AMT 29. Jahrgang Heft 5 Mai 2011

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

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

Osteoporosetherapie mit Denosumab

Behandlung der chronischen Migräne

Akutes Koronarsyndrom:
Doppelte Clopidogrel-Dosis nach PCI?

HER2-positives fortgeschrittenes Mammakarzinom:
Vinorelbin/Trastuzumab als First-Line-Therapie geeignet

Fingolimod: Neue orale Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit multipler Sklerose

Notizen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

5

PVST · Deutsche Post AG · Entgelt bezahlt · E3763 · Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart · Postfach 10 10 61 · 70009 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
29. Jahrgang · Heft 5
Mai 2011

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

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

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

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

Gelistet in:
EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Lunge und Medikamente 141
An pulmonale Nebenwirkungen wird zu selten gedacht

Übersichten

Johann D. Ringe, Leverkusen
Denosumab – das erste Biologikum in der Osteoporosetherapie 142
Grundlagen, Wirksamkeit und Indikationen

Hans-Christoph Diener, Charly Gaul, Zaza Katsarava und Dagny Holle, Essen
Behandlung der chronischen Migräne 149

Zertifizierte Fortbildung 155

Klinische Studie

Akutes Koronarsyndrom:
Weniger kardiovaskuläre Ereignisse nach PCI unter doppelter Clopidogrel-Dosis 157

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 158
Odanacatib: Cathepsin-K-Inhibitor zur Behandlung der Osteoporose – Brentuximab vedotin: Konjugierter Antikörper erfolgreich bei Hodgkin-Lymphom

Therapiehinweise 159
Rezidivierendes Ovarialkarzinom: Kein Überlebensvorteil mit einer frühen Rückfallbehandlung – HER2-positives fortgeschrittenes Mammakarzinom: Kombination von Vinorelbin und Trastuzumab als First-Line-Therapie geeignet

Kongresse, Symposien, Konferenzen 163
Fingolimod: Neue orale Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit multipler Sklerose – Neuromuskuläre Erkrankungen: Schwacher Muskel, gestörte Atmung – Der kardiale Risikopatient perioperativ: Wichtig ist eine individuelle Risikostratifizierung – Ernährungstherapie bei Intensivpatienten: Wann ist die Gabe von Glutamin indiziert? – RADIANT-Studienprogramm: Hemmung von mTOR bei neuroendokrinen Tumoren – Rheumatische Erkrankungen: Remission ist das Ziel der Therapie

Notizen 172

Impressum 171

Lunge und Medikamente

An pulmonale Nebenwirkungen wird zu selten gedacht

Schätzungen zufolge tritt bei fast jedem fünften Patienten im Krankenhaus während seiner Behandlung eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Während bei einer zunächst unklaren Leberwerterhöhung in der Regel sofort an eine medikamentöse Ursache gedacht wird, ist das Thema „pulmonale Nebenwirkungen" nicht so präsent, weshalb diese häufig übersehen oder verzögert diagnostiziert werden. Wie die Präsentationen auf der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., die vom 7. bis 10. April 2011 in Dresden stattfand, zeigen, sind pulmonale Nebenwirkungen jedoch von großer Relevanz.

Allgemein bekannt ist das medikamentös, genauer gesagt durch Acetylsalicylsäure (ASS) oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), induzierte Asthma bronchiale, das – wie auch das Anstrengungsasthma – den intrinsischen Asthmaformen zugeordnet wird. Häufiger sind allerdings medikamentös induzierte interstitielle Parenchymveränderungen, wobei eine Vielzahl histomorphologischer Reaktionsmuster beschrieben ist. Das Spektrum reicht vom einfachen Ödem und Hämorrhagien über zelluläre Infiltrate (diffus, lymphozytär, eosinophil, riesenzellig) bis hin zu fibrosierenden und granulomatösen Veränderungen. Entsprechend variiert auch der Befund im Röntgenbild oder im hochauflösenden CT (HRCT). Neben interstitiellen Infiltraten wie bei einer exogen allergischen Alveolitis können auch COP-ähnliche Veränderungen (COP: kryptogene organisierende Pneumonie) oder Bilder wie bei einer idiopathischen Lungenfibrose auftreten.

Die Liste der infrage kommenden Medikamente ist ebenfalls sehr lang. Sie reicht nahezu über das gesamte Alphabet – von A wie Amitriptylin und Amiodaron über B wie Bleomycin und Busulfan und C wie Cyclophosphamid und Carbamazepin bis hin zu Methotrexat, Phenytoin und Sulfasalazin. Erfreulicherweise gibt es inzwischen eine Website (www.Pneumotox.com), die einen aktuellen Überblick über mögliche „Übeltäter" gibt und jedem interessierten Arzt zur Verfügung steht.

Doch warum ist die Zuordnung bzw. die Diagnosestellung im klinischen Alltag oft so schwierig? Sicherlich liegt es daran, dass viele der infrage kommenden Medikamente bei Patienten mit eventuellen pulmonalen Komorbiditäten eingesetzt werden. So wird eine Amiodaron-Therapie oft bei Patienten mit Herzinsuffizienz eingeleitet. Verschlechtert sich die Dyspnoe, wird zunächst an eine Lungenstauung gedacht, und auch röntgenologisch lässt sich eine solche nicht immer ohne Weiteres von einer Amiodaron-induzierten Lungenfibrose abgrenzen. Erst wenn eine Intensivierung der diuretischen Medikation keine Besserung bringt, wird an das auslösende Medikament gedacht. Auch eine COP, ebenfalls eventuell durch Amiodaron verursacht, wird leicht als Pneumonie fehlinterpretiert. Bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis können entsprechende Lungenveränderungen sowohl durch die Grunderkrankung als auch durch Methotrexat verursacht sein. Und bei Patienten mit malignen Erkrankungen muss bei Manifestation einer Lungenerkrankung neben einer Lymphangiosis carcinomatosa auch eine Chemotherapie-induzierte Lungenfibrose diskutiert werden. Dazu kommt, dass man diesen oftmals schwerkranken Patienten nicht immer eine invasive pulmonale Diagnostik zumuten kann und will, so dass der klinischen Bewertung meist Vorrang eingeräumt werden muss. Oft reicht aber – wie häufig in der Medizin – einfach schon das „Daran denken"! Damit gelingt bei vielen Betroffenen schon allein durch das Absetzen des Medikaments eine kausale Therapie.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Literatur

Lazarou J, et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998;279:1200–5.

Foucher P, et al. Pneumotox on the web. http://www.pneumotox.com (Letzter Zugriff am 14.04.2011).

Camus P, et al. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir 2001;18(Suppl 32):93s–100s.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Denosumab – das erste Biologikum in der Osteoporosetherapie

Grundlagen, Wirksamkeit und Indikationen

Johann D. Ringe, Leverkusen

Die Entdeckung des RANK-/RANKL-/Osteoprotegerin-Signalwegs ist ein entscheidender Fortschritt im Verständnis des Knochenstoffwechsels. Das zweimal jährlich subkutan zu applizierende Biologikum Denosumab hemmt RANK-Ligand und steuert so die Osteoklastenaktivität. Die Daten der bislang größten im Bereich Osteoporose durchgeführten Studie (FREEDOM) belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab. Der Wirkstoff ist seit Mai 2010 zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer hormonablativen Therapie bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.
Im vorliegenden Beitrag werden die Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose, der Wirkungsmechanismus von Denosumab sowie die Ergebnisse des klinischen Studienprogramms zusammengefasst. Weiterhin wird auf die Anwendung von Denosumab bei verschiedenen klinischen Ausgangssituationen eingegangen.

Arzneimitteltherapie 2011;29:142–8.

Nur etwa 20% der 8 Millionen Osteoporose-Patienten in Deutschland erhalten eine medikamentöse Osteoporosetherapie einschließlich der Verordnung von Calcium-Vitamin-D-Supplementen. Die Behandlungszahlen nehmen mit zunehmendem Alter ab, obwohl der Behandlungsbedarf steigt [1]. Hinzu kommt, dass die Therapietreue (Adhärenz; ergibt sich aus Compliance und Persistenz, d. h. aus der Einhaltung der Einnahmevorschriften und der tatsächlichen Therapiedauer) der Osteoporose-Patienten überwiegend sehr unbefriedigend ist [2]. Die derzeit am häufigsten verordneten oralen Bisphosphonate setzen mehr als 50% aller Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres ab bzw. es werden nur etwa 50% der verordneten Tabletten eingenommen [3]. Für das Haupttherapieziel, die Frakturrisikosenkung, ist eine Einnahme von mindestens 80% der Tabletten erforderlich [4]. Bei reduzierter Compliance bzw. Persistenz wurden signifikant niedrigere Raten der Frakturrisikominderung nachgewiesen als in den jeweiligen Zulassungsstudien erzielt worden waren [4, 5]. Innovative Therapeutika, die aufgrund des Einnahmemodus eine verbesserte Compliance garantieren, sind daher dringend erforderlich, um Morbidität und Kosten bei der Volkskrankheit Osteoporose zu senken. In diesem Zusammenhang ist das im Mai 2010 unter anderem für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassene Denosumab (Prolia) eine interessante Substanz.

Grundlagen der direkt an der Pathogenese der Osteoporose angreifenden Therapie

Bei der Pathogenese aller Osteoporoseformen steht eine Dysbalance des Bone remodeling im Vordergrund. Progredienter Knochenverlust entsteht, da die Knochenneubildung mit der Knochenresorption nicht Schritt hält. Die Erforschung der Molekularbiologie der Osteoklastogenese durch Differenzierung, Fusion und Aktivierung von Vorstufen der „colony forming unit"-Makrophagen (CFU-M) ergab eine Steuerung durch drei wichtige Proteine, die zur Tumornekrosefaktor-Superfamilie (TNF) gehören:

- Osteoprotegerin (OPG),
- RANK-Ligand (Receptor activator of nuclear factor-κB ligand) und dessen Rezeptor
- RANK [6–9].

Dabei wurde RANK-Ligand als primärer Mediator der Osteoklastenaktivität identifiziert, essenziell für Reifung, Funktion und Überlebenszeit der Osteoklasten. Das von Osteoblasten gebildete Protein bindet an seinen Rezeptor RANK auf den Osteoklasten-Vorläuferzellen und induziert somit deren Differenzierung und Fusion zu ausgereiften Osteoklasten, die in der Lage sind, Knochen zu resorbieren [10].
Das ebenfalls von Osteoblasten gebildete Osteoprotegerin ist ein natürlicher Antagonist von RANK-Ligand. Es ist ein Glykoprotein, das durch Bindung von RANK-Ligand die oben beschriebene Kaskade der Osteoklastogenese bremst bzw. verhindert [7, 9, 11] (**Abb. 1**). Eine ausbalancierte osteoblastäre Produktion der beiden Antagonisten Osteoprotegerin und RANK-Ligand gewährleistet das

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Westdeutsches Osteoporose Zentrum (WOZ) und Medizinische Klinik 4, Klinikum Leverkusen gGmbH, Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen, E-Mail: ringe@klinikum-lev.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

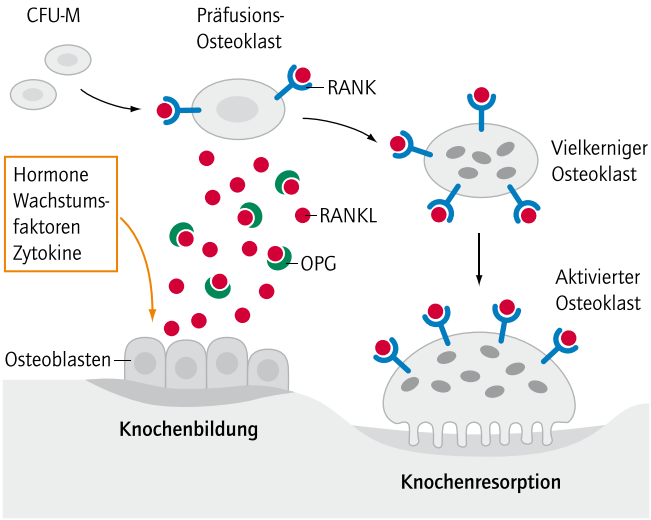

Abb. 1. Das Verhältnis zwischen RANK-Ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) ist entscheidend für das Ausmaß der Knochenresorption
CFU-M: colony forming unit macrophage

Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation und damit den Erhalt der nötigen Knochendichte und -festigkeit [12].
Der pathogenetische Zusammenhang zwischen den molekularbiologischen Steuerungsmechanismen des Bone remodeling und der postmenopausalen Osteoporose fand sich in dem Nachweis, dass Estrogene die osteoblastäre Ausschüttung von RANK-Ligand und Osteoprotegerin steuern [13, 14]. Estrogenmangel induziert einen erhöhten Knochenabbau durch vermehrte Ausschüttung von RANK-Ligand und bedingt damit eine progressive Zerstörung der trabekulären und kortikalen Knochenarchitektur mit der Folge eines erhöhten Frakturrisikos.
Nachdem die entscheidende Bedeutung von RANK-Ligand und Osteoprotegerin bei den Knochenumbauvorgängen bekannt war, lag es nahe, die Hemmung von RANK-Ligand als therapeutischen Ansatz bei Erkrankungen mit gesteigerter osteoklastärer Knochenresorption zu untersuchen [8–10].
Die direkte Anwendung von Osteoprotegerin erwies sich aufgrund geringer Spezifität und kurzer Halbwertszeit als ungünstig. Denosumab, ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, zeigte dagegen eine sehr hohe Bindungsaffinität und Spezifität gegenüber RANK-Ligand und damit eine gezielte Hemmung der Osteoklastogenese. Im Vergleich zu Osteoprotegerin wies Denosumab weiterhin eine verlängerte Verweildauer im Körper auf und ermöglichte damit eine Verlängerung des Applikationsintervalls auf sechs Monate.
Umfangreiche präklinische Untersuchungen ergaben, dass ein Fehlen von RANK oder RANK-Ligand bei entsprechenden Knock-out-Tiermodellen und die Überexpression von Osteoprotegerin zu einer erhöhten Knochenmasse, vergleichbar einer Osteopetrose, führt [15–17]. Passend dazu fanden sich umgekehrt bei Osteoprotegerin-Knock-out-Mäusen eine verminderte Knochenmasse sowie osteoporotische Spontanfrakturen bereits in einem Alter von nur einem Monat [18]. Andererseits zeigten weitere präklinische Studien, dass eine gezielte Hemmung von RANK die Dichte, Geometrie und Festigkeit des kortikalen und trabekulären Knochens signifikant verbesserte [19].

Klinisches Potenzial von Denosumab bei der postmenopausalen Osteoporose

Die positiven präklinischen Ergebnisse waren die Basis für ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm, in dem Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab in der Behandlung osteologischer Erkrankungen bei mehr als 20 000 Patienten untersucht wurden. Die wesentlichen Ergebnisse der klinischen Studien zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollen im Folgenden dargestellt und bewertet werden. Für Interessierte sei außerdem auf die Zulassung von Denosumab zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko und die entsprechende Phase-III-Studie hingewiesen [20].

Studienergebnisse der Phasen I und II

Die Applikation von Denosumab erfolgt subkutan. Für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose hat sich in den Dosisfindungsstudien der Phasen I und II eine Dosierung von 60 mg Denosumab in einem Applikationsintervall von sechs Monaten als optimal herausgestellt. Gemessen anhand des Knochenabbaumarkers CTx (C-terminales Telopeptid des Typ-1-Kollagens) im Serum kommt es nach subkutaner Injektion von Denosumab bereits innerhalb von 12 bis 72 Stunden zu einer signifikanten Reduktion des Knochenabbaus. Die mittlere Halbwertszeit des Antikörpers im Blut beträgt bei dieser Dosierung etwa 30 bis 45 Tage [21, 22].
Eine Phase-II-Studie bei postmenopausalen Frauen über vier Jahre ergab unter Denosumab eine signifikante, progressive Erhöhung der Knochendichte an Lendenwirbelsäule (LWS), Hüfte und distalem Radius sowie eine signifikante Senkung der Knochenabbaumarker gegenüber Plazebo. Knochendichte und Knochenumbaumarker kehrten nach Absetzen der Therapie innerhalb eines Jahres auf die Ausgangswerte zurück, was die Reversibilität der Osteoklastenhemmung belegt. Eine Toleranzentwicklung bei Wiederaufnahme der Therapie konnte nicht beobachtet werden. Die Knochendichte stieg innerhalb eines Jahres nach Wiederaufnahme der Denosumab-Therapie auf die vor der Therapiepause erzielten Maximalwerte an. Die Rate der unerwünschten Ereignisse war jeweils vergleichbar mit Plazebo [23]. Eine Verlängerung der Phase-II-Studie von 4 auf 6 Jahre führte zu einer anhaltenden signifikanten Erhöhung der Knochendichte von im Mittel 13,3 % im Vergleich zum Ausgangswert an der Lendenwirbelsäule (durchschnittlicher T-Score zu Studienbeginn: –2,14) [24]. (Die in der DXA-Absorptiometrie gemessene Knochendichte wird als T-Wert angegeben – nach WHO-Kriterien liegt eine Osteoporose bei einem T-Wert <–2,5 vor.)

Ergebnisse der Phase-III-Studien

DECIDE

In der DECIDE-Studie (Determine efficacy: comparison of initiating denosumab versus alendronate), einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie, wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard Alendronsäure bei nicht vorbehandelten postmenopau-

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

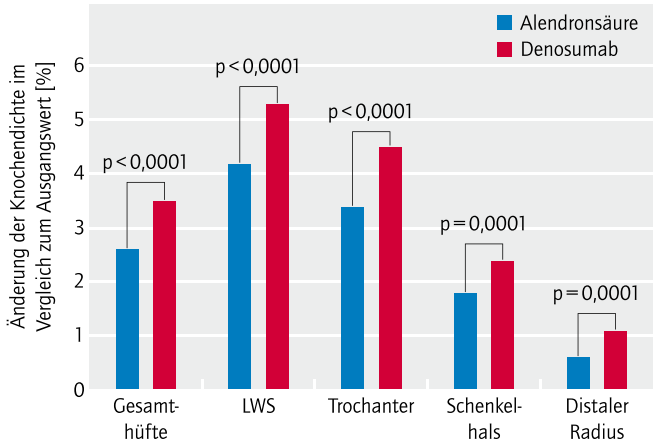

Abb. 2. : Prozentuale Änderungen der Knochendichte nach 12 Monaten bei zu Studienbeginn Therapie-naiven Patientinnen in der DECIDE-Studie (nach [25])
Die Knochendichte nahm unter Denosumab 60 mg alle 6 Monate an allen gemessenen Skelettlokalisationen stärker zu als unter Alendronsäure 70 mg einmal wöchentlich; LWS: Lendenwirbelsäule

salen Frauen mit niedriger Knochendichte (T-Score ≤–2,0 an der Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte („total hip")) untersucht [25]. Verglichen wurden Denosumab 60 mg s. c. alle 6 Monate [q6m] plus Plazebo p. o. einmal wöchentlich (n=594) mit Alendronsäure 70 mg p. o. einmal wöchentlich plus Plazebo 1 ml s. c. q6m (n=595). Als Endpunkte wurden die Änderungen der Knochenmineraldichte an Gesamthüfte, Oberschenkelhals, Trochanter, Lendenwirbelsäule sowie distalem Radius nach 6 und 12 Monaten gemessen. Zusätzlich wurden die Änderungen der Knochenumbaumarker CTx und PINP (N-terminales Propeptid des Typ-1-Prokollagens) nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten gemessen sowie die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie durch die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Laborwerten erfasst.
Die parenterale Therapie mit Denosumab führte zu einer signifikant stärkeren Zunahme der Knochenmineraldichte an der Gesamthüfte nach 12 Monaten (primärer Endpunkt) gegenüber Alendronsäure (3,5% vs. 2,6%; p<0,0001; Ausgangs-T-Score: –1,75 für Denosumab, –1,69 für Alendronsäure). Die Zunahme der Mineraldichte unter Denosumab war auch an allen anderen gemessenen Skelettlokalisationen im Vergleich zu Alendronsäure signifikant erhöht (LWS: 5,3 vs. 4,2%; Trochanter: 4,5 vs. 3,4%; Schenkelhals: 2,4 vs. 1,8%; distaler Radius: 1,1 vs. 0,6%; jeweils p ≤ 0,0001; **Abb. 2**). Ferner führte die Anwendung von Denosumab im Vergleich zu Alendronsäure zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Serumkonzentrationen der Knochenumbaumarker.
Hinsichtlich der Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse ergaben sich zwischen Denosumab und Alendronsäure keine signifikanten Unterschiede (80,9 vs. 82,3%; p=0,6). Auch die Inzidenzen beispielsweise für Tumoren, verschiedene Infektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen und kardiovaskuläre Ereignisse waren nicht signifikant unterschiedlich. Eine vergleichende Analyse der Frakturrate war aufgrund der Größe der Studiengruppe nicht möglich.

