenen mit Spastizität nach Schlaganfall angewendet werden. In anderen Indikationen und in parenteraler Form soll Tolperison nicht mehr eingesetzt werden. Tolperison ist seit den 1960er Jahren in verschiedenen europäischen Ländern zur Behandlung von Spastizität aufgrund neurologischer Erkrankungen und von Muskelspasmen bei Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen zugelassen, allerdings wurden immer wieder Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Die nun erfolgte Anwendungsbeschränkung ist das Ergebnis einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Empfehlung zur Anwendungsbeschränkung von Trimetazidin (in Deutschland kein Handelspräparat verfügbar): Trimetazidin soll zukünftig nur noch als Zweitlinien- und Add-on-Therapie bei Pati-

enten mit Angina pectoris eingesetzt werden. Für alle anderen Indikationen (Schwindel, Tinnitus, Verminderung der Sehschärfe und Beeinträchtigung des Sehfelds) beurteilt das CHMP das Nutzen-Risiko-Profil als negativ. Einem nicht ausreichend belegten Nutzen steht ein erhöhtes Risiko neurologischer unerwünschter Reaktionen gegenüber, insbesondere das Auftreten Parkinson-ähnlicher Symptome oder Restless-Legs-Syndrom.

Mitteilung der EMA vom 22.06.2012

Eingeschränkte Anwendung von Calcitonin-haltigen Arzneimitteln: Calcitonin-haltige Arzneimittel sollen nur noch kurzzeitig angewendet werden, weil sich bei längerer Anwendung das Krebsrisiko erhöht. Ärzte sollten die intranasale Zubereitung zur Behandlung der Osteoporose nicht mehr verordnen. Diese Zubereitung soll zurückgezogen werden.

Die Injektionslösung sollte nur noch bei folgenden Indikationen eingesetzt werden:

- Prophylaxe eines akuten Knochenverlusts aufgrund einer plötzlichen Immobilisierung für zwei Wochen, maximal für vier Wochen
- Paget-Krankheit bei Patienten, die auf alternative Medikamente nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, für maximal drei Monate
- Hyperkalzämie bei Krebs

Die Therapie mit Calcitonin sollte mit der niedrigsten möglichen Dosis über die kürzest mögliche Zeit durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 19.07.2012

Zulassungsantrag zurückgezogen zu Tesamorelin (geplanter Handelsname Egrifta, Ferrer International): Der Wirkstoff war zur Reduktion von übermäßigem viszeralem Fettgewebe bei Patienten mit antiretroviraler Therapie bei HIV-Infektion vorgesehen. Das CHMP erwog aufgrund der Studienlage, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Substanz nicht positiv zu beurteilen.

Mitteilung der EMA vom 26.06.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Lorcaserin (Belviq, Arena Pharmaceuticals): Der Serotoninagonist (aktiviert den Serotonin-2C-Rezeptor im Gehirn) soll zur Reduktion

von Übergewicht in Kombination mit einer kalorienreduzierten Ernährung und Bewegungstherapie eingesetzt werden, und zwar bei Erwachsenen mit einem BMI ab 30 kg/m² bzw. ab 27 kg/m² bei gleichzeitigem Vorliegen von Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämie.

Mitteilung der FDA vom 27.06..2012

Zulassung für Mirabegron (Myrbetriq, Astellas): Der Beta-3-Adrenozeptoragonist wurde in Form einer langsam freisetzen- den Tablette für die Behandlung von Patienten mit überaktiver Blase zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.06..2012

Zulassung für Carfilzomib (Kyprolis, Onyx): Der selektive Proteasom-inhibitor wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit multip- lem Myelom zugelassen, die mit min- destens zwei Therapien einschließlich Bortezomib und einer immunmodu- latorischen Therapie behandelt wur- den. Daten aus einer noch laufenden Phase-III-Studie müssen nachgereicht werden.

Pressemitteilung der FDA vom 20.07.2012

Zulassung für Phentermin plus Topira- mat (Qsymia, Vivus Inc.): Die Kombi- nation kann zusätzlich zu kalorienre- duzierter Ernährung und körperlicher Bewegung für das Gewichtsmanage- ment von übergewichtigen Erwachse- nen ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 kg/m² eingesetzt werden, bei denen mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor wie Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder Fettstoffwechsel- störung vorliegt.