STAND

Ähnliche Ergebnisse wie in **Abbildung 2** für die Therapie nicht vorbehandelter Patienten gezeigt, wurden in der Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie STAND (Study of transitioning from alendronate to denosumab) bei postmenopausalen Frauen erzielt, die bereits für mindestens sechs Monate unmittelbar vor Einschluss in die Studie mit Alendronsäure vorbehandelt waren (mittlere Vorbehandlungsdauer 36 Monate) [26]. Nach einer einmonatigen kontrollierten Run-in-Phase mit Alendronsäure (70 mg einmal wöchentlich) erhielten 504 Frauen (Alter ≥55 Jahre; T-Score ≤–2,0 und ≥–4,0 an Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte) randomisiert entweder alle 6 Monate 60 mg Denosumab s. c. plus einmal wöchentlich Plazebo p. o. (n=253) oder weiterhin einmal wöchentlich 70 mg Alendronsäure p. o. plus alle 6 Monate Plazebo s. c. (n=251).
Auch in dieser Studie wurden als Endpunkte die Änderungen der Knochenmineraldichte an Gesamthüfte, Oberschenkelhals, Lendenwirbelsäule und distalem Radius nach 6 und 12 Monaten gemessen, die Veränderungen der Knochenumbaumarker-Konzentrationen im Serum nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst sowie die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie evaluiert.
Wie bei den Therapie-naiven postmenopausalen Frauen in der DECIDE-Studie führte die Anwendung von Denosumab auch bei den vorbehandelten Patientinnen im Vergleich zu Alendronsäure zu einer signifikant stärkeren Zunahme der Mineraldichte an der Gesamthüfte nach 12 Monaten (= primärer Endpunkt; 1,90 vs. 1,05%; p<0,0001). An der Lendenwirbelsäule nahm die Knochenmineraldichte unter Denosumab mit 3,03% deutlich mehr zu als unter Alendronsäure mit 1,85% (p<0,0001). Auch in Schenkelhals und distalem Radius war der Anstieg der Knochenmineraldichte unter Denosumab nach 12 Monaten höher als unter Alendronsäure (p≤0,0121). Ferner führte die Anwendung von Denosumab im Vergleich zu Alendronsäure auch in dieser Studie zu einer signifikanten Reduktion der Serumkonzentrationen des Knochenumbaumarkers CTx. Unter Alendronsäure blieb der aufgrund der Alendronsäure-Vorbehandlung bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung erniedrigte CTx-Serumspiegel auf dem Ausgangsniveau (median 0,2 ng/ml), während es unter Denosumab ab Tag 5 zu einem Abfall auf median 0,05 ng/ml kam (p<0,0001). Auch die PINP-Werte sanken unter Denosumab stärker als unter Alendronsäure.
Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war unter Denosumab- und Alendronsäure-Therapie insgesamt vergleichbar (77,9 vs. 78,7%). Auch in dieser Studie waren die Inzidenzen für Tumoren, Infektionen, gastrointestinale Nebenwirkungen und kardiovaskuläre Erkrankungen nicht signifikant unterschiedlich.

FREEDOM

In der für die Zulassung entscheidenden multizentrischen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Frakturstudie FREEDOM (Fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months) wurde der Einsatz von Denosumab bei postmenopausalen Frauen zwischen 60 und 90 Jahren untersucht [27]. 7868 Frauen mit einem T-Score zwischen <–2,5 und ≥–4,0 an der Lendenwirbelsäule oder Gesamthüfte wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 36 Monaten alle 6 Monate Denosumab 60 mg s. c. oder Plazebo s. c. Alle Patientinnen erhielten täglich mindestens 1000 mg Calcium und

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

je nach Vitamin-D-Status mindestens 400 I. E. (25-OH-D im Serum: über 20 ng/ml) bzw. 800 I. E. (25-OH-D im Serum: 12 bis 20 ng/ml) natives Vitamin D_3. Patientinnen mit 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten unter 12 ng/ml wurden von der Studie ausgeschlossen.
Primärer Endpunkt waren neue vertebrale Frakturen; zu den sekundären Endpunkten gehörten nichtvertebrale und Hüftfrakturen. Ferner wurden die Änderungen der Knochenmineraldichte und der Serumkonzentrationen der Knochenumbaumarker CTx und PINP sowie die Verträglichkeit und Sicherheit durch Erfassung unerwünschter Ereignisse evaluiert.
Denosumab reduzierte im Vergleich zu Plazebo das relative Risiko für neue vertebrale Frakturen nach 36 Monaten um 68 % (kumulative Inzidenz: 7,2 % unter Plazebo vs. 2,3 % unter Denosumab), für nichtvertebrale Frakturen um 20 % (kumulative Inzidenz: 8,0 % unter Plazebo vs. 6,5 % unter Denosumab) sowie für Hüftfrakturen um 40 % (kumulative Inzidenz: 1,2 % unter Plazebo vs. 0,7 % unter Denosumab) (**Abb. 3a**). Dabei war die Risikoreduktion für neue vertebrale Frakturen bereits nach einem Jahr signifikant und hielt sich über die einzelnen Jahre dieser klinischen Studie im gleichen Bereich (**Abb. 3b**). In einer Subgruppen-Analyse bei Hochrisikopatientinnen (T-Score am Schenkelhals ≤ 2,5) betrug die relative Reduktion der Hüftfrakturen gegenüber Plazebo 47 % (p = 0,0227), bei der besonders gefährdeten Gruppe der Patientinnen über 75 Jahre 62 % (kumulative Inzidenz: 2,3 % unter Plazebo vs. 0,9 % unter Denosumab; p = 0,0065) [28].
Bezüglich der Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (92,8 vs. 93,1 %) und von Ereignissen, die zum Studienabbruch führten (2,4 vs. 2,1 %), ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Denosumab und Plazebo. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Tumoren, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, verzögerte Frakturheilung oder Hypokalzämie. Osteonekrosen im Kieferbereich und kutane Akutreaktionen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Unerwünschte Ereignisse, die unter Denosumab signifikant häufiger auftraten als unter Plazebo, waren Ekzeme (3,0 vs. 1,7 %, p < 0,001), Flatulenz (2,2 vs. 1,4 %, p = 0,008) sowie Hautinfektionen inklusive Erysipele, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (0,3 vs. < 0,1 %, p = 0,002).

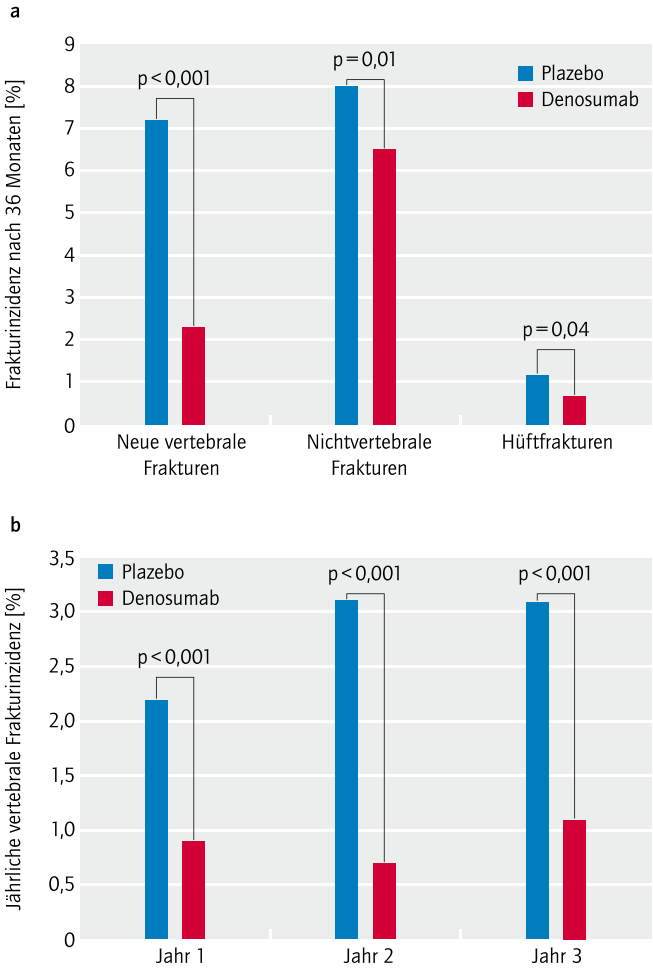

Abb. 3. FREEDOM-Studie
a) Effekt von Denosumab auf die Risikoreduktion verschieden lokalisierter osteoporotischer Frakturen innerhalb von 36 Monaten **b)** Jährliche Analyse des Effekts von Denosumab auf das Risiko für neue vertebrale Frakturen [mod. nach 27]

Denosumab im Vergleich zu anderen Osteoporose-Therapeutika

Die Ergebnisse der DECIDE- und STAND-Studie zeigten, dass Denosumab ohne oder im Anschluss an eine vorangegangene Therapie mit einem Bisphosphonat der Leitsubstanz Alendronsäure bezüglich des Anstiegs der Knochendichte überlegen ist. Da die Zulassung von Denosumab erst im Jahr 2010 erfolgte, wurde es in der aktuellen Version der DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (Dachverband Osteologie; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009) noch nicht berücksichtigt. Verglichen mit den in der Leitlinie „A-klassifizierten" Substanzen erfüllt Denosumab jedoch aufgrund der Datenlage zur Wirksamkeit bei der Verhinderung von Wirbelkörper-, Hüft- und nichtvertebralen Frakturen die Voraussetzungen für eine Klassifizierung entsprechend Empfehlungsgrad A und kann demnach zu den spezifischen Osteoporosetherapeutika der ersten Wahl gerechnet werden. In einem aktuellen Update der Leitlinien der Schweizer Vereinigung gegen die Osteoporose [29] sowie in einem Addendum der Austrian Society for Bone and Mineral Research [30] hat Denosumab den Empfehlungsgrad „3-mal A" erhalten.

Kosten und mögliche Indikationen der RANK-Ligand-Hemmung bei Osteoporose

Denosumab (Prolia 60 mg) ist in Deutschland seit Mai 2010 zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer hormonablativen Therapie bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Die Jahrestherapiekosten (entsprechend zwei Injektionen Denosumab 60 mg, Stand: März 2011) betragen 637,72 Euro.
Für die tägliche Praxis stellt sich nun die Frage, in welchen klinischen Situationen und Altersgruppen sowie bei welchen Schweregraden der Osteoporosekrankheit die Anwendung von Denosumab besonders Erfolg versprechend

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

Tab. 1. Indikationen/klinische Situationen für die Anwendung von Denosumab bei Osteoporose

• Patientinnen im Altersbereich 60 bis 90 Jahre entsprechend den Einschlusskriterien der FREEDOM-Studie [27]
• Jüngere postmenopausale Patientinnen mit hohem Frakturrisiko
• Patientinnen mit schwerer Osteoporose (Schenkelhals-T-Score < –2,5)
• Ältere Osteoporose-Patientinnen (> 75 Jahre)
• Patientinnen mit Compliance- und/oder Einnahmeproblemen
• Patientinnen mit Nebenwirkungen unter bzw. Kontraindikationen gegen Bisphosphonate
• Patientinnen mit Bisphosphonat-Vorbehandlung
• Patientinnen mit Versagen bisheriger spezieller medikamentöser Therapien
• Prostatakarzinom-Patienten unter Hormondeprivationstherapie

erscheint (**Tab. 1**). Generell kann man aufgrund der Ergebnisse der FREEDOM-Studie davon ausgehen, dass Osteoporose-Patientinnen zwischen 60 und 90 Jahren mit oder ohne prävalente Frakturen von der Risikoreduktion für vertebrale, nonvertebrale und Hüftfrakturen durch Denosumab profitieren werden [27].

Jüngere postmenopausale Patientinnen mit hohem Frakturrisiko

Postmenopausale Osteoporose-Patientinnen mit einem Alter ab etwa 55 Jahren benötigen wahrscheinlich eine langjährige kontinuierliche Osteoporosetherapie gefolgt von einer intermittierenden Behandlung über Jahrzehnte. Hier muss eine optimale Abwägung des Nutzens gegenüber dem möglichen Risikoprofil einer Langzeittherapie getroffen werden. Denosumab wirkt spezifisch gegen den RANK-Liganden. Nach Absetzen der Therapie kehrt der Knochenstoffwechsel, gemessen beispielsweise über die Knochenumbaumarker, nach wenigen Monaten auf das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn zurück. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Denosumab – beispielsweise wenn im Verlauf eine Erhaltungstherapie mit Calcium/Vitamin D nicht ausreicht – ist möglich. Messungen der Knochendichte mittels DXA-Absorptiometrie haben gezeigt, dass ein Jahr nach Wiederaufnahme der Therapie der Maximalwert vor dem ersten Absetzen wieder erreicht wird.

Patientinnen mit schwerer Osteoporose (Schenkelhals-T-Score < –2,5)

Für diese Patientinnen ist das Risiko für eine Folgefraktur bereits im ersten Jahr nach einer osteoporotischen Fraktur sehr stark erhöht. Aufgrund dieses hohen Risikos ist ein schneller Wirkungseintritt der spezifischen Osteoporosetherapie besonders wichtig. Für Denosumab ist ein schneller Wirkungseintritt durch Studien belegt. Bedingt durch seinen Wirkungsmechanismus erfolgt eine signifikante Senkung des Knochenabbaus, gemessen beispielsweise am Knochenabbaumarker Serum-CTx, innerhalb von drei Tagen [21, 22]. Subgruppenanalysen der FREEDOM-Studie [28] haben gezeigt, dass diese Hochrisikopatientinnen von einer Therapie mit Denosumab mit einer relativen Risikoreduktion für Hüftfrakturen um 47 % gegenüber Plazebo besonders profitieren.

Ältere Patientinnen (≥ 75 Jahre)

Die bedrohlichste osteoporotische Fraktur für den älteren Patienten ist der Schenkelhalsbruch. Eine altersstratifizierte Auswertung der Patientinnen der HORIZON-PFT- und -RFT-Studie (Health outcome and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal/recurrent fracture trial) [31] ergab, dass die Risikoreduktion für Hüftfrakturen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten mit zunehmendem Alter stark abnimmt: Während sich für das Gesamtkollektiv der HORIZON-PFT-Studie innerhalb von drei Jahren unter Zoledronsäure noch eine Risikoreduktion um 41 % gegenüber Plazebo ergab, war in einer Post-hoc-Analyse aus gepoolten Daten der HORIZON-PFT- und -RFT-Studien für die ≥ 75-Jährigen das Risiko nicht signifikant um 18 % gegenüber Plazebo verringert [31]. Die Post-hoc-Analyse der Daten der FREEDOM-Studie ergab hingegen, dass > 75-jährige Patientinnen von einer Therapie mit Denosumab besonders profitieren. Das Risiko für Hüftfrakturen konnte hier gegenüber Plazebo innerhalb von drei Jahren um 62 % gesenkt werden [28].

Patientinnen mit Compliance- und/oder Einnahmeproblemen

Eine gute Therapieadhärenz ist wichtig für die Wirksamkeit einer Osteoporosebehandlung. Orale Therapieregime weisen hier oftmals Nachteile mit einer niedrigen 1-Jahres-Persistenz von beispielsweise nur etwa 30 % bei wöchentlicher Einnahme von Alendronsäure auf [32], wobei die Adhärenz bei Generika deutlich niedriger ist im Vergleich zu Originalpräparaten [33]. Die subkutane Injektion von Denosumab durch den behandelnden Arzt bzw. geschultes Praxispersonal gewährleistet eine optimale Compliance und verbessert die Persistenz.

Patientinnen mit Nebenwirkungen unter bzw. Kontraindikationen gegen Bisphosphonate

Bei gastrointestinalen Vorerkrankungen ist eine orale Bisphosphonat-Therapie oftmals kontraindiziert **((wie sieht es diesbezüglich mit Denosumab aus?))** und parenteral zu applizierende Bisphosphonate können zu Akute-Phase-Reaktionen führen. Eine Erhöhung des Risikos für Akute-Phase-Reaktionen ist unter Denosumab nicht beschrieben. Auch eine bei i. v. Bisphosphonaten zu beachtende Nierenfunktionseinschränkung spielt bei einer Therapie mit Denosumab keine Rolle. In einer Studie mit 55 Patienten mit unterschiedlichem renalem Funktionsgrad einschließlich dialysepflichtiger Patienten hatte der Grad der renalen Funktionsstörung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Denosumab [34]. Auch innerhalb der FREEDOM-Studie wurden in einer weiteren Post-hoc-Analyse die Knochendichte und das Frakturrisiko in Abhängigkeit von der Nierenfunktion untersucht. Denosumab reduzierte dabei unabhängig von der Nierenfunktion signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen und erhöhte signifikant die Knochendichte gegenüber Plazebo [35].

Patientinnen mit Bisphosphonat-Vorbehandlung

Die STAND-Studie [26], bei der Knochendichte und Knochenumbaumarker unter einer Therapie mit Denosumab bzw. Alendronsäure direkt miteinander verglichen wur-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

den, zeigte, dass mit Bisphosphonat vorbehandelte Patienten problemlos und ohne Wirkungsverlust auf Denosumab umgestellt werden können. Unter der Therapie mit Denosumab nahm die Knochendichte an den untersuchten Osteoporose-typischen Lokalisationen innerhalb eines Jahres signifikant um etwa einen Prozentpunkt mehr zu als unter einer Fortsetzung der Alendronsäure-Behandlung.

Behandlungsversagen unter bisheriger Osteoporosetherapie

Die Definition eines sogenannten Therapieversagens ist bei der Osteoporose schwierig. Bei Patienten mit signifikantem weiterem Abfall der Knochendichtewerte und neuen Frakturen wäre jedoch eine Behandlung mit Denosumab erprobenswert, da die Head-to-Head-Studie DECIDE [25] eine signifikant höhere Responderrate unter der neuen Substanz als unter Alendronsäure zeigen konnte.

Patienten unter Hormondeprivationstherapie

In einer doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Multicenter-Studie der Phase III mit Männern mit nichtmetastasierendem Prostatakarzinom und einer begleitenden Androgendeprivationstherapie zeigte sich, dass Denosumab bei diesem Kollektiv signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen senkte [20]. In der Denosumab-Gruppe konnte zudem eine signifikant stärkere Erhöhung der Knochendichte im Bereich von Lendenwirbelsäule, Hüfte, Oberschenkelhals und distalem Radius verzeichnet werden. Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse waren in der Denosumab- und der Plazebo-Gruppe vergleichbar.

Zusammenfassung

Die Entdeckung des RANK-/RANKL-/Osteoprotegerin-Signalwegs ist ein entscheidender Fortschritt im Verständnis des Knochenstoffwechsels. Basierend auf seinem innovativen Wirkungsmechanismus, der Steuerung der Osteoklastenaktivität durch die Hemmung von RANK-Ligand, bietet Denosumab den Vorteil einer spezifischen Osteoporosetherapie mit sehr guten Daten zur Risikoreduktion der klinisch relevanten osteoporosebedingten Frakturen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit. Da es nur zweimal jährlich subkutan appliziert werden muss, hat Denosumab das Potenzial für eine verbesserte Compliance, insbesondere gegenüber oralen Osteoporosepräparaten. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für eine Optimierung der derzeit erzielten Behandlungsergebnisse, die durch die oftmals schlechte Therapietreue limitiert sind. Auf der Grundlage der pharmakologischen Eigenschaften und verfügbaren Daten gibt es auch für leber- und niereninsuffiziente Patienten keine Einschränkung für die Anwendung von Denosumab – ein wichtiges Kriterium gerade bei den häufig multimorbiden älteren Osteoporose-Patientinnen in der Allgemeinarztpraxis. Die Daten der bislang größten im Bereich Osteoporose durchgeführten Studie (FREEDOM) belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab. Von großem Interesse für die klinische Praxis sind sicher auch die guten Ergebnisse zur Reduktion von Hüftfrakturen in der besonders gefährdeten Gruppe der über 75-Jährigen.

Denosumab – the first biological in the treatment of osteoporosis: mode of action, efficacy and indications

The detection of the RANK-/RANK-ligand-/Osteoprotegerin-signaling pathway is an important progress in understanding bone remodeling. Denosumab is a human antibody against RANK-ligand whose mode of action is based on this new pathway. By binding RANK-ligand it achieves a powerful reduction of osteoclastic bone resorption. Accordingly the use of this antibody is an innovative specific treatment for osteoporosis. By the huge study program a highly significant reducing effect on osteoporosis related fractures and good tolerability and safety could be proved.

Due to the twice yearly application by subcutaneous injection denosumab has the potential of improved compliance as compared to established oral anti-osteoporosis medications. Taking into account the pharmacological properties of denosumab and the accumulated evidence from clinical studies, impaired renal or liver function are no limitations for the use of denosumab, which will be an important advantage for older patients with frequent multimorbidity.

The data of the FREEDOM study, the so far biggest study ever performed in osteoporosis, prove the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal osteoporosis. The very good results in reducing the incidence of hip fractures especially in the high risk group of patients of age 75 and over will be of high interest in daily clinical practice.

Key words: RANK, RANK-ligand, denosumab, treatment, osteoporosis

Interessenkonflikte

Der Autor ist beratend tätig und hält Fortbildungsvorträge unter anderem für die Firmen Amgen, MSD, Roche, Novartis und Servier.

Literatur

1. Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, et al. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. Dtsch Arztebl 2006;103:A2542–8.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487–97.
3. Bartl R, Götte S, Hadji P, et al. Adhärenz mit täglichen und wöchentlichen oralen Bisphosphonaten in der Osteoporosetherapie. DMW 2006;131:1257–62.
4. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and non-vertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006;81:1013–22.
5. Gold DT, Martin BC, Frytak JR, et al. A claims database analysis of persistence with alendronate therapy and fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis. Curr Med Res Opin 2007;23:585–94.
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337–42.
7. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309–19.
8. Fuller K, Wong B, Fox S, et al. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. J Exp Med 1998;188:997–1001.
9. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. Am J Pathol 2000;157:435–48.
10. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3540–5.
11. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93:165–76.
12. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANK-LIGAND/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA 2004;292:490–5.
13. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res 2000;15:1526–36.
14. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Cell 2007;130:811–23.
15. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Nature 1999;397:315–23.
16. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:1566–71.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

17. Bolon B, Shalhoub V, Kostenuik PJ, et al. Osteoprotegerin, an endogenous antiosteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:3121–35.
18. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. Genes Dev 1998;12:1260–8.
19. Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 2008;23:672–82.
20. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009;361:745–55.
21. Becker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKLIGAND, in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2004;19:1059–66.
22. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. New Engl J Med 2006;354:821–31.
23. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone 2008;43:222–9.
24. Miller P, Bolognese M, Lewiecki EM, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 6 year results of a phase 2 clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:394–402.
25. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009;24:153–61.
26. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res 2010;25:72–81.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756–65.
28. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. J Clin Endocrinol Metab 2011; epub doi:10.1210/jc.2010-2784.
29. Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose. Version 19. April 2010 (http://svgo.ch/content/documents/SVGO_Empfehlungen2010_V19April2010.pdf) (letzter Zugriff am 06.04.2011).
30. Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, et al. Österreichischer Leitfaden zur medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose: Addendum 2010. Wien Med Wochenschr 2010;160:586–9.
31. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. J Am Geriatr Soc 2010;58:292–9.
32. Hadji P, Claus V, Steinle T, et al. Non-adherence in women with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: German retrospective cohort analysis on non-adherence (GRAND). Osteoporos Int 2010;21(Suppl 1):S251–2, #P604.
33. Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart analysis. Rheumatol Int 2009;30:213–21.
34. Prolia 60 mg Fachinformation, Mai 2010.
35. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. Bone 2010;47(Suppl 1):S207–8, #PP355.

Bücherforum

Monitoring und Management klinischer Studien

Gemäß ICH-GCP, AMT, MPG und EU-Regularien

Von Reinhild Eberhardt und Charlotte Herrlinger (Hrsg.). 5. Auflage. EVC · Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2011. 440 Seiten. Broschiert. 72,– Euro.

Heilmittel können Leben retten, aber auch zerstören oder schwer schädigen. Klinische Studien sind daher ein unabdingbares Werkzeug, um ihre Sicherheit und Wirksamkeit beim Menschen wissenschaftlich zu belegen.
Wie setze ich die strengen Anforderungen um? Was muss alles beachtet werden? Arzneimittelforschung ist kein Fach in der ärztlichen Weiterbildung – wer sich gut auskennen möchte, ist auch auf Selbststudium angewiesen! Die Autorinnen leisten hierzu mit ihrem Handbuch in der auf 440 Seiten angewachsenen 5. Auflage einen wertvollen Beitrag. Anschaulich und umfassend zeigen sie, warum hohe Hürden für klinische Studien aufgebaut sind und wie man sie sicher und verantwortungsvoll nimmt.

Das Buch wendet sich an Einsteiger ebenso wie an Erfahrene: Es enthält alle wichtigen Definitionen und einen fundierten Abriss über Inhalt und historische Entwicklung der komplexen Regularien als unverzichtbare Grundlage ethischer und wissenschaftlicher Forschungsglaubwürdigkeit.
Ausführlich werden alle Dokumente benannt und erläutert und die einzelnen Schritte von Prüfarzt, Monitor und Sponsor verfolgt. Hier liegt der gut gelungene Schwerpunkt des Buches, zum Erlernen oder Optimieren klinischen Managements.
Mit zahlreichen praktischen Anweisungen bringen die Autorinnen ihre langjährige Erfahrung ein – etwas detaillierter könnten noch die Hilfestellungen bei typischen „Stolpersteinen“ sein.
Der Wechsel von erklärendem Text und checklistenartig aufgereihten Stichpunkten ist zwar gut zu lesen, allerdings bringt so viel Information das Gestaltungskonzept an seine natürlichen Grenzen. Textunterbrechungen durch Flussdiagramme und übersichtlichere Info-Boxen könnten

das Nachschlagen erleichtern und täten gut, um Einzelheiten zu verstärken oder Praxistipps ins Licht zu rücken. Letztlich musste vielleicht bei der Ausstattung dem günstigen Preis dieses Buchs Tribut gezollt werden – es war die richtige Entscheidung, nicht am Inhalt zu sparen.

Dr. med. Jörg Zieger, Tübingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Behandlung der chronischen Migräne

Hans-Christoph Diener, Charly Gaul, Zaza Katsarava und Dagny Holle, Essen

Erst in neuerer Zeit wurde eine Entität von Kopfschmerzen beschrieben, die als chronische Migräne bezeichnet wird. Definitionsgemäß handelt es sich dabei um Patienten mit einer Migräne, die an mehr als 15 Tagen im Monat unter Kopfschmerzen leiden. Die Behandlung erfolgt am besten im Rahmen eines multidisziplinären Konzepts. Die meisten bisher durchgeführten Therapiestudien wiesen schwere methodische Mängel auf, weshalb sich daraus keine Therapieempfehlungen ergaben. Eine Reihe von Substanzen, die bei der episodischen Migräne prophylaktisch wirksam sind, wurden bei der chronischen Migräne nicht untersucht. Nur zwei Behandlungen haben bisher ihre Wirkung in Plazebo-kontrollierten, prospektiven, randomisierten Studien belegt: Topiramat und die lokale Injektion von Botulinumtoxin A. Die absoluten Behandlungseffekte sind allerdings relativ gering.

Arzneimitteltherapie 2011;29:149–54.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Internationale Kopfschmerz-Gesellschaft (International Headache Society, IHS) trennt in ihrer operationalen Klassifikation bei primären Kopfschmerzen episodische und chronische Kopfschmerzen [1]. Chronische Kopfschmerzen sind definiert als Kopfschmerzen, die an mehr als 15 Tagen im Monat über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten auftreten. Demnach wurde die chronische Migräne in der letzten Auflage der Klassifikation als eine Kopfschmerz-Erkrankung definiert, bei der an mehr als 15 Tagen im Monat Migränekopfschmerzen bestehen. Es stellte sich aber rasch heraus, dass diese Definition nicht praxisgerecht ist, da viele Patienten mit chronischer Migräne nicht an jedem ihrer Kopfschmerztage die typischen Symptome einer voll ausgeprägten Migräneattacke haben. Daher wurden im Jahr 2006 die Kriterien neu definiert. Nach den modifizierten Diagnosekriterien der chronischen Migräne [2] muss an mindestens acht der geforderten ≥15 Tage mit Kopfschmerzen pro Monat ein migränetypischer Kopfschmerz vorliegen, darüber hinaus werden auch Kopfschmerztage ohne typische Migränesymptomatik berücksichtigt (**Tab. 1**).

Tab. 1. Modifizierte Diagnosekriterien der chronischen Migräne [nach 2]

A	Kopfschmerz (Spannungskopfschmerz und/oder Migräne) an ≥ 15 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate
B	Auftreten bei Patienten, die in der Vergangenheit mindestens 5 Kopfschmerzattacken hatten, die die Diagnosekriterien einer Migräne ohne Aura erfüllen
C	An ≥ 8 Tagen/Monat über mindestens 3 Monate Erfüllung von Kriterium C1 und/oder C2 1: Mindestens 2 der Kriterien a–d: (a) Einseitige Lokalisation (b) Pochende Schmerzqualität (c) Moderate bis schwere Schmerzintensität (d) Aggravierung durch oder Vermeidung von routinemäßiger physischer Aktivität (z. B. Laufen oder Treppensteigen) Und mindestens eines der beiden folgenden Kriterien: – Übelkeit und/oder Erbrechen – Photophobie und Phonophobie 2: Vor Auftreten von C1 erfolgreich behandelbar mit Triptanen oder Ergotaminen
D	Kein Medikamentenübergebrauch und keine andere zugrundeliegende Erkrankung

Seit Langem ist bekannt, dass die zu häufige Einnahme von Schmerzmitteln oder spezifischen Migränemitteln (Triptanen, Mutterkornalkaloiden) zu einer Zunahme der Migräne- und Kopfschmerzhäufigkeit und damit auch zum Übergang von episodischer zu chronischer Migräne führen kann [3]. Nach den Kriterien der Internationalen Kopfschmerz-Gesellschaft ist ein Medikamentenübergebrauch definiert als die Einnahme einfacher Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen oder anderer nichtsteroidaler Antirheumatika an mehr als 15 Tagen im Monat oder die Einnahme von Kombinationsanalgetika, Triptanen, Mutterkornalkaloiden oder Opioiden an mehr als zehn Tagen im Monat [4].

Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Prävalenz der chronischen Migräne weltweit zwischen 1,3 und 5% liegt [5–9]. Die chronische Migräne ist eine sehr belastende Krankheit, die häufig fehldiagnostiziert und nicht adäquat behandelt wird. Verglichen mit der episodischen Migräne sind Patienten mit chronischer Migräne häufiger Frauen, die durch die chronische Migräne ihren Arbeitsplatz verlieren [10]. Außerdem ist die chronische Migräne mit Depression, Angsterkrankungen, anderen chronischen Schmerzen und Medikamentenübergebrauch assoziiert. Bei drei Viertel der Patienten mit chronischer Migräne besteht ein

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Dr. med. Charly Gaul, Priv.-Doz. Dr. med. Zaza Katsarava, Dr. med. Dagny Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Medikamentenübergebrauch [11–13]. Prospektive epidemiologische Studien an unserer Klinik zeigten, dass bis zu 14 % aller Patienten mit einer episodischen Migräne, die ein Kopfschmerz-Zentrum aufsuchen, innerhalb eines Jahres chronische Migräne entwickeln [14]. Umgekehrt kommt es bei 14 % aller Patienten mit täglichen Kopfschmerzen innerhalb eines Jahres zu einem Rückgang der Kopfschmerzhäufigkeit und zum Übergang in episodische Kopfschmerzen [15]. Diese Daten zeigen, dass es sich bei Patienten mit chronischer Migräne um eine Population handelt, in der die Häufigkeit der Kopfschmerzen sehr variabel sein kann, wobei es offenbar auch therapieinduzierte oder spontane Remissionen gibt.

Risikofaktoren

In der Zwischenzeit ist eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert worden, die die Entwicklung einer chronischen Migräne voraussagen lassen [16–18]. Dazu gehören unter anderem weibliches Geschlecht, zunehmendes Lebensalter, niedriger sozio-ökonomischer Status, niedriges Bildungsniveau, weitere chronische Schmerzerkrankungen und Schädelhirntraumen. Wichtige behandelbare Risikofaktoren sind negative Lebensereignisse, Schlafstörungen, Übergewicht, Depression, Angsterkrankungen, hoher Coffeinkonsum, eine zusätzliche kraniomandibuläre Dysfunktion (CMD) und Medikamentenübergebrauch. Menschen mit einem Body-Mass-Index über 25 haben ein dreifach höheres Risiko, chronische Kopfschmerzen zu entwickeln, verglichen mit normalgewichtigen Personen [19]. Der wichtigste Risikofaktor ist allerdings die initiale Kopfschmerzhäufigkeit [14]. Leicht verständlich ist die Tatsache, dass Menschen, die bereits unter 10 bis 14 Kopfschmerztagen im Monat leiden, ein deutlich höheres Risiko haben als Menschen, die nur an 5 bis 9 Tagen im Monat Kopfschmerzen haben. Die klassifikatorisch festgelegte Grenze zum chronischen Kopfschmerz wird von Patienten mit hoher Ausgangsfrequenz an Kopfschmerztagen rascher überschritten. Die biologische Bedeutung dieser Grenzziehung ist letztlich unklar.

Die Bedeutung dieser Risikofaktoren für den Kliniker liegt in erster Linie darin, dass das Wissen darum es ermöglicht, Risikopatienten rechtzeitig zu identifizieren und sie in ein integriertes Therapieprogramm aufzunehmen, um eine zunehmende Chronifizierung der Kopfschmerzen zu vermeiden. Eine gute Möglichkeit, Risikopatienten frühzeitig zu erkennen, ergibt sich durch eine enge Zusammenarbeit mit Krankenkassen. Diese finden in ihren Datenbanken die meisten der oben genannten Faktoren und können so Risikopatienten gezielt ansprechen und die Teilnahme an einem spezifischen Therapieprogramm anbieten.

Therapie der chronischen Migräne

Patienten mit chronischer Migräne, ob mit oder ohne zusätzlichen Medikamentenübergebrauch, sollten in ein multidisziplinäres Therapiekonzept eingebunden werden. Interdisziplinär bedeutet in diesem Fall die Zusammenarbeit von Neurologen, Verhaltenspsychologen, Sporttherapeuten und – wo notwendig – Psychiatern und Zahnärzten. Den Patienten ist am besten mit einem sektorenübergreifenden Ansatz gedient, bei dem jeweils ein Kopfschmerz-Zentrum mit niedergelassenen Neurologen, Nervenärzten und Schmerztherapeuten zusammenarbeitet. Zu einem möglichst optimalen Behandlungskonzept gehören das Stellen der korrekten Diagnose und die Aufklärung des Patienten, die Beendigung der bis dahin meist durchgeführten „Überdiagnostik“ mit nicht indizierten Computer- und Kernspintomographien sowie eine optimale Therapie akuter Migräneattacken. Ganz im Vordergrund der Prophylaxe steht eine medikamentöse Behandlung in Kombination mit evidenzbasierten Techniken der Verhaltenspsychologie wie progressiver Muskelrelaxation nach Jacobson, Stressbewältigungstraining und gegebenenfalls der Behandlung von Begleiterkrankungen wie Depression und Angsterkrankungen. Ein weiterer Baustein des Behandlungskonzepts ist die Steigerung der körperlichen Fitness über aeroben Ausdauersport. Für die nichtmedikamentösen Therapieansätze gibt es zunehmende Evidenz, auch wenn die Datenlage zur Wirksamkeit qualitativ und quantitativ nicht mit der Datenlage zur pharmakologischen Therapie vergleichbar ist. Daten liegen vor zur Wirksamkeit von aerobem Ausdauersport [20], zum Biofeedback [21] und zu Entspannungsverfahren wie progressiver Muskelrelaxation nach Jacobson [22]. Welche Bestandteile in einem multimodalen Therapieansatz die besten Einzeleffekte zeigen, ist nicht geklärt.

Im Rahmen der integrierten Versorgung kann neben der rein ambulanten Behandlung auch eine multimodale tagesklinische Behandlung über fünf Tage pro Woche erfolgen. Für diese Behandlung konnte bei einer Patientengruppe mit einer hohen Ausgangsfrequenz von Kopfschmerzen (im Mittel 13,4 Tage/Monat) auch nach eineinhalb Jahren noch ein anhaltender Rückgang (auf im Mittel 8,8 Tage/Monat) gezeigt werden. Bei 43 % der so behandelten Patienten gelang mindestens eine Halbierung der Kopfschmerzfrequenz, was als Erfolgskriterium, auch in klinischen Studien, angestrebt wird. Es gelingt in diesem Programm, die Patienten nachhaltig zur Umsetzung der nichtmedikamentösen Empfehlungen zu animieren, was sich auch als Prädiktor für den Behandlungserfolg erwiesen hat [23]. Bei 91 % der Patienten mit einem Kopfschmerz durch Übergebrauch der Akutmedikation (Analgetika oder Triptane) gelang es, den Übergebrauch zu beenden und einen Rückfall in den Übergebrauch zu verhindern. In der Literatur wird ein erneuter Übergebrauch nach einem Jahr bei 30 bis 41 % der Patienten berichtet [24–26].

Medikamentöse Therapie

Bisher sind nur wenige pharmakologische Ansätze zur Behandlung der chronischen Migräne in randomisierten Studien mit ausreichender Qualität untersucht worden. Dies gilt im Moment nur für Topiramat und Botulinumtoxin. Deshalb werden im Folgenden die Studien mit diesen beiden Therapieansätzen ausführlicher dargestellt.

Topiramat

Topiramat (z. B. Topamax®) ist ursprünglich als Antiepileptikum entwickelt worden. Während der Zulassungsstudien

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

für die Indikation Epilepsie wurde dann beobachtet, dass bei Patienten, die zusätzlich unter einer Migräne litten, auch die Migränehäufigkeit abnahm. Daraufhin wurde ein großes Studienprogramm mit drei randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien aufgelegt, worin die prophylaktische Wirksamkeit dieser Substanz in der Migränetherapie belegt werden konnte [27–29]. Topiramat ist seit mehreren Jahren in Deutschland zur Migräneprophylaxe zugelassen, wobei gemäß den Zulassungkriterien zuvor eine sorgfältige Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden, hier insbesondere eine Therapie mit Betablockern, vorgenommen werden sollte. Bereits kurz nach der Zulassung gab es aus den Vereinigten Staaten und Italien die ersten Berichte über eine mögliche Wirksamkeit auch bei der chronischen Migräne. Eine erste kleine, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurde von Silvestrini et al. mit 28 Patienten durchgeführt [30]. Bei diesen Patienten, die eine chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch hatten, war eine Tagesdosis von zweimal 25 mg Topiramat wirksam. In der Plazebo-Gruppe betrug im zweiten Monat der Erhaltungsphase die Zahl der Kopfschmerztage 20,6, in der Topiramat-Gruppe 8,1. Die Anzahl der Responder, das heißt die Zahl der Patienten mit einer über 50%igen Besserung der Kopfschmerzhäufigkeit pro Monat, betrug 71% für Topiramat und 7% für Plazebo.

In der Folgezeit wurden dann zwei größere randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studien zum Einsatz von Topiramat bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt. Beide Studien hatten ein sehr ähnliches Studiendesign. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Migräne mit und ohne zusätzlichen Medikamentenübergebrauch. Nach einer vierwöchigen Eintitrierungsphase erfolgte eine 16-wöchige doppelblinde Phase. Die angestrebte Enddosis von Topiramat war zweimal 50 mg pro Tag. Die Studie in den Vereinigten Staaten schloss 306 Patienten ein, bei denen keine zusätzliche prophylaktische Therapie erlaubt war und kein Medikamentenübergebrauch vorliegen sollte [31]. Dessen ungeachtet erfüllten aber 38% der Studienpatienten die Kriterien eines Medikamentenübergebrauchs. In der europäischen Studie, in die 60 Patienten eingeschlossen wurden, wiesen 78% der Patienten einen Medikamentenübergebrauch – überwiegend mit Triptanen – auf [32]. Der primäre Endpunkt der Studie in den Vereinigten Staaten war die Änderung der durchschnittlichen monatlichen Anzahl an Migränetagen über die gesamte doppelblinde Behandlungsphase im Vergleich zum Ausgangswert. In der europäischen Studie wurde die Änderung der monatlichen Kopfschmerztage am Ende der doppelblinden Behandlungsphase als primärer Endpunkt gewählt. In der amerikanischen Studie kam es unter der Topiramat-Therapie zu einer Reduktion um durchschnittlich 6,4 Migränetage während der Behandlungsphase, verglichen mit 4,7 Tagen unter Plazebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0{,}01$). In der europäischen Studie betrug die Reduktion der mittleren Zahl an Migränetagen 3,5 im Vergleich zu 0,2 unter Plazebo-Gabe. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p<0{,}05$). In der europäischen Studie zeigte sich, dass Patienten mit Medikamentenübergebrauch genauso gut auf Topiramat ansprachen wie Patienten ohne Medikamentenübergebrauch. Am Ende der europäischen Studie bestand bei der Hälfte aller Patienten mit einem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz der Schmerz unter der Therapie nicht mehr.

Die Ergebnisse der Topiramat-Studien könnten einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes bei Patienten mit Migräne bedeuten. Zuvor galt das Dogma, dass Patienten mit Medikamentenübergebrauch grundsätzlich zunächst entzogen werden müssen, bevor eine Prophylaxetherapie begonnen werden kann. Die Ergebnisse der Topiramat-Studien könnten dazu führen, dass Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauch zunächst auf Topiramat eingestellt und nur diejenigen, die es nicht schaffen, innerhalb der nächsten drei Monate ihren Medikamentenübergebrauch zu beenden, einer gezielten Entzugstherapie zugeführt werden. Grundsätzlich ersetzt eine medikamentöse Behandlung jedoch nicht die Aufklärung, Psychoedukation und Betreuung der Patienten mit Berücksichtigung der psychischen Begleitkomorbidität.

Der Einsatz von Topiramat ist allerdings nicht unproblematisch, da die Substanz relativ viele Nebenwirkungen und Kontraindikationen hat. Bis zu einem Viertel aller Patienten bricht die Behandlung wegen kognitiver Störungen oder einer depressiven Symptomatik ab. Bewährt hat sich eine langsame Aufdosierung unter engmaschiger Betreuung der Patienten.