Presseinformation der FDA vom 17.07.2012

Zulassungserweiterung für Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (Truvada, Gilead): Das Kombinationspräparat kann nun zur Präexpositionsprophy- laxe einer HIV-Infektion bei Personen mit negativem HIV-Test im Rahmen weiterer Schutzmaßnahmen einge- setzt werden.

Pressemitteilung der FDA vom 16.07.2012

Dosierungshinweis zu Cefepim (Maxipime, Bristol-Myers Squibb): Die Dosierung muss bei eingeschränkter Nierenfunk- tion angepasst werden. Obwohl dies be- kannt ist, wurden Fälle von nichtkonvul-

sivem Status epilepticus bei Patienten berichtet, die Cefepim in einer nicht an die Nierenfunktion angepassten Dosis erhalten hatten.

Mitteilung der FDA vom 26.06..2012

Sicherheitshinweis zu Dalfampridin (Am- pyra, Biogen): Die FDA wies auf das er- höhte Risiko von Krampfanfällen bei der Therapie einer multiplen Sklerose hin. Weil eine eingeschränkte Nieren- funktion das Anfallsrisiko erhöht, wird empfohlen, die Nierenfunktion der Pa- tienten vor Therapiebeginn und unter der Behandlung regelmäßig zu prüfen. Patienten mit Nierenfunktionsstörun- gen und Anfällen in der Anamnese soll- ten nicht mit Dalfampridin behandelt werden.

Mitteilung der FDA vom 23.07.2012

Sicherheitshinweis zu Opioiden: Die FDA hat eine neue REMS (Risk evaluation and mitigation strategy) für Opioide mit verzögerter Freisetzung und für lang wirksame Opioide eingeführt. Hiermit sollen Fehlverordnung und falsche Anwendung der Opioide ver- ringert werden. Zu den wichtigsten Komponenten der REMS zählen ein Training der Verordner, aktualisierte Dokumente für die Patienteninfor- mation und Audits.

Mitteilung der FDA vom 9.07.2012

Sicherheitshinweis zu Ondansetron (z. B. Zofran, GSK): Nach vorläufigen Ergeb- nissen einer klinischen Studie kann durch eine 32-mg-Dosis Ondansetron i. v. das QT-Intervall verlängert werden. Die Firma GlaxoSmithKline (GSK) hat angekündigt, die Produktinformation entsprechend anzupassen. Die niedri- gere Dosierung von 0,15 mg/kg alle vier Stunden kann weiterhin verabreicht werden. Eine intravenöse Einzeldosis sollte 16 mg nicht übersteigen. Daten der neuen klinischen Studie werden in der Produktinformation ergänzt. Die Dosierungsempfehlungen für oral verabreichtes Ondansetron bleiben un- verändert.

Mitteilung der FDA vom 29. Juni 2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Panitumumab (Vec- tibix, Amgen): Bei Behandlung mit Panitumumab kommt es sehr häufig zu schweren Hautreaktionen (Grad 3)

einschließlich seltener Fälle von Haut- nekrosen, die zu lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Kom- plikationen führen können. Eine Über- prüfung von Berichten aus klinischen Studien und nach der Zulassung identi- fizierte fünf Fälle von nekrotisierender Faszitis: Drei verliefen tödlich, zwei waren lebensbedrohlich. Patienten mit schweren Hautreaktionen sollten wegen möglicher entzündlicher oder infektiöser Spät komplikationen über- wacht werden; eine entsprechende Behandlung ist gegebenenfalls unver- züglich einzuleiten. Bei schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen muss die Behandlung mit Panitumumab un- terbrochen oder beendet werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ vom 10.07.2012