Onabotulinumtoxin A

Onabotulinumtoxin A (Botox®; siehe **Kasten**) ist wie die meisten anderen Botulinumtoxine für die Behandlung unter anderem der zervikalen Dystonie und der Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall zugelassen. Vor etwa zehn Jahren gab es die ersten Publikationen von Schönheitschirurgen aus Kalifornien, wonach es nach der Injektion von Botulinumtoxin zur Behandlung von Falten zu einer Besserung einer gleichzeitig bestehenden Migräne kam.

In der Folge wurde eine ganze Reihe von Studien durchgeführt, wobei die meisten Studien offen waren und einen überzeugenden Effekt von Botulinumtoxin zeigten [33–35]. Anschließend wurden mehrere kontrollierte randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien zu Migräne, täglichen Kopf-

Neue Bezeichnungen für Botulinumtoxine

Da sich verschiedene Botulinumtoxine in der Wirkstärke unterscheiden, wurden in den USA 2009 neue Wirkstoffbezeichnungen eingeführt, um Verwechslungen zu vermeiden und die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen. Das im dort zugelassenen Präparat Myobloc® enthaltene Toxin B heißt nun Rimabotulinumtoxin B, das in Botox® enthaltene Toxin A Onabotulinumtoxin A und das in Dysport® enthaltene Toxin A Abobotulinumtoxin A. Im August 2010 wurde in den USA Xeomin® zugelassen; das darin enthaltene Toxin A heißt Incobotulinumtoxin A. Es wird deutlich, dass sich auch die beiden hierzulande mit Toxin Typ A bezeichneten Wirkstoffe unterscheiden. [Quellen: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174949.htm; http://www.xeomin.com/Xeomin-FDA-Approval-Press-Release.pdf (Zugriff am 12.04.2011)]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schmerzen und chronischem Spannungskopfschmerz initiiert, die überwiegend negativ ausgingen [36–42]. Die Post-hoc-Analyse einer Studie mit Patienten mit chronischen Kopfschmerzen zeigte allerdings einen möglichen Effekt von Onabotulinumtoxin A [43].

In der Folgezeit wurden daher zwei große Plazebo-kontrollierte, randomisierte Studien zum Einsatz von Onabotulinumtoxin A bei der chronischen Migräne initiiert. Das PREEMPT-Studienprogramm (Phase III research evaluating migraine prophylaxis therapy) umfasste zwei Studien mit einem identischen Studiendesign, aber unterschiedlichen Endpunkten [44, 45]. Beide Studien umfassten eine 24-wöchige doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studienphase im Parallelgruppen-Design, gefolgt von einer 32-wöchigen offenen Behandlungsphase. Die Patienten erhielten alle 12 Wochen 155 bis 195 I. E. Onabotulinumtoxin A, die an 31 Stellen im Bereich der Stirn, der Schläfe, des Nackens und der Schulter injiziert wurden. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Migräne und Kopfschmerzen mit einer Dauer von mindestens vier Stunden an mehr als 15 Tagen im Monat. Patienten mit Medikamentenübergebrauch konnten eingeschlossen werden. Diese stellten dann auch mehr als die Hälfte der insgesamt 1384 eingeschlossenen Patienten. In der PREEMPT-1-Studie war der primäre Endpunkt die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerzepisoden von Studienbeginn bis Woche 24, in der PREEMPT-2-Studie die durchschnittliche Reduktion der Kopfschmerztage. In der PREEMPT-1-Studie wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht (–5,2 vs. –5,3; p=0,344), allerdings unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in allen sekundären Endpunkten signifikant [44]. In der PREEMPT-2-Studie war Onabotulinumtoxin A Plazebo in allen vordefinierten Outcome-Parametern überlegen [45]. Die gepoolte Analyse ergab eine Reduktion der Kopfschmerztage um 8,4 unter der Therapie mit Onabotulinumtoxin A und um 6,6 unter Plazebo (**Tab. 2**) [46]. Am eindrucksvollsten war der Effekt auf die kumulativen Kopfschmerzstunden in den letzten 28 Tagen im Vergleich zur Baseline. Unter der Botulinumtoxin-Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion der Einnahme von Triptanen, nicht aber von Analgetika. Die Wirksamkeit war für Patienten mit Medikamentenübergebrauch in den beiden PREEMPT-Studien identisch.

Tab. 2. Resultate der gepoolten Analyse der PREEMPT-Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne (Auszug); Endpunkte als Änderung im Vergleich zur Baseline

	Therapie-Gruppe	Plazebo-Gruppe	Signifikanz
Studienteilnehmer [Anzahl]	688	696	
Änderung der Frequenz der Kopfschmerztage in Woche 24 [Tage] (=primärer Endpunkt)	–8,4	–6,6	p<0,001
Änderung der Frequenz von Kopfschmerzepisoden	–5,2	–4,9	p<0,009
Änderung der kumlativen absoluten Kopfschmerzstunden	–132,4	–90	p<0,001
Änderung der Einnahmefrequenz von Triptanen	–3,2	–2,1	p<0,001
Änderung der Einnahmefrequenz von akuter Schmerzmedikation	–10,1	–9,4	p<0,247
Änderung im HIT-6-Score	–4,8	–2,4	p<0,001

HIT: Headache-Impact-Test

Nach den Ergebnissen dieser Studien handelt es sich bei Onabotulinumtoxin A um eine weitere wirksame Therapie für Patienten mit chronischer Migräne. Es gibt allerdings noch eine Reihe von Unklarheiten.

- Der Wirkungsmechanismus von Onabotulinumtoxin A in der prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne ist bisher nicht geklärt.
- Es ist bisher nicht bekannt, wie häufig Onabotulinumtoxin A injiziert werden muss, bevor definitiv entschieden werden kann, ob die Behandlung wirksam ist oder nicht.
- Es gibt eine sehr große Bandbreite des Ansprechens bei verschiedenen Patienten. Etwa ein Drittel der Patienten zeigt überhaupt keine Wirkung, ein weiteres Drittel dagegen eine sehr eindrucksvolle Besserung der chronischen Migräne.

In einer kleineren Studie verglichen Cady et al. [47] Onabotulinumtoxin A mit Topiramat bei Patienten mit chronischer Migräne. In beiden Behandlungsgruppen kam es nach 12 Wochen zu einer Reduktion der Kopfschmerztage/Monat von 21 zu Studienbeginn auf 13 Tage.

Onabotulinumtoxin A ist in der Zwischenzeit in den Vereinigten Staaten und Großbritannien zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Mit einer Zulassung in Deutschland ist im Jahr 2011 zu rechnen. Angesichts der schwierigen Entscheidung, für welche Patienten die Behandlung geeignet ist, und der Tatsache, dass die Patienten ungeachtet einer Behandlung mit Onabotulinumtoxin A in ein integriertes Therapieprogramm aufgenommen werden sollten, sollte die Behandlung spezialisierten Kopfschmerz-Zentren überlassen bleiben.

Andere Substanzen

Für die folgenden Substanzen wurden kleinere Studien bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt. Da die Studien entweder zu klein waren oder keine schlüssigen Ergebnisse lieferten, sollten diese Substanzen nicht eingesetzt werden.

Gabapentin

In einer kleinen Studie mit Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen (n = 87) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen 2400 mg Gabapentin täglich mit Plazebo verglichen [48]. Die Responderrate, das heißt die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion ihrer Kopfschmerztage um mehr als 50% erlebten, betrug 46% bei Gabapentin und 16% bei Plazebo. Unter Gabapentin gab es deutlich mehr Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit und Schwindel.

Pregabalin

In einer offenen Studie wurden 30 Patienten mit chronischer Migräne über 12 Wochen mit Pregabalin behandelt, wobei die Anfangsdosis 75 mg und die Enddosis 300 mg betrug [49]. Unter Pregabalin zeigte sich zwar eine signifikante Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit, aber auch eine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Vielzahl von Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Denkstörungen und Müdigkeit.

Tizanidin

In einer Studie mit 134 Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen untersuchten Saper et al. die Wirkung von Tizanidin, einer Substanz, die üblicherweise bei Spastik und erhöhtem Muskeltonus eingesetzt wird [50]. Die Behandlung erfolgte zusätzlich zu einer schon bestehenden prophylaktischen Therapie. Hier zeigte sich zwar eine signifikante Abnahme der mittleren Zahl der Kopfschmerztage pro Woche, aber auch eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Mundtrockenheit und Schwäche.

Fluoxetin

Die Wirksamkeit des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluoxetin (20–40 mg/d) wurde im Vergleich zu Plazebo bei 64 Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen in einem doppelblinden Design untersucht [51]. Zwar war die Zahl der Kopfschmerztage unter Fluoxetin-Gabe geringer, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

Memantin

In einer Studie von Bigall et al. erhielten 38 Patienten mit therapierefraktärer Migräne 10 oder 20 mg Memantin pro Tag [52]. Es kam zu einer Reduktion der Kopfschmerztage von 22 Tagen bei Studienbeginn auf 16 Tage nach drei Monaten. Da die Studie aber nicht verblindet war, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um einen Plazeboeffekt handelt.

Schlussfolgerung

Chronische Migräne ist eine schwerwiegende Krankheit, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht. Die beste Therapie erfolgt in einem multidisziplinären und sektorenübergreifenden Behandlungsprogramm, in dem medikamentöse Akuttherapie, medikamentöse Prophylaxe, Verhaltenstherapie sowie Förderung der körperlichen Fitness durch Sport und Physiotherapie eingesetzt werden. Bei der medikamentösen Therapie haben Topiramat und die lokale Injektion von Onabotulinumtoxin A in der Zwischenzeit ihre Wirksamkeit bewiesen.

Therapy of chronic migraine

In the last few years chronic migraine has caught the notice of the neurologist as a new headache entity. It is characterized by more than 15 days of headache per month in patients with migraine. In chronic migraine a multi-disciplinary therapy concept should be favoured. Most of the previous treatment studies showed severe methodological deficiencies resulting in a lack of validated treatment recommendations. Most drugs effective in the prophylaxis of episodic migraine were never investigated in chronic migraine. Only two drug treatments have proven efficacy in placebo controlled prospective randomized studies: topiramate and local injection of botulinum toxin. The absolute treatment effects, however, are small.

Key words: Chronic migraine, prophylactic therapy, topiramate, onabotulinumtoxin A

Interessenkonflikte

Diener: hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an Klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Addex Pharma, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CoLucid, Coherex, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Lilly, La Roche, 3M Medica, Menarini, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper and Brümmer, Sanofi-Aventis und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen-Cilag und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Europäische Union (EU). Prof. Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.
Gaul: hat Honorare für Beratungstätigkeit, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträge erhalten von: Berlin Chemie AG, MSD, Complen Health GmbH, Boehringer Ingelheim, Medtronic und Desitin.
Katsarava: Hat Forschungsmittel und Honorare erhalten von Allergan und Bayer Vital.
Holle: keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9–160.
2. Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006;26:742–6.
3. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. Lancet Neurology 2004;3:475–83.
4. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. The international classification of headache disorders, 2nd edition (ICHD-II) – revision of criteria for 8.2 medication-overuse headache. Cephalalgia 2005;25:460–5.
5. Katsarava Z, Yoon M, Obermann M, Becker H, et al. Prevalence and sociodemographic differences between episodic and chronic migraine: respondents in a GHC study. Cephalalgia 2009;29:117.
6. Wiendels NJ, Knuistingh NA, Rosendaal FR, Spinhoven P, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. Cephalalgia 2006;26:1434–42.
7. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. Neurology 2006;66:193–7.
8. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, et al. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. Headache 2002;42:575–81.
9. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010;30:599–609.
10. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:428–32.
11. Bigal ME, Lipton RB. Excessive acute migraine medication use and migraine progression. Neurology 2008;71:1821–8.
12. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, Meisinger C, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany – the German DMKG headache study. Cephalalgia 2009 Jun 1:doi:10.1111/j.1468-2982.2009.01906.
13. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache centre: field-testing proposed new appendix criteria. Cephalalgia 2009;29:214–20.
14. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 2004;62:788–90.
15. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 2003;106:81–9.
16. Bigal ME, Lipton RB. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. Curr Pain Headache Rep 2009;13:301–7.
17. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. Headache 2008;48:16–25.
18. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? Curr Opin Neurol 2009;22:269–76.
19. Bigal ME, Gironda M, Tepper SJ, Feleppa M, et al. Headache prevention outcome and body mass index. Cephalalgia 2006;26:445–50.
20. Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. Headache 2008;48:890–9.
21. Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence. Cleve Clin J Med 2010;77(Suppl 3):S72–6.
22. Niederberger U, Kropp P. Die nichtmedikamentöse Behandlung der Migräne. Schmerz 2004;18:415–20.
23. Gaul C, van Doorn C, Webering N, Dlugaj M, et al. Efficacy of a headache specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment in a tertiary headache center. J Headache Pain 2011: in press.
24. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol 2010;9:391–401.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

25. Katsarava Z, Holle D, Diener HC. Medication overuse headache. Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9:115–9.
26. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. Cephalalgia 2005;25:12–5.
27. Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:965–73.
28. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Lainez JM, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004;251:943–50.
29. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004;61:490–5.
30. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia 2003;23:820–4.
31. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007;47:170–80.
32. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007;27:814–23.
33. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S, for the BOTOX Migraine Clinical Research Group. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache 2000;40:445–50.
34. Conway S, Delplanche C, Crowder J, Rothrock J. Botox therapy for refractory chronic migraine. Headache 2005;45:355–7.
35. Menezes C, Rodrigues B, Magalhaes E, Melo A. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:596–8.
36. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2004;24:838–43.
37. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SN, et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mayo Clin Proc 2005;80:1126–37.
38. Silberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Cephalalgia 2006;26:790–800.
39. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL, Pokta S, et al. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. Headache 2007;47:486–99.
40. Saper JR, Mathew NT, Loder EW, DeGryse R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of botulinum toxin type A injection sites and doses in the prevention of episodic migraine. Pain Med 2007;8:478–85.
41. Vo AH, Satori R, Jabbari B, Green J, et al. Botulinum toxin type A in the prevention of migraine: a double-blind controlled trial. Aviat Space Environ Med 2007;78(Suppl 5):B113–8.
42. Petri S, Tolle T, Straube A, Pfaffenrath V, et al. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. Eur Neurol 2009;62:204–11.
43. Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, et al. Botulinum toxin type A for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. Headache 2005;45:315–24.
44. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 2010;30:793–803.
45. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010;30:804–14.
46. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010;50:921–36.
47. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxin A and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2011;51:21–32.
48. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001;41:119–28.
49. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, et al. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. Clin Neuropharmacol 2010;33:35–9.
50. Saper JR, Lake AE, Cantrell D, Winner P, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. Headache 2002;42:470–82.
51. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. Headache 1994;34:497–502.
52. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, et al. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. Headache 2008;48:1337–42.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
http://www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie" jetzt mit Volltextzugriff

Behandlung der chronischen Migräne

Fragen zum Thema

1. Kennzeichen einer chronischen Migräne – welche Aussage ist falsch?

A Es bestehen an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen über mindestens 3 Monate
B Viele Patienten mit chronischer Migräne haben nicht an allen Tagen typische Migränesymptome
C Eine nur einseitige Lokalisation ist ein Ausschlusskriterium
D Ein zu häufiger Schmerzmittelgebrauch kann eine episodische in eine chronische Migräne überführen

2. Welches der folgenden Diagnosekriterien ist nicht typisch für eine chronische Migräne?

A Ein begleitender Tinnitus
B Photophobie und Phonophobie
C Übelkeit und/oder Erbrechen
D Pochende Schmerzqualität

3. Welche der folgenden Aussagen zur Epidemiologie der chronischen Migräne trifft zu?

A Sie ist u.a. mit anderen chronischen Schmerzen, Depressionen und Angsterkrankungen assoziiert
B Sie betrifft überwiegend Männer
C Sie tritt überwiegend bei jüngeren Frauen aus höheren sozioökonomischen Schichten auf
D Mit einem Rückgang der Symptomhäufigkeit ist nicht zu rechnen

4. Welcher der folgenden Risikofaktoren ist mit einer chronischen Migräne assoziiert?

A Ein erhöhter Cholesterolspiegel
B Die initiale Schmerzhäufigkeit
C Untergewicht
D Mehr als 6 h/Tag Fernsehen und/oder Bildschirmarbeit

5. Welche der nichtmedikamentösen Therapie- bzw. Prophylaxemaßnahmen ist nicht sinnvoll?

A Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson
B Aerober Ausdauersport
C Biofeedback
D Psychoanalyse

6. Welche der folgenden Aussage zur medikamentösen Behandlung/Prophylaxe ist zutreffend?

A Mittel der Wahl ist Acetylsalicylsäure
B Bei vielen Patienten ist eine Triptan-Dauertherapie indiziert
C Qualitativ hochwertige Therapiestudien liegen bisher nur für Topiramat und Botulinumtoxin vor
D Für Memantin zeigte eine kleine Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie eine migräneprophylaktische Wirkung

7. Welche Aussage zu Topiramat stimmt nicht?

A Topiramat hat eine Zulassung für die Migräneprophylaxe
B Die Behandlung ist sehr gut verträglich
C Es wurden zwei größere Plazebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt
D Auch der Medikamentenübergebrauchskopfschmerz geht unter einer Topiramat-Therapie zurück

8. Welche Aussage zur Behandlung mit Onabotulinumtoxin A (Botox®) ist unzutreffend?

A Es wurden zwei größere Plazebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer Migräne durchgeführt
B Auch die Einnahmehäufigkeit von Triptanen geht zurück
C Mit einer Zulassung für die Indikation chronische Migräne in Deutschland ist in 2011 zu rechnen
D Die Behandlung darf lediglich durch zertifizierte Dermatologen durchgeführt werden

9. Für welchen Arzneistoff liegt bisher eine kleinere klinische Studie mit Patienten mit chronischen täglichen Kopfschmerzen vor?

A Acetylsalicylsäure
B Sumatriptan
C Gabapentin
D Citalopram

10. Welche Aussage zur Reduktion des Medikamentenübergebrauchs trifft nicht zu?

A Die Reduktion des Medikamentenübergebrauchs ist ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung der chronischen Migräne
B Nichtmedikamentös wird u.a. durch Aufklärung und Psychoedukation interveniert
C Unter Topiramat geht bei rund der Hälfte der Patienten der Medikamentenübergebrauch zurück
D Ein Übergebrauch von Triptanen ist bisher kaum beobachtet worden

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

Lösungen aus Heft 3/2011:
1D, 2B, 3C, 4B, 5A, 6D, 7B, 8C, 9C, 10D

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

Lernen + Punkten mit der AMT

Behandlung der chronischen Migräne

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname _____ Abonnentennummer* _____

Straße _____

PLZ/Ort _____

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

*Die in der Regel siebenstellige Abonnentennummer 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. Mai 2011 bis 15. Juni 2011)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Juni 2011** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Akutes Koronarsyndrom

Weniger kardiovaskuläre Ereignisse nach PCI unter doppelter Clopidogrel-Dosis

Die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der CURRENT-OASIS-7-Studie zeigen, dass bei Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhalten, die Verdopplung der Clopidogrel-Dosis über sieben Tage nach der Intervention mit einer im Vergleich zur Standarddosis geringeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen und Stentthrombosen einhergeht. Dagegen unterschieden sich hoch und niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) in Wirkung und Sicherheit nicht signifikant.

Die Einführung der perkutanen Koronarintervention (PCI) war für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein bedeutender Behandlungsfortschritt. Zwar kann dadurch die Zahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse reduziert werden, von großer Bedeutung ist aber weiterhin das Risiko für thrombotische Ereignisse. Standard zur Prophylaxe solcher Ereignisse ist seit über zehn Jahren die Kombination aus Acetylsalicylsäure (ASS; z. B. Aspirin®) und Clopidogrel (z. B. Plavix®). Zu den Nachteilen einer Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel gehören der verzögerte Wirkungseintritt sowie die interindividuelle Variabilität der Plättchenantwort. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten jedoch darauf hin, dass mit einer Verdopplung der Clopidogrel-Aufsättigungs- und Erhaltungsdosis ein rascherer Wirkungseintritt und eine umfassendere Hemmung der Plättchenaggregation erzielt werden können. Für ASS ergaben Beobachtungsstudien, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch hohe Dosen (≥300 mg/d) im Vergleich zu niedrigen Dosen (75–100 mg/d) nicht reduziert wird, hohe Dosen jedoch mit einem erhöhten Risik für größere Blutungen einhergehen könnten. Große randomisierte Studien dazu fehlen jedoch bislang und die üblicherweise eingesetzten Dosen von ASS variieren weltweit erheblich.

In der CURRENT-OASIS-7-Studie wurden nun verschiedene Therapieschemata von Clopidogrel und ASS bei Patienten mit PCI untersucht.

Studiendesign

In die Phase-III-Parallelgruppenstudie wurden 25 086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI eingeschlossen und erhielten randomisiert entweder Clopidogrel in einem Doppeldosis-Regime (600 mg am ersten Tag, 150 mg an den Tagen 2 bis 7, dann 75 mg täglich) oder Clopidogrel-Standarddosis (300 mg am ersten Tag, dann 75 mg täglich), jeweils in Kombination mit hochdosierter (täglich 300 bis 325 mg) oder niedrig dosierter (täglich 75 bis 100 mg) ASS. Der Vergleich der beiden Clopidogrel-Regime erfolgte verblindet, der ASS-Vergleich war für die Patienten offen, die Auswertung erfolgte jedoch verblindet. Die vorliegende Subgruppenanalyse schließt die 17 236 Patienten ein, die tatsächlich eine PCI erhalten haben.

Der primäre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren zusätzlich rezidivierende Ischämie, die Einzelkomponenten des primären Endpunkts und Stentthrombosen.

Ergebnisse

Im Vergleich zur Standarddosis reduzierte die hohe Clopidogrel-Dosis die Rate primärer Endpunkte (3,9% vs. 4,5%; **Abb. 1**) und eindeutiger Stentthrombosen (0,7% vs. 1,3%) signifikant. Die Überlegenheit der hohen Clopidogrel-Dosis im primären Endpunkt war in erster Linie durch die geringere Rate an Myokardinfarkten bedingt (2,0 vs. 2,6%; p=0,018); die Raten für kardiovaskulären Tod und Schlaganfall unterschieden sich zwischen den beiden Clopidogrel-Dosierungen nicht signifikant. Größere Blutungen kamen bei der doppelten Clopidogrel-Dosis häufiger vor als bei der Standarddosis (1,6% vs. 1,1%; p=0,009). Die hohe ASS-Dosierung unterschied sich weder im primären Endpunkt (4,1% vs. 4,2%) noch in der Rate größerer Blutungsereignisse (1,5% vs. 1,3%) signifikant von der niedrigen Dosis.

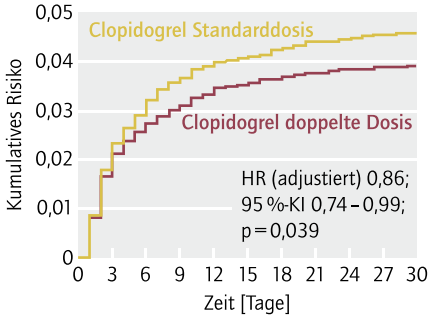

Abb. 1. CURRENT-OASIS-7-Studie [Mehta et al.] Der primärer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen) wurde unter der doppelten Clopidogrel-Dosis seltener erreicht als unter der Standarddosis

Kommentar

Vermutlich wurde der Einfluss der Reduktion ischämischer Ereignisse auf die Mortalität durch das vermehrte Auftreten größerer Blutungen aufgehoben, so dass sich die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle zwischen den beiden Clopidogrel-Regimen letztlich nicht unterschied. Vielleicht kann durch genaue Betrachtung *individueller Risiken* für Ischämien einerseits und Blutungen andererseits ein Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Sicherheit hergestellt und so die Mortalität gesenkt werden.

Quellen

Mehta SR, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233–43.

Stone GW. Acute coronary syndromes: finding meaning in OASIS 7. Lancet 2010;376:1203–5.

Meier B. Blutplättchenhemmer bei koronarer Herzkrankheit. Kardiovaskuläre Medizin 2010;13:60–3.

Rosemarie Ziegler, Albershausen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Odanacatib

Cathepsin-K-Inhibitor zur Behandlung der Osteoporose

Mit Odanacatib befindet sich ein selektiver Cathepsin-K-Inhibitor in Phase III der klinischen Prüfung, der einen neuen Ansatz für die Therapie der Osteoporose darstellt. Die Daten einer Phase-IIb-Studie wurden Ende März im Rahmen eines von der Firma MSD veranstalteten Satellitensymposiums beim Osteologie-Kongress 2011 in Fürth vorgestellt.

Im humanen Genom sind elf verschiedene Cathepsine angelegt. Sie weisen eine große Sequenz- und Struktur-Homologie zu Papain auf. Ubiquitär werden die Cathepsine B, C, F, H, L, O und Z exprimiert, spezifisch die Cathepsine K, S, W und V. Das Enzym Cathepsin K ist als pharmakologisches Target bislang wenig beachtet worden. Es spielt vor allem im Knochenabbau eine wichtige Rolle, denn es ist am Abbau der Proteinbestandteile des Knochens beteiligt.

Odanacatib (**Abb. 1**) hemmt spezifisch Cathepsin K und damit den Knochenabbau. Bei Anwendung typischer Antiresorptiva, beispielsweise von Bisphosphonaten, bleiben Knochenresorption und Knochenbildung gekoppelt; als Gesamtergebnis resultieren eine Zunahme der Knochenmasse und ein Rückgang des Frakturrisikos. Bei Behandlung mit Odanacatib kommt es dagegen zu einer Entkopplung von Resorption und Knochenbildung. Die Knochenbildung wird weniger stark gehemmt als die Knochenresorption, so dass möglicherweise die Knochenmasse stärker zunimmt und das Frakturrisiko noch geringer wird.

In einer Phase-IIb-Studie wurden 399 postmenopausale Frauen mit T-Scores ≤–2,0 und ≥–3,5 in Lendenwirbelsäule, Hüfte, Oberschenkelhals oder Trochanter eingeschlossen. Sie wurden über zwölf Monate mit Odanacatib oder Plazebo behandelt. 320 Frauen wurden in die geplante Verlängerung von zwölf Monaten eingeschlossen, die 280 Frauen vollständig durchliefen. Die Studie befindet sich jetzt im fünften Jahr der Weiterführung. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Sie nahm im Vergleich zu Plazebo signifikant zu und die Wirksamkeit hielt bis zu vier Jahre an. Bei einer Unterbrechung der Therapie sank die Knochendichte rasch (**Abb. 2**).

Ähnlich überzeugend waren die sekundären Endpunkte: auch die Knochendichte an der Hüfte, am Schenkelhals und am Trochanter stieg signifikant.

In einer Phase-III-Studie werden derzeit über 16 000 Patienten mit 50 mg Odanacatib pro Woche oder Plazebo behandelt. Endpunkte sind vertebrale und nichtvertebrale sowie Oberschenkelhalsfrakturen. Die Ergebnisse werden für Mitte 2011 erwartet.

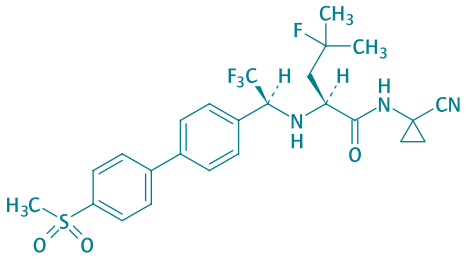

Abb. 1. Cathepsin-K-Hemmer Odanacatib

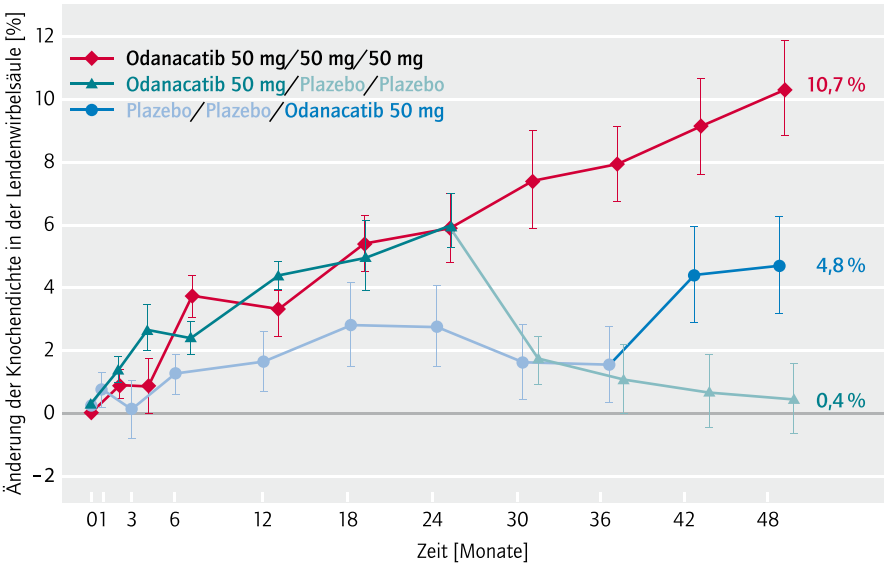

Abb. 2. Änderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule bezogen auf den Ausgangswert bei Behandlung mit Odanacatib 50 mg/Woche oder Plazebo in wechselnder Reihenfolge [nach Amling]

Quelle

Prof. Dr. Michael Amling, Satellitensymposium „Osteoporose und Schmerz: Therapieoptionen jetzt und in der Zukunft“ beim Osteologie-Kongress 2011, Fürth, 25. März 2011, veranstaltet von MSD.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Brentuximab vedotin

Konjugierter Antikörper erfolgreich bei Hodgkin-Lymphom

Brentuximab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das an das CD30-Oberflächenantigen bindet. In einer Phase-I-Studie wurden vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit malignen Lymphomerkrankungen erzielt.

Hodgkin-Lymphome und anaplastische großzellige Non-Hodgkin-Lymphome (ALCL) sind die beiden häufigsten CD30-Oberflächenantigene exprimierenden Tumore. Allerdings konnten bisher mit Antikörper-Therapien, die gegen CD30 gerichtet sind, nur sehr geringe Ansprechraten erzielt werden. Nun wurde ein CD30-spezifischer monoklonaler Antikörper mit dem Zytostatikum Monomethylauristatin E (MMAE) konjugiert, um die Antitumoraktivität zu erhöhen. Das Konjugat Brentuximab vedotin (SGN-35) wurde in einer Phase-I-Studie untersucht.

Studiendesign

An der offenen, multizentrischen Dosisfindungsstudie nahmen 45 Patienten teil. Die Patienten waren im Mittel 36 Jahre alt (20 bis 87). 42 Patienten hatten ein Hodgkin-Lymphom, zwei ein ALCL und einer ein CD30-positives angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom. Die Patienten waren intensiv vorbehandelt und hatten im Mittel drei Chemotherapien (1 bis 7) erhalten. Eine autologe Stammzelltransplantation wurde bereits bei 33 Patienten (73%) durchgeführt.
Die Patienten sollten Brentuximab vedotin alle drei Wochen in einer Dosierung von 0,1–3,6 mg/kg Körpergewicht erhalten.

Ergebnisse

Die höchste nicht mit inakzeptablen unerwünschten Wirkungen einhergehende Dosis betrug 1,8 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen.
Ein Rückgang des Tumors in der Computertomographie wurde bei 36 der 45 Patienten beobachtet. Ein objektives Ansprechen auf die Therapie erreichten 17 Patienten, wobei es bei 11 Patienten zu einer kompletten Tumorremission kam. Von den 12 Patienten, die Brentuximab vedotin in einer Dosierung von 1,8 mg/kg erhalten hatten, sprachen sechs auf die Therapie an. Die Dauer des Ansprechens betrug im Mittel 9,7 Monate.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Fatigue, Fieber, Diarrhö, Übelkeit, Neutropenie sowie periphere Neuropathie. Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 oder 2 und konnten gut behandelt werden.

Fazit und Ausblick

Die Studienergebnisse mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab vedotin sind vielversprechend. Es konnten dauerhafte objektive Remissionen bei refraktären CD30-positiven Lymphomen erzielt werden; die Nebenwirkungen waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Insbesondere da oft junge Erwachsene von Hodgkin-Lymphomen betroffen sind und diese jungen Patienten auch sehr häufig daran versterben, wäre eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten sehr wünschenswert und von hoher sozialer Bedeutung. Die Ergebnisse der vorliegenden Phase-I-Studie rechtfertigen weitere Studien mit der Substanz.

Quelle

Younes A, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 2010;363:1812–21.

Bettina Christine Martini, Legau

Therapiehinweise

Rezidivierendes Ovarialkarzinom

Kein Überlebensvorteil mit einer frühen Rückfallbehandlung

Die frühe Rückfallbehandlung eines Ovarialkarzinoms allein auf der Basis einer erhöhten CA125-Konzentration erbrachte keine Hinweise auf einen Überlebensvorteil. Die Durchführung von Routinemessungen des Tumormarkers CA125 in der Nachbeobachtung von Frauen mit Ovarialkarzinom, die mit der First-Line-Therapie eine komplette Remission erreicht haben, kann demnach nicht empfohlen werden.

Man geht gemeinhin davon aus, dass sich durch die frühe Entdeckung und Behandlung von Tumorerkrankungen die Überlebenschancen der Patienten verbessern. Das ist auch der Hauptgrund für eine regelmäßige Nachsorge nach Beendigung einer Krebstherapie. Zum Nutzen eines frühen Therapiebeginns bei Patienten mit *metastasierter* Tumorerkrankung vorliegende Daten sind jedoch zum Teil widersprüchlich; zum zeitlichen Ablauf der Therapie *rezidivierender* Tumorerkrankungen war die Datenlage bislang unzureichend.
Die Bestimmung des Tumormarkers CA125 im Serum spielt beim Ovarialkarzinom eine Rolle im Rahmen der Diagnosestellung (→ präoperative Bestimmung des Ausgangswerts; CA125 kann bei noch unklarem Befund für die Differenzialdiagnostik zwischen einem malignen und einem benignen Unterbauchtumor relevant und ent-

sprechend hilfreich für die Planung des prä-/intraoperativen Vorgehens sein) sowie in der Verlaufskontrolle (→ Überwachung des Chemotherapieansprechens/Einschätzung der Prognose; Rezidivdiagnostik). Durch Bestimmung von CA125 im Verlauf können Rezidive bereits in asymptomatischen Stadien und bis zu mehrere Monate, bevor sie in der Bildgebung auffallen, erkannt werden. Durch eine Chemotherapie können bei einem ersten Rezidiv in den meisten Fällen ein gutes Ansprechen und ein verbessertes Überleben erzielt werden, allerdings ist die Behandlung selten kurativ und geht mit Nebenwirkungen einher. Die klinische Relevanz einer frühzeitigen Rezidivdiagnostik war bislang jedoch nicht abschließend geklärt. Für die Betroffenen bedeuten die Messungen des CA125-Werts und die Sorge vor den Konsequenzen eines möglichen Anstiegs eine große Belastung. Besonders problematisch im Hinblick auf das weitere Vorgehen ist ein Anstieg des CA125 bei einer Patientin, bei der zu diesem Zeitpunkt keine Anzeichen oder Symptome eines Rezidivs bestehen. Aus diesen Gründen herrschte in der Vergangenheit Unsicherheit bezüglich routinemäßiger CA125-Kontrollen sowie des optimalen Beginns einer Second-Line-Chemotherapie und das diesbezügliche Vorgehen variierte in den verschiedenen Kliniken.

Studienziel und -design

Ziel der gemeinsam durchgeführten Studien MRCOV05 des British Medical Research-Council und EORTC 55955 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer war es, den Nutzen einer frühen Second-Line-Therapie auf der Basis erhöhter CA125-Konzentrationen im Vergleich zu einem verzögerten Behandlungsbeginn auf der Grundlage eines klinischen Rezidivs zu zeigen.

In die randomisierte kontrollierte Studie wurden 1442 Frauen mit einem epithelialen Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder serösen primären Peritonealkarzinom aufgenommen, die sich nach einer Platin-gestützten First-Line-Chemotherapie in kompletter Remission befanden und eine normale CA125-Konzentration aufwiesen. Die Patientinnen stammten aus 59 klinischen Zentren in Großbritannien, Spanien, Norwegen, den Niederlanden, Frankreich, Russland, Belgien, Irland, Österreich und Südafrika. Alle drei Monate wurden klinische Untersuchungen (körperliche/gynäkologische Untersuchung, Ultraschall und radiologische Untersuchungen in Abhängigkeit von der lokalen Praxis, Untersuchung der Lebensqualität) und CA125-Messungen durchgeführt. Die CA125-Ergebnisse waren für Patientinnen und Untersucher maskiert und wurden von unabhängigen Koordinationszentren überwacht. Überstieg die CA125-Serumkonzentration mehr als das Doppelte des oberen Grenzwerts, wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert (Verfahren der Minimierung) und einer frühen oder verzögerten Chemotherapie zugeordnet.

Von den registrierten Frauen wurden zwischen Februar 1997 und März 2008 529 Frauen (37%) randomisiert den Behandlungsgruppen zugeteilt, darunter 265 einer frühen und 264 einer verzögerten Chemotherapie. Die Patientinnen und klinischen Zentren wurden über die Zuordnung zu einem frühen Behandlungsbeginn informiert und die Therapie baldmöglichst innerhalb von 28 Tagen nach Bestätigung des erhöhten CA125-Werts begonnen. Für die Patientinnen, die einer verzögerten Therapie zugeteilt wurden, blieben die CA125-Messungen maskiert und die Nachsorgeuntersuchungen wurden bis zum Auftreten eines klinischen Rezidivs fortgeführt.

Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben; zu den sekundären Endpunkten gehörten die Zeit bis zum Beginn einer Second-Line-Chemotherapie, die Zeit bis zum Beginn einer Third-Line-Therapie oder Tod und Lebensqualität (Zeitraum mit guter Lebensqualität, gemessen anhand des Global health score).

Ergbnisse

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 56,9 Monaten nach der Randomisierung waren 370 Frauen (70%) verstorben, darunter 186 Patientinnen aus der Gruppe mit frühem und 184 Patientinnen mit einem verzögerten Therapiebeginn. Nahezu alle Todesfälle waren krankheitsbedingt (97% bzw. 96% bei frühem oder späterem Behandlungsbeginn). Hinweise auf einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Studienarmen gab es nicht (Hazard-Ratio [HR] 0,98; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,80–1,20; p=0,85). Die mittlere Überlebenszeit nach der Randomisierung lag bei Patientinnen, die aufgrund des CA125-Anstiegs behandelt wurden, bei 25,7 Monaten (95%-KI 23,0–27,9) gegenüber 27,1 Monaten (95%-KI 22,8–30,9) bei Patientinnen, die erst bei klinischer Manifestation des Rezidivs behandelt wurden. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 53,7% bei Frauen mit frühem und 54,7% bei Patientinnen mit verzögertem Behandlungsbeginn.

Patientinnen, die der frühen Behandlungsgruppe zugeteilt waren, begannen die zweite Chemotherapie 4,8 Monate früher (95%-KI 3,6–5,3) als diejenigen mit verzögertem Therapiebeginn, 179 (68%) innerhalb eines Monats nach der Randomisierung und 241 (91%) innerhalb von drei Monaten. Eine Platin-Taxan-Kombination erhielten 91 (34%) der Frauen mit einem frühen Behandlungsbeginn und 102 (39%) der Patientinnen mit einem verzögerten Beginn, eine Platin-Monotherapie wurde 78 (29%) bzw. 67 (25%) der Patientinnen verabreicht. Der Anteil der Frauen, die sechs oder mehr Therapiezyklen erhielten, war im frühen Behandlungsarm größer als bei spätem Therapiebeginn (64% vs. 51%). Bei 21 Frauen mit frühem und 14 mit spätem Behandlungsbeginn wurde ein zweiter chirurgischer Eingriff durchgeführt. Eine Third-Line-Therapie war in der Gruppe mit frühem Therapiebeginn im Durchschnitt 4,6 Monate früher erforderlich als in der Gruppe mit spätem Therapiebeginn (nach median 12,5 Monaten vs. 17,1 Monaten; p=0,0001).

Die Patientinnen aus der frühen Behandlungsgruppe verbrachten durchschnittlich 7,2 Monate bei guter Lebensqualität im Vergleich zu 9,2 Monaten in der späten Behandlungsgruppe. Der Zeitraum zwischen Randomisierung und erster deutlicher Verschlechterung im Global Health Score war in der frühen Behandlungsgruppe mit 3,2 Monaten kürzer als bei den Frauen, die erst bei klinisch manifestem Rezidiv therapiert wurden (p=0,002).

Diskussion

Aufgrund der Ergebnisse stellen die Studienautoren die weit verbreitete Auffassung infrage, dass eine frühzei-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tige Behandlung für wiederkehrende Krebserkrankungen von Vorteil sein muss, insbesondere bei Tumorarten, bei denen Rezidive häufig disseminiert auftreten und die Heilungschancen gering sind.

Die Ergebnisse liefern keine Hinweise dafür, dass bei Frauen mit Ovarialkarzinom, die nach der First-Line-Chemotherapie eine komplette radiologische und biochemische Remission aufweisen, ein früher Beginn der Second-Line-Chemotherapie aufgrund eines Anstiegs der CA125-Konzentration das Überleben oder die Lebensqualität verlängert im Vergleich zu einer Therapie, die erst begonnen wird, wenn erneut Krankheitsanzeichen oder Symptome auftreten.

Der größte limitierende Faktor der Studie ist die Tatsache, dass den meisten Patientinnen aufgrund des großen Zeitraums, den die Studie umfasst (Beginn 1996), aber auch aufgrund organisatorischer und finanzieller Faktoren verschiedene inzwischen gängige Therapien gar nicht zugänglich waren. Beispielsweise haben die meisten Patientinnen Arzneistoffe bzw. -kombinationen wie Bevacizumab oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin nicht erhalten. Darüber hinaus wurden nur 7% der Patientinnen ein zweites Mal operiert, obwohl 45% der randomisierten Frauen ein behandlungsfreies Intervall von über 12 Monaten hatten und daher potenzielle Kandidatinnen für einen chirurgischen Eingriff gewesen wären. Zwar hat die Überwachung der CA125-Serumkonzentration nicht über eine frühzeitige Chemotherapie zu einer Verbesserung des Outcomes geführt, möglicherweise könnte sie jedoch über eine frühzeitige operative Therapie zu einer Verbesserung der Prognose beitragen.