Rote-Hand-Brief zu Ambrisentan (Volib- ris, GSK): Der selektive Endothelin-A- Rezeptorantagonist darf nicht bei Pa- tienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) angewendet werden. Eine klinische Studie bei Patienten mit IPF zeigte in der Ambrisentan-Gruppe im Vergleich zu Placebo höhere Raten an stationären Behandlungen infolge res- piratorischer Probleme, an Mortalitäts- ereignissen sowie an respiratorischer Funktionsminderung. Patienten mit IPF, die bereits eine Behandlung mit Ambrisentan erhalten haben, sollen sorgfältig untersucht und alternative Therapien sollen in Erwägung gezogen werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ vom 9.07.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Änderung der Fachinformation von Pro- tonenpumpenhemmern: Die verschrei- bungspflichtigen Protonenpumpen- inhibitory Omeprazol, Esomeprazol/ Naproxen, Omeprazol/Ketoprofen, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantopra- zol, Rabeprazol können – insbesondere in hoher Dosierung und bei Einnahme über eine längere Zeit (> 1 Jahr) – das Risiko von Oberschenkelhals-, Handge- lenks- und Wirbelfrakturen vor allem bei älteren Patienten oder bei Vorlie- gen anderer bekannter Risikofaktoren mäßig erhöhen. Ferner trat bei Patien- ten, die für mindestens drei Monate, je- doch in den meisten Fällen für ein Jahr mit verschreibungspflichtigen Pro-

tonenpumpeninhibitoren behandelt wurden, eine schwere Hypomagnesiämie auf. Daher wurden die Hersteller aufgefordert, ihre Fachinformationen entsprechend zu ändern und auf diese Risiken hinzuweisen.

Mitteilung des BfArM vom 26.07.2012

Informationsbrief zu Temsirolimus (Torisel, Pfizer): Während der Verpackung wurden bei den auf dem deutschen Markt vertriebenen Chargen AGBV/99 und AGQQ/13 von Torisel in einer geringen Anzahl von Durchstechflaschen des Verdünnungsmittels kleine Glasfragmente festgestellt. Es gibt aktuell keinen Anhaltspunkt, dass die Sicherheit oder Wirksamkeit von Torisel von diesem Vorkommen beeinflusst sind. Um das Verletzungsrisiko durch eine Glasfragmente enthaltende Durchstechflasche des Torisel-Verdünnungsmittels einzugrenzen, müssen die bereits in der Gebrauchsinformation angegebenen Handlungsanweisungen befolgt werden.

Mitteilung des BfArM vom 19.07.2012
AkDÄ Drug Safety Mail vom 19.07.2012

Stufenplanverfahren zum Risiko von Überdosierungen mit **Methotrexat**-haltigen Arzneimitteln: Änderungen der Produktinformation, der Packungsbeilage und der Packungsbeschriftung von Methotrexat-haltigen Arzneimitteln sind zum 31. Oktober 2012 angeordnet, die eindringlicher als bisher vor der Gefahr einer Überdosierung warnen und auf die einmalige wöchentliche Einnahme der verordneten Dosis hinweisen.

Mitteilung des BfArM vom 17.07.2012
AkDÄ Drug Safety Mail vom 29.06.2012

Sicherheitshinweis zu Carboplatin-haltigen Arzneimitteln: Nach Bewertung der Filtrationsdaten, die vom Zulassungsinhaber Medac vorgelegt wurden, empfiehlt das BfArM bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung die Filtration aller potenziell mit Partikeln belasteten Carboplatin-haltigen Arzneimittel mit dem Sterifix Injektionsfilter (0,2 µm, B. Braun) oder dem Spritzenvorsatzfilter Infufil Air (0,2 µm, Fresenius Kabi). Da das Arzneimittel in einigen Indikationen als unverzichtbar anzusehen ist, hält es

das BfArM im Sinne der Versorgungssicherheit für notwendig, die durch die Ergebnisse von „Nicht-Arzneibuch-Methoden“ (LED-Leuchten-Methode) bedingten Chargenrückrufe bzw. Nichtvermarktung unter Auflage der Filtrierung auszusetzen. Diese Empfehlung gilt so lange, bis die Ursache der Auskristallisationen ermittelt und behoben sind.

Die Untersuchungen hatten ergeben, dass es sich bei den Partikeln um substanzspezifische Auskristallisationen des Wirkstoffs handelt. Trotz dieser Ausfällungen liegt der Wirkstoffgehalt weiterhin innerhalb der Produktspezifikationen. Bisher sind dem BfArM keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Carboplatin-Präzipitaten gemeldet worden, zumindest mittel- und langfristige Risiken können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Betroffen von den Auskristallisationen sind Konzentrate zahlreicher pharmazeutischer Unternehmer.

Mitteilung des BfArM vom 11.07.2012
AkDÄ Drug Safety Mail vom 11.07.2012

Bettina Christine Martini, Legau,
und Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines 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 Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70 191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70 329 Stuttgart