Fazit

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Betroffenen darüber informiert werden sollten, dass es keinen Anhalt für eine Verbesserung des Ergebnisses durch eine frühzeitige Chemotherapie auf Basis eines CA125-Anstiegs und eine Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund eines verzögerten Therapiebeginns gibt. Auf eine routinemäßige CA125-Messung könne daher verzichtet werden. Zudem könne bei einem Anstieg der CA125-Konzentration im Verlauf mit dem Beginn der Chemotherapie bis zum Auftreten eines klinisch manifesten Rezidivs abgewartet werden.

AGO-Empfehlung

In den aktuellen Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) ist vermerkt, dass durch den Einsatz laborchemischer und bildgebender Diagnostik beim behandelten Ovarialkarzinom bislang keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden konnte und daher bei asymptomatischen Patientinnen eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern nicht durchgeführt werden soll (Ausnahmen sind Keimzelltumoren und Keimstrangstromatumoren) [3].

Quellen

1. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. Lancet 2010;376:1120–2.
2. Rustin GJS. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRCOV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010;376:1155–63.
3. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren, herausgegeben von der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V., Stand September 2010; http://www.ago-online.de/_download/unprotected/ovar_empfehlungen_maligner_tumoren_de_10.pdf (letzter Zugriff am 29.03.2011).

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

HER2-positives fortgeschrittenes Mammakarzinom

Kombination von Vinorelbin und Trastuzumab als First-Line-Therapie geeignet

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom erwies sich die Kombination von Vinorelbin und Trastuzumab als ebenso wirksam, aber besser verträglich als die Standardtherapie bestehend aus Docetaxel und Trastuzumab.

Brustkrebs ist die häufigste maligne Erkrankung und eine der häufigsten Ursachen für Tumorsterblichkeit bei Frauen weltweit. In den meisten Fällen wird die Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert und ist daher operabel. Bei einem Teil der Patientinnen treten jedoch nach einem krankheitsfreien Intervall Metastasen auf. Metastasierter Brustkrebs gilt als unheilbar, die mittlere Überlebenszeit beträgt etwa drei Jahre.

Bei 15 bis 20% der betroffenen Frauen wird im Tumor der HER2-Rezeptor (Human epidermal growth factor receptor 2; c-erbB2) überexprimiert. HER2-positiver Brustkrebs ist durch einen aggressiven Verlauf mit einem verkürzten krankheitsfreien Intervall und einer hohen Sterblichkeitsrate charakterisiert. Die einjährige Behandlung mit Trastuzumab, parallel beginnend mit einer Taxan-haltigen bzw. im Anschluss an eine (neo-)adjuvante Chemotherapie, gilt derzeit als Standardtherapie bei HER2-positivem Mammakarzinom.

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche der Tumorzellen bindet und dadurch deren Proliferation hemmt. Bei Docetaxel (z. B. Taxotere®) handelt es sich um ein Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane, das semisynthetisch aus der Europäischen Eibe gewonnen wird. Docetaxel blockiert die Mitose in den Tumorzellen, indem es an den Mikrotubuli-Apparat bindet und die Mikrotubuli stabilisiert. Verschiedene präklinische und Phase-II-Studien wiesen darauf hin, dass auch mit Vi-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

norelbin als Kombinationspartner von Trastuzumab bei HER2-positivem Mammakarzinom gute Ansprechraten mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil erzielt werden können. Vinorelbin (z. B. Navelbine®) ist ein Spindelgift und behindert die Bildung der Mikrotubuli der Kernspindel; somit wird eine unkontrollierte Zellteilung bei Krebserkrankungen unterbrochen. Vinorelbin kann sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden.

Studienziel und -design

In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie HERNATA (Herceptin plus navelbine or taxotere) wurden Docetaxel und Vinorelbin, jeweils kombiniert mit Trastuzumab, in der First-Line-Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom verglichen. Durchgeführt wurde die Studie zwischen Mai 2004 und August 2008 an 27 klinischen Einrichtungen in Dänemark, Schweden und Norwegen. Eingeschlossen waren 284 Patientinnen im Alter zwischen 29 und 72 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und positivem HER2-Status. Alle Teilnehmerinnen hatten für die fortgeschrittene Tumorerkrankung noch keine Chemotherapie erhalten. In dreiwöchentlichen Zyklen wurden die Patientinnen mit einer der folgenden Wirkstoffkombinationen behandelt:

- Trastuzumab (im ersten Zyklus 8 mg/kg, in den Folgezyklen 6 mg/kg; Tag 1) plus Docetaxel (100 mg/m²; Tag 1); n = 143
- Trastuzumab (Dosierung wie im ersten Studienarm) plus Vinorelbin (30 bzw. 35 mg/m², abhängig vom Prozedere in der jeweiligen Klinik; Tag 1 und 8); n = 141

Alle Arzneistoffe wurden intravenös verabreicht. Die Therapie wurde bis zum Progress der Erkrankung, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder bis zum Therapieabbruch durch die Patientinnen fortgeführt.

Primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP, time to progression). Zu den sekundären Studienendpunkten gehörten das Gesamtüberleben, die 1-Jahres-Überlebensrate, die Ansprechrate, die Zeitdauer bis zum Therapieversagen (TTF, time to treatment failure) sowie Toxizität und Verträglichkeit.

Studienergebnis

Insgesamt wurden 1 148 Docetaxel- und 1 683 Vinorelbin-Zyklen (30 mg/m²: 1 032; 35 mg/m²: 651) verabreicht. Dosisreduktionen mussten häufiger unter Docetaxel vorgenommen werden, Therapieverzögerungen kamen häufiger unter Vinorelbin vor und dabei häufiger bei einer Dosierung von 35 mg/m² als bei 30 mg/m².

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,5 Jahren unterschieden sich die beiden Therapieschemata im primären Studienendpunkt, der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, mit 12,4 Monaten in der Docetaxel-Gruppe und 15,3 Monaten im Vinorelbin-Arm nicht signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,94; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,71–1,25; p = 0,67). Die mediane Überlebenszeit betrug 35,7 Monate unter Docetaxel und 38,8 Monate unter Vinorelbin (HR 1,01; 95%-KI 0,71–1,42; p = 0,98). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in beiden Studienarmen 88 %. Auch die Ansprechraten (komplettes/partielles Ansprechen, stabile Erkrankung/Krankheitsprogress) unterschieden sich bei den Patientinnen mit messbarer Erkrankung (123 in der Docetaxel-, 118 in der Vinorelbin-Gruppe) nicht wesentlich. Die Gesamtansprechrate (komplettes plus partielles Ansprechen) lag in beiden Studienarmen bei 59,3 %.

Statistisch signifikante Unterschiede wurden bei der Zeitdauer bis zum Therapieversagen festgestellt: mit median 7,7 Monaten war dieser Zeitraum in der Vinorelbin-Gruppe deutlich länger als im Docetaxel-Arm mit 5,6 Monaten (HR 0,50; 95%-KI 0,38–0,64; p < 0,0001).

Unter Docetaxel brachen mehr Patientinnen die Therapie aufgrund von toxischen Effekten ab als unter Vinorelbin (20,1 % vs. 6,5 %; p < 0,001). Toxizitäten vom Grad 3/4 waren unter Docetaxel häufiger als unter Vinorelbin (81 % vs. 51 %; p < 0,0001). An Toxizitäten vom Grad 3/4 traten in der Docetaxel-Gruppe im Vergleich zum Vinorelbin-Arm signifikant mehr febrile Neutropenien (36,0 % vs. 10,1 %), Leukopenien (40,3 % vs. 21,0 %), Infektionen (25,1 % vs. 13,0 %), Fieber (4,3 % vs. 0 %), sensorische Neuropathien (30,9 % vs. 3,6 %), Nagelveränderungen (7,9 % vs. 0,7 %) sowie Ödeme (6,5 % vs. 0 %) auf. Nach Studienende bzw. -abbruch wurden zwei Drittel der Frauen aus beiden Studienarmen mit anderen Chemotherapeutika weiterbehandelt. Dabei war der Anteil von ein, zwei oder mehr Chemotherapielinien vergleichbar. Etwas mehr Patientinnen aus dem Docetaxel-Arm wechselten auf Vinorelbin als umgekehrt. In beiden Studienarmen erhielten mehr als ein Drittel der Probandinnen Capecitabin (Xeloda®) und etwa zwei Drittel wurden auch nach dem Abbruch der Studienchemotherapie aus den verschiedensten Gründen, einschließlich des Fortschreitens der Erkrankung, weiterhin mit Trastuzumab therapiert.

Fazit

In der HERNATA-Studie konnte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom keine überlegene Wirksamkeit von Docetaxel plus Trastuzumab gegenüber Vinorelbin plus Trastuzumab belegt werden. Da unter Docetaxel jedoch mehr toxische Nebenwirkungen auftraten, sollte die Kombination aus Vinorelbin und Trastuzumab in der First-Line-Therapie des HER2-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Ansicht der Studienautoren als eine Alternative mit einem guten Nutzen-Risiko-Verhältnis in Betracht gezogen werden.

Quelle

Andersson M, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 2010; DOI: 10.1200/JCO.2010.30.8213.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

AGO-Empfehlung

Aufgrund der o. g. Studienergebnisse bewertet die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) die First-Line-Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit Vinorelbin beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom in ihrer aktuellen Leitlinie mit „++".
(Quelle: http://www.ago-online.de/_download/unprotected/g_mamma_11_1_0_d_24_targeted_treatment.pdf; letzter Zugriff am 14.04.2011)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Fingolimod

Neue orale Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit multipler Sklerose

Mit dem oral applizierbaren Sphingosin-1-phosphat(S1P)-Rezeptormodulator Fingolimod (Gilenya®) hat die EU-Kommission am 18. März 2011 ein neues Therapieprinzip für Patienten mit multipler Sklerose (MS) zugelassen. Wirkungsmechanismus, klinische Erfahrungen sowie bei der praktischen Anwendung zu beachtende Aspekte waren Thema einer von Novartis Pharma Ende März in München veranstalteten Pressekonferenz.

Sphingolipide wurden erstmals im Jahr 1874 von Johann Wilhelm Thudichum in Gehirnextrakten entdeckt. Sphingosin-1-phosphat (S1P) ist ein natürlich vorkommendes, bioaktives Sphingolipid, dass eine wichtige Funktion bei Entzündung und Reparaturmechanismen spielt. Es wird in verschiedenen Geweben exprimiert, beispielsweise von Lymphozyten und im Gehirn. Fingolimod ist ein Strukturanalogon zu Sphingosin (**Abb. 1**).

Sphingosin und Fingolimod werden durch ubiquitär vorkommende intrazelluläre Sphingosinkinasen phosphoryliert und so in die aktive Form überführt. Sie wirken über S1P-Rezeptoren (diese wurden erst im Jahr 1998 entdeckt).

Lymphozytenumverteilung in der Peripherie

Im Rahmen der normalen Immunabwehr werden autoreaktive T-Zellen in den Lymphknoten aktiviert. Die Auswanderung der aktivierten T-Zellen aus dem Lymphknoten wird über S1P-vermittelte Signale reguliert. Fingolimod bindet an S1P-Rezeptoren auf den T-Lymphozyten, hierdurch werden die Rezeptoren internalisiert und stehen nicht mehr als Signalempfänger für S1P zur Verfügung. Damit wird die Auswanderung der Lymphozyten aus den Lymphknoten gehemmt, entzündliche Prozesse im Gehirn werden verringert.

Fingolimod wirkt nur auf zirkulierende Zellen, das sind <2 % aller Lymphozyten. Weder die T-Zell-Aktivierung noch die Funktion der T- und B-Gedächtniszellen wird beeinträchtigt, damit wird keine allgemeine Immunsuppression ausgelöst. Die Lymphozyten werden nicht zerstört, sondern umverteilt. Der Effekt ist reversibel, nach Absetzen von Fingolimod normalisiert sich die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten innerhalb von einigen Tagen bis wenigen Wochen.

Darüber hinaus bindet Fingolimod im ZNS an die Rezeptorsubtypen S1P1, S1P3 und S1P5. Möglicherweise unterstützt es hierdurch Reparaturmechanismen. Im Tierexperiment konnte eine Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke mit Schutz der Myelinscheiden durch Fingolimod erreicht werden.

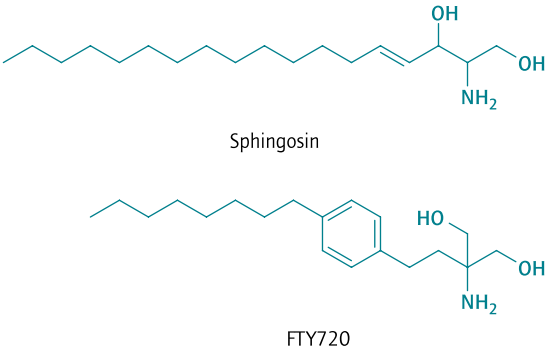

Abb. 1. Sphingosin und Fingolimod (FTY720; Gilenya®)

Klinische Erfahrungen

Im klinischen Studienprogramm wurden in Phase-II- und Phase-III-Studien über 6 300 Patienten mit Fingolimod behandelt. Dies bedeutet etwa 12 000 Patientenjahre Erfahrung. Mehr als 140 Patienten befinden sich derzeit im siebten Behandlungsjahr. In den klinischen Studien konnten mit Fingolimod im Vergleich zu Plazebo oder Interferon beta-1a folgende Wirkungen erzielt werden (siehe auch *Arzneimitteltherapie 2010;28:135–8*):

- Signifikante Reduktion von Schubrate und Schubschwere
- Reduktion der Behinderungsprogression
- Signifikante Reduktion von Entzündungsaktivität und Läsionsbelastung im Gehirn
- Signifikante Reduktion der Gehirnatrophie

Von der EU-Kommission wurde Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie für Patienten mit hoch aktiver schubförmiger multipler Sklerose zugelassen, die trotz Behandlung mit Interferon beta eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, oder die an einer rasch fortschreitenden, schweren, schubförmig-remittierend verlaufenden multiplen Sklerose leiden.

Therapie in der Praxis

Vor Therapiebeginn mit Fingolimod sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Hat der Patient bislang keine Windpocken durchgemacht, muss der Titer bestimmt und gegebenenfalls geimpft werden. Die Patienten können direkt von einer anderen MS-Therapie auf Fingolimod umgestellt werden, außer bei einer Behandlung mit Natalizumab, das wegen seiner langen Halbwertszeit eine Auswasch-Phase erfordert.

Die Therapie ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen. Als Dosierung wird die einmal tägliche Einnahme von 0,5 mg

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

Die Therapie mit Gilenya® kostet pro Tag 83,79 Euro (Apothekenverkaufspreis); für die Originalpräparate der Interferone sind es etwa 55 bis 65 Euro/Tag, für Natalizumab (Tysabri®) 85,96 Euro/Tag. *(Red.)*

Fingolimod empfohlen. Die Einnahme der Kapsel kann unabhängig von der Mahlzeit erfolgen. In den ersten 6 Stunden nach Einnahme der ersten Kapsel sind die Patienten wegen einer möglichen Bradykardie unter Beobachtung zu halten. Während der Therapie sind regelmäßige neurologische Kontrollen sowie Laboruntersuchungen sinnvoll. Wegen des geringen Risikos eines Makulaödems wird nach 3 bis 4 Monaten eine augenärztliche Untersuchung empfohlen.

Quelle

Prof. Dr. Bernd C. Kieseier, Düsseldorf, Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum, Prof. Dr. Volker Limmroth, Köln, Pressegespräch „Gilenya® – der Perspektivenwechseln in der MS-Therapie", München, 22. März 2011, veranstaltet von Novartis Pharma.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Neuromuskuläre Erkrankungen

Schwacher Muskel, gestörte Atmung

Atmungsstörungen sind bei neuromuskulären Erkrankungen ein vielfach unterschätztes Leitsymptom. Sie zeigen sich beispielsweise als Belastungsdyspnoe, als Kurzatmigkeit in flacher Rückenlage oder in Form schlafbezogener Atmungsstörungen. Damit einhergehende Symptome, Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten – zum Beispiel bei Morbus Pompe – waren Thema eines von der Firma Genzyme im Rahmen der 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung in Münster veranstalteten Satellitensymposiums.

Atmungsstörungen bei neuromuskulären Erkrankungen beruhen in erster Linie auf einer Schwächung der Atemmuskulatur. Ein Symptom der Atemmuskelschwäche ist die Belastungsdyspnoe, die sich beim Treppensteigen oder beim Bergaufgehen zeigt. Häufig sind ferner schlafbezogene Atmungsstörungen, nach denen der Patient oft nicht befragt wird. Sie zeigen sich in Durchschlafstörungen, Albträumen, morgendlichen Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Nervosität und Depression (**Abb. 1**). Patienten, die sich an mehrere Träume erinnern, haben während der Nacht viele Weckreaktionen (Arousals) gehabt, dies weist ebenfalls auf einen gestörten Schlafrhythmus hin.

Der Sprachfluss der Patienten mit Atmungsstörungen ist durch häufiges Zwischenatmen gekennzeichnet. Sie haben im Liegen Atemprobleme und müssen bewusst die Atemhilfsmuskulatur einsetzen. Der Hustenstoß ist besonders im Liegen abgeschwächt.

Schlafbezogene Atmungsstörungen können durch eine nichtinvasive Atemunterstützung (NIV) mit einer Masken-Überdruckbeatmung behandelt werden.

Atmungsstörungen sind beispielsweise ein frühes Symptom des *Morbus Pompe*, einer seltenen, autosomal-rezessiv vererbten lysosomalen Glykogenspeicherkrankheit, die auch als Glykogenose Typ II bezeichnet wird und auf einem Mangel an saurer Alpha-Glucosidase (GAA) beruht. Die progressive, zu Behinderung führende und häufig lebensbedrohende neuromuskuläre Erkrankung ist durch die Degeneration von Skelett-, Atem- und Herzmuskeln gekennzeichnet. Bei der späten Verlaufsform (Late-Onset) lassen sich noch Restaktivitäten der GAA bis zu 20% nachweisen. Diese bei Jugendlichen und Erwachsenen auftretende Form führt zu schweren Gehbehinderungen und zur respiratorischen Insuffizienz, die eine Beatmung erforderlich machen kann. Neben der Maskenbeatmung und Physiotherapie steht mit *Alglucosidase alfa* (Myozyme®) eine kausal wirkende Enzymersatztherapie zur Verfügung, für die in klinischen Studien eine Besserung der Gehstrecke und eine Stabilisierung der Vitalkapazität gezeigt werden konnten.

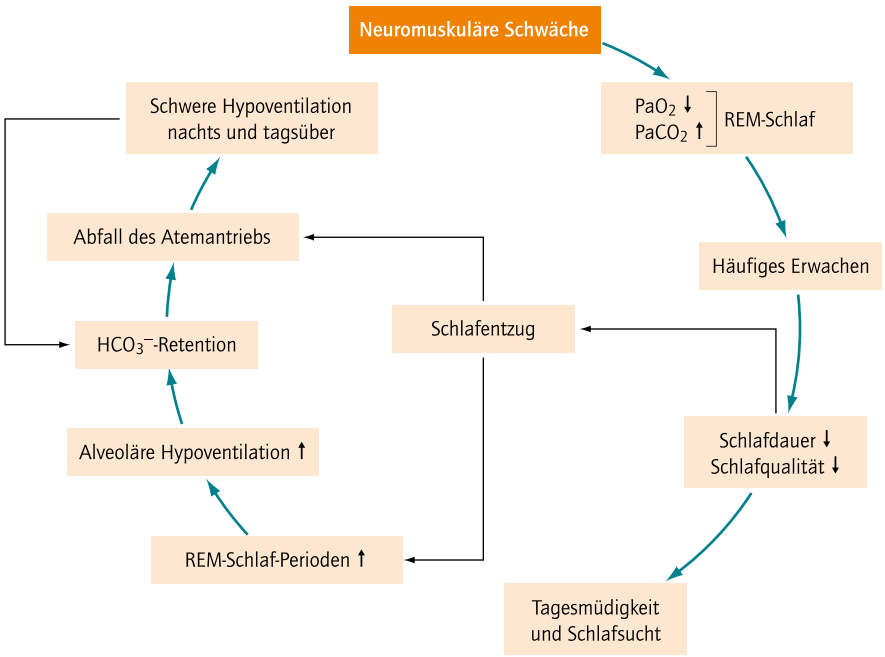

Abb. 1. Nächtliche alveoläre Hypoventilation aufgrund einer neuromuskulären Schwäche [nach Young]

Quelle

Prof. Dr. P. Young, Münster, Prof. Dr. M. Deschauer, Halle, Satellitensymposium „Diagnostik und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen", bei der 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung, Münster, 18. März 2011, veranstaltet von Genzyme.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der kardiale Risikopatient perioperativ

Wichtig ist eine individuelle Risikostratifizierung

Dem kardialen Risikopatienten drohen in der perioperativen Phase eine Reihe von lebensgefährlichen Komplikationen wie akutes Koronarsyndrom, kardiale Dekompensation und maligne Rhythmusstörungen. Um das Risiko zu minimieren, sind eine präoperative Risikostratifizierung und eine Optimierung der medikamentösen Therapie zwingend erforderlich. Das perioperative Management kardialer Risikopatienten war Thema eines Tutoriums, das im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" im März dieses Jahres in Garmisch-Partenkirchen stattfand.

Die häufigsten und gefährlichsten Komplikationen bei kardialen Risikopatienten in der perioperativen Phase sind:

- Akutes Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI [Nicht-/ST-Hebungsinfarkt])
- Akute Herzinsuffizienz oder Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz
- Maligne ventrikuläre Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod

Das Ziel des perioperativen Managements kardialer Risikopatienten ist die Verhinderung solcher potenziell fataler Komplikationen. Dies erfordert eine individuelle präoperative Risikostratifizierung, wobei eine gemeinsame Betrachtung von „Risikopatient" und „Risikooperation" erforderlich ist.

Patienten und Operationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko haben *Patienten* mit:

- Akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI innerhalb der letzten 30 Tage)
- Dekompensierter Herzinsuffizienz
- Höhergradigen AV-Blockierungen
- Symptomatischen ventrikulären Arrhythmien
- Supraventrikulären Arrhythmien mit unkontrollierter ventrikulärer Frequenz
- Schwerwiegenden Herzklappenerkrankungen

Zu den *Operationen* mit hohem kardiovaskulärem Risiko zählen:

- Große Notfalloperationen, besonders bei älteren Patienten
- Aorten- und andere große Gefäßoperationen
- Peripher-vaskuläre Operationen
- Prolongierte chirurgische Eingriffe mit großen Flüssigkeitsverschiebungen und/oder Blutverlusten

Zur präoperativen kardiovaskulären Risikoevaluierung gehören neben der Anamnese, dem Ruhe-EKG und der Röntgen-Thoraxaufnahme nach Möglichkeit auch eine Belastungsuntersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Myokardischämie und bei herzinsuffizienten Patienten oder bei Verdacht auf Klappenvitien auch die Echokardiographie [2].

Minimierung des perioperativen Risikos

Bei Patienten mit einer kardialen Dekompensation steht die rasche Rekompensation im Vordergrund.

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom scheint eine präoperative Koronarrevaskularisation durch perkutane Koronarintervention (PCI) oder aortokoronare Bypassoperation das perioperative Risiko auch bei hochgradigen Koronarbefunden weniger zu senken als erhofft. Patienten mit einem Koronarstent bedürfen während und nach einer nichtkardialen Operation einer besonderen Betreuung, da das Risiko einer perioperativen Blutung unter der dualen Thrombozytenaggregationshemmung deutlich erhöht ist. Andererseits kann das Absetzen dieser Thrombozytenaggregationshemmer präoperativ eine lebensbedrohliche Stentthrombose induzieren.

Wann sollte die elektive Operation durchgeführt werden?

Bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation innerhalb der letzten fünf Jahre kann eine nichtkardiale Operation ohne Verzögerung sofort erfolgen. Nach einer PTCA sollte eine nichtkardiale Operation dagegen frühestens zwei Wochen nach der Intervention durchgeführt werden.

Nach dem Einsetzen eines unbeschichteten Metallstents sollte eine elektive nichtkardiale Operation frühestens nach sechs Wochen, optimal erst nach drei Monaten durchgeführt werden. Bei einem Medikamenten-beschichteten Stent empfiehlt es sich, die nichtkardiale Operation – soweit vertretbar – auf einen Zeitpunkt mindestens 12 Monate nach der Koronarintervention zu verschieben.

Bei Patienten, die wegen eines Stents eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel erhalten, sollte – soweit möglich – nur Clopidogrel (nicht ASS) präoperativ abgesetzt werden, und zwar wenigstens fünf Tage, noch besser zehn Tage vor der Operation. Clopidogrel kann 24 Stunden postoperativ in der ursprünglichen Dosierung wieder angesetzt werden.

Betablocker und CSE-Hemmer nicht absetzen

Eine Betablocker-Therapie sollte wegen der Gefahr des Betablocker-Absetzphänomens (Rebound-Effekt) präoperativ nicht abgesetzt werden. Grundsätzlich empfiehlt es sich sogar, bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten vor Risikooperationen eine Therapie mit einem Betablocker einzuleiten. Die Betablocker-Gabe sollte spätestens eine Woche vor der geplanten Operation beginnen und mindestens zwei Wochen postoperativ fortgeführt werden, wobei eine Zielfrequenz von 60 bis 70 Schlägen/Minute und ein systolischer Blutdruck von über 100 mm Hg angestrebt werden sollten [3].

Da das perioperative Komplikationsrisiko bei Blutdruckwerten > 180/110 mm Hg steigt, sollte der Blutdruck präoperativ unter diesen Wert gesenkt werden. Dabei sollte die bereits eingeleitete antihypertensive Medikation fortgeführt werden. Wird der Patient mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt, sollte dieser am Morgen des Operationstages jedoch nicht gegeben werden, da sonst nach Einleitung der Narkose mit Catecholamin-pflichtigen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Blutdruckabfällen gerechnet werden muss [4].
Bei Gefäßoperationen kann eine einmonatige präoperative Behandlung mit einem CSE-Hemmer („Statin") das postoperative Auftreten von Myokardischämien sowie von Myokardinfarkten oder kardiovaskulärem Tod um etwa 50 % reduzieren. Deshalb wird in den Leitlinien bei chirurgischen Hochrisikopatienten heute die präoperative Gabe eines CSE-Hemmers empfohlen (idealerweise 30 Tage präoperativ) [2]. Eine bereits eingeleitete CSE-Hemmer-Therapie sollte daher keinesfalls unterbrochen werden [5].

Entwickelt sich in der postoperativen Phase ein ST-Hebungsinfarkt, so ist eine intravenöse Thrombolyse nicht möglich. Stattdessen sollte die primäre Koronarintervention mittels PCI angestrebt werden, wobei im Hinblick auf das Blutungsrisiko – soweit vertretbar – auf eine Stentimplantation verzichtet werden sollte, um eine duale Thrombozytenaggregationshemmung zu umgehen.

Quellen

1. Prof. Karl Werdan, Halle-Wittenberg, Tutorium „Der kardiale Risikopatient in der perioperativen Phase", Seminarkongress „Interdisziplinäre Intensivmedizin", Garmisch-Partenkirchen, 11. März 2011.
2. ESC Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009;30:2769–812.
3. Flu W-J, et al. Timing of pre-operative beta blocker treatment in vascular surgery patients. Influence on post-operative outcome. J Am Coll Cardiol 2010;56:1922–9.
4. Fleisher LA. Preoperative evaluation of the patient with hypertension. JAMA 2002;287:2043–6.
5. Schouten O, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 2009;361:980–9.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Ernährungstherapie bei Intensivpatienten

Wann ist die Gabe von Glutamin indiziert?

Eine adäquate Ernährung ist für Intensivpatienten von prognostischer Bedeutung. Neben der Kalorien- und Flüssigkeitsgabe hat auch der Einsatz von Nährsubstraten im Sinne einer Immuno- oder Pharmakonutrition einen hohen Stellenwert. In welchen Fällen die Gabe von Glutamin indiziert ist, wurde bei einem von der Firma Fresenius Kabi im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin" veranstalteten Seminars im März dieses Jahres in Garmisch-Partenkirchen diskutiert.

Bei der Ernährungstherapie kritisch kranker Patienten besteht eine große Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit, das heißt die offiziellen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) werden häufig nicht umgesetzt. Nach diesen Empfehlungen sollten alle Patienten, die erwartungsgemäß nicht innerhalb von drei Tagen vollständig mit normaler Kost ernährt werden können, einer enteralen Sondenernährung zugeführt werden. Doch eine solche erfordert zumindest eine partielle digestive und absorptive Funktion des Gastrointestinaltrakts. Diese ist bei Patienten mit intestinaler Obstruktion bzw. Ileus, schwerem Schock oder intestinaler Ischämie nicht gewährleistet, so dass diese Krankheitsbilder Kontraindikationen für eine enterale Ernährung darstellen. Ansonsten ist die enterale Ernährung – soweit möglich – einer parenteralen immer vorzuziehen, denn sie ist physiologisch, metabolisch vorteilhafter und kostengünstig.

Gerade bei Intensivpatienten können durch eine adäquate Ernährung der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, das Auftreten von Komplikationen vermindert und die Prognose verbessert werden. Patienten, die eine enterale Ernährung tolerieren und annähernd bedarfsgerecht ernährt werden können, sollten keine zusätzliche parenterale Ernährung erhalten. Die Ausnahme bilden Patienten mit einer schweren Mangelernährung. In der Akut-/Frühphase einer Erkrankung empfiehlt sich die exogene Zufuhr von 15 bis 25 kcal/kg Körpergewicht (KG), in der anabolen Erholungsphase von 25 bis 30 kcal/kg KG.

Immunonutrition und Pharmakonutrition

Bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock, wird zusätzlich der Einsatz von Nährstoffsubstraten propagiert, was als Immuno- bzw. Pharmakonutrition (siehe **Kasten**) bezeichnet wird. Dazu gehört neben Antioxidanzien und Omega-3-Fettsäuren die semi-essenzielle Aminosäure Glutamin.
Bei einem systemischen Entzündungsprozess mit metabolischer Autokannibalisation kommt es zum Absinken der Glutaminspiegel, was zelluläre Strukturen und Funktionen beeinträchtigt und somit die Manifestation eines Multiorganversagens fördert. Besonders betroffen sind Patienten mit einer Sepsis, Verbrennungen oder einem Polytrauma. Die günstige Wirkung von Glutamin ergibt sich daraus, dass diese Substanz an einer Reihe wichtiger physiologischer Prozesse beteiligt ist. Dazu

Immuno-/Pharmakonutrition:

Als *Immunonutrition* bezeichnet man speziell zusammengesetzte Ernährungslösungen zur enteralen oder parenteralen Applikation, durch die das Immunsystem unterstützt und in der Folge der Krankheitsverlauf bei Intensivpatienten günstig beeinflusst werden soll. Die Lösungen können unter anderem höhere Konzentrationen von Glutamin und langkettigen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren sowie Antioxidanzien enthalten.
Bei Patienten, die – beispielsweise aufgrund einer Darmatonie – die bei der enteralen Immunonutrition erforderlichen Volumina von 1 000–2 000 ml/d nicht tolerieren, können die genannten Substanzen alternativ in hochkonzentrierter Form im Sinne einer *Pharmakonutrition* (ca. 500 ml/d) verabreicht werden. In diesem Fall steht die pharmakologische Wirkung der enthaltenen Substanzen gegenüber ihrer ernährenden Wirkung im Rahmen der Immunonutrition im Vordergrund.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gehören Entgiftungsmechanismen, antioxidative Prozesse und die Insulinresistenz.
In Abhängigkeit vom klinischen Befund kann die Gabe von Glutamin enteral oder parenteral erfolgen. Von einem Glutamindefizit muss man bei einem Wert von <0,42 mmol/l ausgehen. Es konnte gezeigt werden, dass ein erniedrigter Glutaminspiegel einen unabhängigen Prädiktor für die Letalität darstellt. Deshalb sollte eine rasche Korrektur des Glutamindefizits angestrebt werden. Für die Gabe von Glutamin konnten günstige Wirkungen unter anderem auf die intestinale Absorption, die Immunkompetenz und die Proteinsynthese nachgewiesen werden, was letztlich auch zu einer Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer und der damit verbundenen Kosten führt.

Wann und wie lange?

Die Indikation für die Gabe von Glutamin besteht bei allen Intensivpatienten, die *parenteral* ernährt werden müssen. Bei *enteraler* Ernährung wird die Glutamin-Gabe mit dem Evidenzgrad A für Patienten mit Trauma oder Verbrennungen empfohlen. Dabei sollte Glutamin über 5 bis 7 Tage in einer Dosierung von 0,5 g/kg KG pro Tag gegeben werden. Erste Untersuchungen zeigen jedoch, dass höhere Dosierungen von 0,7 g/kg KG pro Tag vorteilhaft sein könnten. Allerdings muss bei der höheren Dosierung auf die Volumenzufuhr geachtet werden.
Die parenterale Gabe von Glutamin führt zu deutlich höheren Plasmaspiegeln als die enterale Applikation. Zu Beginn der Therapie kann daher auch die Kombination von enteraler und parenteraler Gabe durchaus sinnvoll sein.
Grundsätzlich sollte die Dosierung von Glutamin anhand der Harnstoff- und Ammoniakwerte gesteuert werden. Ob die Bestimmung der Plasmaspiegel oder eine Therapiesteuerung in Abhängigkeit vom CRP-Wert Vorteile bietet, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beurteilen. Gleiches gilt für die Frage, ob entsprechend des Krankheitsverlaufs unterschiedliche Phasen spezifischer Glutamin-Bedürfnisse bestehen.
Bezüglich der Sicherheit der Glutamin-Gabe konnte gezeigt werden, dass bei intravenöser Gabe bei Patienten mit einem Hirntrauma weder die Plasma- noch die zerebralen Glutamatspiegel steigen.

Fazit

Glutamin besitzt in allen Zellen wichtige Funktionen. Bei kritisch kranken Intensivpatienten entwickelt sich meist ein Glutamindefizit, was die Morbidität und Letalität erhöht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für eine rasche Korrektur des Glutamindefizits, was sowohl enteral als auch parenteral erfolgen kann. Indiziert mit einem Evidenzgrad A ist die Glutamin-Gabe bei allen Intensivpatienten, die parenteral ernährt werden müssen, außerdem bei Patienten mit Verbrennungen oder Traumata, die einer enteralen Ernährung bedürfen. Glutamin sollte über mindestens fünf Tage in einer Dosierung von mindestens 0,5 g/kg pro Tag gegeben werden. Die Therapie ist sicher, insbesondere wurden keine Erhöhungen der Plasma- und zerebralen Glutamatspiegel beobachtet.

Quellen

Dr. med. T. Reimer, Herne, Priv.-Doz. John F. Stover, Zürich; Seminar „Was gibt es Neues für Ihre Intensivpatienten in der klinischen Ernährung mit Glutamin“, veranstaltet von Fresenius Kabi im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin“, Garmisch-Partenkirchen, 8. bis 11. März 2011.
Singer et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009;28:387–400.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

RADIANT-Studienprogramm

Hemmung von mTOR bei neuroendokrinen Tumoren

Im Rahmen eines umfangreichen Studienprogramms werden derzeit der mTOR-Inhibitor Everolimus und das Somatostatin-Analogon Octreotid bei neuroendokrinen Tumoren (NET) untersucht. Bei einer von Novartis Oncology Ende des letzten Jahres in München veranstalteten Pressekonferenz wurden aktuelle Studienergebnisse vorgestellt.

Unter dem Begriff neuroendokrine Tumoren (NET) werden unterschiedliche Krebserkrankungen zusammengefasst, die sich in ihrer Lokalisation (pankreatisch und nichtpankreatisch), Biologie und in ihrem Krankheitsbild unterscheiden. Die Tumoren können hormonell aktiv oder funktionell inaktiv sein. Je nach Art der Hormonproduktion unterscheidet man Karzinoide, Gastrinome, Insulinome, Glukagonome und Somatostatinome. Am häufigsten ist das durch Diarrhöen und ausgeprägte Flush-Episoden gekennzeichnete Karzinoid-Syndrom. Es wird durch einen meist im Magen-Darm-Trakt lokalisierten, Serotonin sezernierenden Tumor hervorgerufen. Eine weitere Einteilung der neuroendokrinen Tumoren erfolgt anhand ihrer Dignität, die von benige bis hoch maligne reicht.
Pro Jahr werden in Deutschland bei steigender Inzidenz etwa 1600 Neuerkrankungen registriert. Die Symptomatik ist häufig unspezifisch und oftmals verstreichen Jahre, bis eine exakte Diagnose gestellt wird. In vielen Fällen ist dann eine kurative operative Entfernung des Tumors nicht mehr möglich. Da neuroendokrine Tumoren in der Regel langsam wachsen, ist eine konventionelle Chemotherapie meist nicht erfolgreich. Aus diesem Grund wird nach anderen Therapieoptionen gesucht. Eine Möglichkeit ist die Gabe von Octreotid zur Tumor- und Symptomkontrolle; ein neuer Ansatz ist die zielgerichtete Therapie mit dem mTor(mammalian target of rapamycin)-Inhibitor Everolimus (siehe **Kasten**).

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

Kurzcharakteristika der eingesetzten Wirkstoffe

- **Everolimus (RAD001)** ist ein selektiver mTOR-Inhibitor. Durch die Hemmung der Serin-Threonin-Kinase werden Signalkaskaden in der Tumorzelle unterbrochen, über die Zellwachstum, Proliferation und Angiogenese gefördert werden. Seit 2009 ist der oral verfügbare mTOR-Inhibitor Everolimus unter dem Handelsnamen Afinitor® zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF (Vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt, zugelassen. Everolimus ist ferner unter der Handelsbezeichnung Certican® für die Prävention einer Organabstoßung bei Empfängern von allogenen Nieren- und Herztransplantaten zugelassen.
- **Octreotid** ist ein synthetisches Somatostatin-Analogon, das im Vergleich zum nativen Somatostatin eine verbesserte klinische Wirksamkeit aufweist. Es wird zur Behandlung verschiedener neuroendokriner Tumoren (metastasierter Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms, VIPome, Glukagonome) und bei Akromegalie eingesetzt. Seine Applikation erfolgt entweder dreimal täglich in seiner kurz wirksamen Form (z. B. Sandostatin®) oder als monatliche Depot-Injektion (Sandostatin® LAR®-Monatsdepot).

Das RADIANT-Studienprogramm

Im Rahmen des RADIANT-Studienprogramms (RADIANT: RAD001 in advanced neuroendocrine tumors) werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des mTOR-Inhibitors Everolimus als Monotherapie und in Kombination mit Octreotid LAR (long-acting release) bei neuroendokrinen Tumoren untersucht. Dazu wurden weltweit etwa 1000 Patienten rekrutiert.

- RADIANT-1: In dieser Studie wird eine Everolimus-Monotherapie mit Everolimus in Kombination mit Octreotid LAR bei fortgeschrittenen chemotherapieresistenten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren verglichen.
- RADIANT-2: In dieser Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit folgender Therapieregime bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren mit Karzinoid-Syndrom miteinander verglichen: Everolimus plus Octreotid LAR versus Plazebo plus Octreotid LAR.
- RADIANT-3: Darin wird das Therapieregime Everolimus plus „best supportive care“ mit Plazebo plus „best supportive care“ bei Patienten mit fortgeschrittenen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren verglichen.

Das Studiendesign und die primären und sekundären Endpunkte der drei Studien sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die wichtigsten Ergebnisse

RADIANT-1

Das Gesamtansprechen lag nach 26 Monaten bei 9,6 % unter der Monotherapie und bei 4,4 % unter der Kombinationstherapie. Bei 67,8 % der Patienten in der Monotherapie-Gruppe und bei 80,0 % in der Kombinationstherapie-Gruppe konnte ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden (SD, stable disease). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 9,7 Monate unter der Monotherapie und 16,7 Monate unter der Kombinationstherapie [2].

Tab. 1. Studiencharakteristika

	RADIANT-1	RADIANT-2	RADIANT-3
Studientyp	Offene, internationale, multizentrische Phase-II-Studie	Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie	Prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie
Erkrankung	Fortgeschrittene chemotherapieresistente Pankreas-NET	Fortgeschrittene NET mit Karzinoid-Syndrom	Fortgeschrittene Pankreas-NET
Anzahl der Teilnehmer	n = 160 Arm 1: n = 115 Arm 2: n = 45	n = 429 Arm 1: n = 216 Arm 2: n = 213	n = 410 Arm 1: n = 207 Arm 2: n = 203
Intervention	Arm 1: 10 mg/Tag Everolimus Arm 2: 10 mg/Tag Everolimus plus 30 mg Octreotid LAR alle 28 Tage	Arm 1: 10 mg/Tag Everolimus in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR alle 28 Tage Arm 2: einmal täglich Plazebo in Kombination mit 30 mg Octreotid LAR alle 28 Tage	Arm 1: 10 mg/Tag Everolimus in Kombination mit „best supportive care" Arm 2: täglich Plazebo in Kombination mit „best supportive care"
Primärer Studienendpunkt	Gesamtansprechen (partielle und komplette Remission) in der Monotherapie-Gruppe	Progressionsfreies Überleben	Progressionsfreies Überleben
Sekundäre Endpunkte (Auswahl)	Gesamtansprechen in der Kombinationstherapie-Gruppe Dauer bis zum Ansprechen Sicherheit und Verträglichkeit Progressionsfreies und Gesamtüberleben Pharmakokinetische Parameter	Gesamtansprechen Gesamtüberleben Sicherheit Biochemisches Ansprechen Pharmakokinetische Parameter	Tumoransprechen Gesamtüberleben Sicherheit Biochemische und pharmakokinetische Parameter
Studienbeginn	Juni 2006	Dezember 2006	Juli 2007
Studienende	Juli 2011 (geplant)	Oktober 2011 (geplant)	Dezember 2011 (geplant)

NET: neuroendokrine Tumoren; LAR: long-acting release

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

RADIANT-2

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter Everolimus/Octreotid 16,4 Monate, unter Plazebo/Octreotid 11,3 Monate. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,026; vorgegebenes Signifikanzniveau: α=0,0246). Als Ursache hierfür werden Unterschiede in den beiden Studiengruppen angeführt (z. B. im Hinblick auf eine zytostatische Vorbehandlung, Primärtumoren der Lunge, Differenzen beim WHO-Gesundheitsstatus und Unterschiede zwischen der zentralen und lokalen radiologischen Bewertung der Krankheitsprogression). Die Auswertung auf lokaler Ebene ergab, dass unter der Everolimus-haltigen Therapie das progressionsfreie Überleben signifikant von 8,6 auf 12,0 Monate verlängert wurde (HR=0,78; 95%-KI 0,62–0,98; p=0,018). Um die genannten Differenzen zu berücksichtigen, wurde eine Analyse mithilfe des IPCW-Cox-Modells (IPCW: Inverse probability of censoring weights) durchgeführt: Danach wurde die Krankheitsprogression unter der Everolimus-haltigen Kombinationstherapie statistisch signifikant um 40% im Vergleich zur Octreotid-LAR-Monotherapie reduziert (HR=0,60; p=0,0014) [3].

RADIANT-3

Unter Everolimus plus „best supportive care“ konnte eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 4,6 auf 11,0 Monate erreicht werden (p<0,0001); das Risiko der Tumorprogression war unter diesem Therapieregime um 65% im Vergleich zu Plazebo plus „best supportive care“ reduziert (HR=0,35; p<0,0001). Die Raten für eine Tumorkontrolle lagen in der Everolimus-Gruppe bei 77,7% im Vergleich zu 52,7% in der Kontrollgruppe (p<0,001). Im Vergleich zur Plazebo-Gruppe traten unter der Everolimus-haltigen Therapie vermehrt folgende unerwünschte Wirkungen (überwiegend Grad 1 oder 2) auf: Stomatitis, Rash, Diarrhö, Fatigue, Infektionen. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 in der Everolimus-Gruppe waren Stomatitis, Anämie und Hyperglykämie [4].

Auf Basis der Ergebnisse von RADIANT-2 und -3 wurde bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA inzwischen die Zulassung für die RAD001-Monotherapie bei fortgeschrittenen pankreatischen NET sowie für die Kombinationstherapie mit Octreotid LAR bei fortgeschrittenen NET mit Karzinoid-Syndrom beantragt.

Quellen

1. Prof. Dr. Matthias Weber, Mainz, Prof. Dr. Marianne Pavel, Berlin; Pressekonferenz „Neuroendokrine Tumoren im Wandel: mTOR-Inhibition als neues Therapieprinzip“, Nürnberg, 28. Oktober 2010, veranstaltet von Novartis Oncology.
2. Yao JC, et al. J Clin Oncol 2010;28:69–76.
3. Pavel M, et al. ESMO 2010, Abstract #LBA8.
4. Yao JC, et al. ESMO 2010 #LBA9A.

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Rheumatische Erkrankungen

Remission ist das Ziel der Therapie

Bei rheumatoider Arthritis (RA) sollten eine frühzeitige Behandlung und eine engmaschige Therapiekontrolle erfolgen. Therapieziel ist die dauerhafte Remission. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Starttherapie mit Methotrexat (MTX) sollte eine Kombinationstherapie mit einem Biologikum erfolgen. Für die TNF-α-Blocker Infliximab und Golimumab bestätigen die auf den Jahreskongressen 2010 des American College of Rheumatology (ACR) und der European league against rheumatism (EULAR) vorgestellten Ergebnisse eine gute und anhaltende Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis (AS) und Psoriasis-Arthritis (PsA), so das Fazit einer Pressekonferenz der Firma Essex Pharma, die im Januar dieses Jahres in München stattfand [1].

Nach den EULAR-Empfehlungen zum Einsatz synthetischer und biologischer krankheitsmodifizierender Antirheumatika (DMARDs) sollte die Therapie der rheumatoiden Arthritis unmittelbar nach der Diagnosestellung erfolgen [2]. Das Therapieziel heißt Remission. Wenn dieses Ziel innerhalb von drei Monaten nicht erreicht wird, muss die Therapie verändert werden. Als Starttherapie wird Methotrexat in Kombination mit einem Glucocorticoid empfohlen. Erreicht der Patient nach drei Monaten keine klinische Remission, hängt das weitere Vorgehen von den Prognosefaktoren ab: Bei ungünstiger Prognose (→ erhöhte Entzündungsaktivität, positive Serologie) sollte Methotrexat mit einem TNF-α-Blocker kombiniert werden, bei günstiger Prognose mit einem weiteren synthetischen DMARD [2]. Wenn das Therapieziel der Remission erreicht wird und diese über sechs Monate bestehen bleibt, kann ein Absetzen der Biologika erwogen werden.

TNF-α-Blocker bei RA

Das Erreichen einer Remission, sogar einer arzneimittelfreien Remission, ist ein durchaus realistisches Therapieziel, wie die Langzeitdaten der *BeSt-Studie* (siehe **Infokasten 1**) mit Infliximab (Remicade®) belegen [3]. Nach sieben Jahren befanden sich 45% der Patienten, die initial mit der Kombination Infliximab/Methotrexat behandelt wurden, in Remission (DAS [Disease Activity Score] <1,6; siehe **Infokasten 2**). 17% davon erreichten sogar eine arzneimittelfreie Remission. Des Weiteren wurde durch die frühzeitige Unterdrückung der Krankheitsaktivität das Ausmaß der Gelenkdestruktion im Vergleich zu einer sequenziellen Monotherapie und einer Step-up-Therapie reduziert, allerdings waren die Unterschiede nach sieben Jahren nicht mehr signifikant. Patienten, die initial mit der Kombination MTX/Infliximab behandelt wurden, hatten jedoch über den Gesamtzeitraum von sieben Jahren eine bessere Funktion (HAQ) als die Patienten, die initial eine Monotherapie bzw. eine Step-up-Therapie erhalten hatten.

Eine starke und anhaltende Wirksamkeit ist mittlerweile auch für

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infokasten 1: Studienglossar

BeSt-Studie (niederländische Studie, Abkürzung steht für „Behandel Strategieen"): 508 Patienten mit nicht länger als zwei Jahre bestehender rheumatoider Arthritis erhielten randomisiert entweder eine sequenzielle Monotherapie (MTX → Sulfasalazin → Leflunomid, dann Wechsel auf MTX/Infliximab), eine Step-up-Kombinationstherapie (MTX → plus Sulfasalazin → plus Hydroxychloroquin → plus Prednison; dann Wechsel auf MTX/Infliximab), initial Methotrexat in Kombination mit Sulfasalazin und hoch dosiertem Prednison (dann Kombination MTX/Ciclosporin/Prednison, dann MTX/Infliximab) oder initial Methotrexat plus Infliximab (dann Leflunomid, dann Sulfasalazin, zuletzt MTX/Ciclosporin/Prednison). Die Krankheitsaktivität wurde anhand von DAS, röntgenologischer Progression (Sharp/van der Heijde-Score) und HAQ beurteilt (**Infokasten 2**). Die Therapieanpassung erfolgte in Abhängigkeit vom DAS-Score (bei DAS > 2,4 Dosiserhöhung bzw. nächste Stufe; bei DAS ≤ 2,4 über ≥ 6 Monate Ausschleichen bis auf Erhaltungsdosis; Absetzen der antirheumatische Behandlung bei DAS ≤ 1,6 über ≥ 6 Monate).

GO-FORWARD-Studie (Golimumab for subjects with active RA despite MTX): In der doppelblinden Phase-III-Studie wurden 444 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis unter einer Therapie mit Methotrexat auf folgende vier Therapiearme randomisiert: Plazebo plus Methotrexat (n = 133), Golimumab plus Plazebo (n = 133), Golimumab 50 mg plus Methotrexat (n = 89) und Golimumab 100 mg plus Methotrexat (n = 89). Primärer Studienendpunkt war ein ACR20-Ansprechen (**Infokasten 2**) in Woche 14.

GO-RAISE-Studie (Golimumab – a randomized study in ankylosing sponylitis): 356 Patienten mit ankylosierender Spondylitits wurden auf drei Behandlungsarme randomisiert und erhielten entweder Plazebo (n = 78), 50 mg Golimumab (n = 138) oder 100 mg Golimumab (n = 140) alle 4 Wochen. Primärer Studienendpunkt war ein ASAS20-Ansprechen (**Infokasten 2**) in Woche 14.

GO-REVEAL-Studie (Golimumab – a randomized evaluation of safety and efficacy in subjects with psoriatic arthritis using a human anti-TNF monoclonal antibody): 405 Patienten mit Psoriasis-Arthritis erhielten randomisiert entweder Plazebo (n = 113), 50 mg Golimumab (n = 146) oder 100 mg Golimumab (n = 146) einmal pro Monat. Primärer Studienendpunkt war eine Verbesserung nach ACR-Kriterien um mindestens 20 % in Woche 14.

Infokasten 2: Studienkriterien

DAS28 (Disease activity score 28): Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. In die Berechnung gehen die Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke (28 Referenzgelenke), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und die Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (visuelle Analogskala, VAS) ein. Eine Remission ist definiert als ein DAS28 < 2,6; als klinisch bedeutsame Besserung gilt ein um mindestens 1,2 gebesserter DAS28.

Die **ACR(American College of Rheumatology)-Kriterien** sind validierte Messgrößen, die die proportionalen Veränderungen des Krankheitsstatus widerspiegeln. ACR 20, 50 oder 70 bedeutet eine Verbesserung um 20, 50 oder 70 % in mindestens 5 von 7 Kriterien (darunter immer in den Kriterien Gelenkbeschwerden und -schwellung). Weitere Kriterien: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Patientenselbst- und Arzteinschätzung, Schmerz (VAS) und Funktionseinschränkung nach dem HAQ-Fragebogen.

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

Die **ASAS(Assessments in ankylosing spondylitis)-Kriterien** beschreiben eine Kombination einer relativen und einer absoluten Verbesserung in drei von vier Domänen sowie keine Verschlechterung der vierten Domäne. Die vier Domänen sind: BASFI (zur Erfassung der Funktionseinschränkungen; Behinderung bei Alltagsverrichtungen), Schmerz (VAS), Morgensteifigkeit der Wirbelsäule und allgemeine Krankheitsaktivität, beurteilt durch den Patienten.

den einmal monatlich subkutan zu applizierenden TNF-α-Blocker Golimumab (Simponi®) nachgewiesen. Die aktuellen Daten der *GO-FORWARD-Studie* (siehe **Infokasten 1**) zeigen ein anhaltend hohes Ansprechen über mindestens zwei Jahre. An der Studie hatten 444 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis trotz einer Therapie mit Methotrexat teilgenommen. Unter einer Kombinationstherapie mit 50 mg Golimumab plus Methotrexat erreichten nach 24 Wochen 59,6 % ein ACR20-Ansprechen (siehe **Infokasten 2**) gegenüber 27,8 % unter Plazebo plus Methotrexat ($p < 0{,}001$) [4]. Ein ACR50-Ansprechen war bei 37,1 % versus 13,5 % ($p < 0{,}001$) festzustellen. Das Ansprechen blieb in der offenen Verlängerung über 104 Wochen erhalten (ACR20: 71,9 % und ACR50: 57,3 %). Etwa ein Drittel der Patienten erfüllte nach 104 Wochen die ACR70-Kriterien [5]. Auch die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität wurden durch Golimumab signifikant ($p < 0{,}001$) gebessert. Die Ergebnisse einer japanischen Studie weisen zudem darauf hin, dass die Therapie mit 50 mg Golimumab plus Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Methotrexat-Versagen zu einer Verlangsamung der radiologischen Progression im Vergleich zu Plazebo plus Methotrexat führt (**Abb. 1**) [6].

Fortschritte bei AS und PsA

Mit dem Einsatz von TNF-α-Blockern konnten in den letzten Jahren auch in der Behandlung von ankylosierender Spondylitis (AS) und Psoriasis-Arthritis (PsA) Erfolge erzielt werden. Die aktuellen 2-Jahres-Daten der *GO-RAISE-Studie* (siehe **Infokasten 1**) bei Patienten mit *ankylosierender Spondylitis* belegen ein anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung mit Golimumab 50 mg. Nach Woche 24, 52 und 104 erfüllten 43,5 %, 74,5 % bzw. 82,2 % der Patienten die ASAS40-Kriterien (siehe **Infokasten 2**) [1, 7].

Ähnliche Erfolgsquoten zeigten sich auch in der Therapie der *Psoriasis-Arthritis*. Wie die Langzeitdaten der *GO-REVEAL-Studie* (siehe **Infokasten 1**) belegen, erreichten unter kontinuierlicher Therapie mit Golimumab 50 mg nach 24, 52 und 104 Wochen 52,1 %, 78,4 % bzw. 91,4 % der Patienten die ACR20-Kriterien [8, 9]. Diese Effekte

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

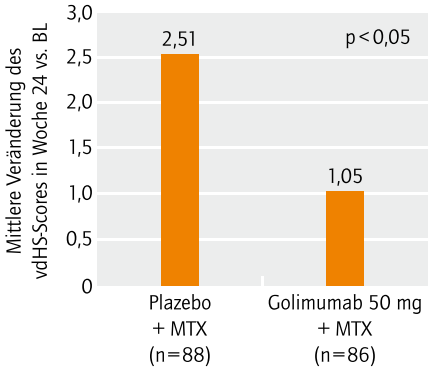

Abb. 1. Reduktion der radiologischen Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Methotrexat-(MTX-)Versagen unter Golimumab 50 mg plus MTX (nach [6])
vdHS-Score: van der Heijde/Sharp-Score; BL: Baseline

von Golimumab waren bei 68,8 % der Patienten von einer über zwei Jahre anhaltenden Verbesserung des Hautzustands begleitet [1].

Fazit

Die aktuellen 7- bzw. 2-Jahres-Daten aus den Studien BeSt, GO-FORWARD, GO-RAISE und GO-REVEAL belegen für Infliximab bzw. Golimumab eine gute und anhaltende Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis.

Quellen

1. Prof. Dr. Klaus Krüger, München; Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, München; Pressekonferenz „Remicade und Simponi – Das TNF-α-Prinzip im Einsatz“, München, 21. Januar 2011, veranstaltet von Essex Pharma.
2. Smolen JS, et al. Updating the 2003 European regulatory requirements for registering disease-modifying drugs to be used in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Diss 2010;69:964–75.
3. Driven L, et al. ACR 2010; Abstract 334.
4. Keystone EC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009;68:789–96.
5. Keystone E, et al. EULAR 2010; Abstract SAT0134.
6. Tanaka T, et al.; ACR 2010; Abstract 1815; S578.
7. Braun J, et al. EULAR 2009; Abstract SAT 0268.
8. Kavanaugh A, et al. Golimumab, a new, human TNF alpha antibody administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52-weeks efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study, EULAR 2008, OP-0161.
9. Kavanaugh A, et al. ACR 2009; Abstract 512.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

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/Saar
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: -2 90
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: -2 52
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 29 vom 1. 10. 2010

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

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

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

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

ISSN 0723–6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

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

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für **Apixaban** (Eliquis, Bristol-Myers Squibb, Pfizer): Der orale Faktor-Xa-Inhibitor soll bei Erwachsenen nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zur Prävention venöser Thromboembolien eingesetzt werden.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungsempfehlung für **Bromfenac** (Yellox, Croma-Pharma): Das nichtsteroidale Antiphlogistikum soll zur Therapie postoperativer Entzündungen am Auge nach Kataraktoperationen bei Erwachsenen eingesetzt werden.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungsempfehlung für **Nomegestrolacetat/Estradiol** (Zoely, IOA, Merck Serono, Organon): Die fixe Kombination aus Nomegestrolacetat, einem hochselektiven Derivat von Progesteron, und naturidentischem 17β-Estradiol erweitert das Spektrum der oralen Kontrazeptiva.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungserweiterung für **Infliximab** (Remicade, Janssen Biologics) *empfohlen*: Der Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF-α-)Antikörper Infliximab soll zukünftig auch zur Behandlung von Patienten mit mäßig schwerem bis schwerem Morbus Crohn eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung bei Morbus Crohn auf schwere Erkrankungen beschränkt. Außerdem wird Infliximab in bestimmten Fällen bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Psoriasis-Arthritis oder Colitis ulcerosa angewendet.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungserweiterung für **Ranibizumab** (Lucentis, Novartis) *empfohlen*: Ranibizumab soll nun auch zur Behandlung von Sehstörungen durch ein Makulaödem aufgrund eines Retinalvenenverschlusses eingesetzt werden. Bisher galt die Zulassung für die Behandlung bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und bei diabetischem Makulaödem.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungserweiterung für **Sildenafil** (Revatio, Pfizer) *empfohlen*: Zukünftig sollen auch Kinder und Jugendliche von 1 bis 17 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie mit Sildenafil behandelt werden können.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Zulassungserweiterung für **Trastuzumab** (Herceptin, Roche) *empfohlen*: Der gegen HER2 gerichtete monoklonale Antikörper soll nun auch eingesetzt werden bei HER2-positivem frühem Mammakarzinom

- im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Doxorubicin oder Cyclophosphamid
- in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie bestehend aus Docetaxel und Cyclophosphamid

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Ablehnung der Zulassungserweiterung für **Panitumumab** (Vectibix, Amgen): Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom K-ras-Wildtyp mit Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie wurde nicht empfohlen. Der gegen den EGF-(Epidermal-growth-factor-)Rezeptor gerichtete Antikörper wird bisher als Monotherapie eingesetzt. Gegen die Kombination mit einer Chemotherapie meldete das CHMP Bedenken bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit an.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Überprüfung des Thromboembolierisikos durch **subkutanes humanes Immunglobulin** (z. B. Vivaglobin, CSL Behring): Subkutanes humanes Immunglobulin wird bei primären Immunschwächekrankheiten sowie zur Substitution bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen aufgrund eines Myeloms oder einer chronisch lymphatischen Leukämie eingesetzt. Bei *intravenöser* Gabe von Immunglobulinen ist das Risiko für Thromboembolien bekannt. Bei *subkutaner* Applikation wurde bisher kein erhöhtes Risiko gesehen. Aufgrund vermehrter Berichte über Thromboembolien nach subkutaner Gabe von Immunglobulin wird das CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis anhand aller vorliegenden Daten überprüfen.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Überprüfung des Risikos für Krebserkrankungen durch **Lenalidomid** (Revlimid, Celgene): Lenalidomid ist zugelassen für die Behandlung des multiplen Myeloms in Kombination mit Dexamethason. Studien, in denen Lenalidomid in anderen Indikationen als der bisher zugelassenen untersucht wurde, ergaben Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für sekundäre primäre Krebserkrankungen. Dies ist Anlass für das CHMP, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid anhand aller vorliegender Daten zu überprüfen.
Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Überprüfung des Risikos für Blasenkarzinom durch **Pioglitazon** (z. B. Actos, Takeda): Bereits seit der Markteinführung im Jahr 2000 überwacht das CHMP ein potenziell erhöhtes Risiko für Blasenkrebs durch Pioglitazon. Postmarketingstudien, einschließlich einer epidemiologischen Studie über zehn Jahre, sollten klären, ob Pioglitazon das Risiko für maligne Erkrankungen bei Diabetikern erhöht. Bisher konnte kein eindeutiger Zusammenhang bewiesen werden. Nachdem vermehrt Spontanberichte über Blasenkrebs hinzukamen, sieht das CHMP zusam-

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)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

men mit den Daten aus präklinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen und der PROactive-Studie ein klinisch relevantes Signal, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pioglitazon anhand aller vorliegender Daten überprüft werden muss.

Quelle: Pressemitteilung der EMA vom 18.03.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von **Belimumab** (Benlysta, GlaxoSmithKline): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur Therapie einer aktiven Lupus-erythematodes-Erkrankung in Kombination mit einer Standardtherapie aus Glucocorticoiden, Antimalariamitteln, Immunsuppressiva und nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Substanz wirkt als Inhibitor am B-Lymphozyten-Stimulator-(BLyS-)Protein und verringert die Zahl abnormer B-Zellen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit, Diarrhö und Fieber. Außerdem kamen unter der Therapie mehr Todesfälle und schwere Infektionen im Vergleich zu Plazebo vor, weshalb während der Therapie keine Lebendimpfung erfolgen soll. Zudem müssen die Patienten über das Risiko von schweren Nebenwirkungen durch einen „Medication Guide" informiert werden.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 10.03.2011

Zulassung von **Ipilimumab** (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) bei metastasiertem Melanom: Der monoklonale Antikörper hemmt das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen (CTLA-4). CTLA-4 schwächt das Immunsystem und damit die körpereigene Fähigkeit, Tumorzellen zu zerstören. Ipilimumab wird intravenös verabreicht. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer internationalen Studie mit 676 Melanom-Patienten belegt. Alle Studienteilnehmer hatten auf verfügbare Therapien nicht mehr angesprochen.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 25.03.2011

Zulassung von **Roflumilast** (Daliresp, Nycomed): Der Phosphodiesterase(PDE)-4-Hemmer wurde zugelassen zur Reduktion von Exazerbationen und Verbesserung der Symptomatik bei schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). In Europa ist Roflumilast (Daxas, Nycomed) in dieser Indikation bereits seit Mitte 2010 zugelassen.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 01.03.2011

Zulassungserweiterung von **Herpes-zoster-Impfstoff** (Zostavax, Merck): Mit dem attenuierten Lebendimpfstoff können nun auch Patienten zwischen 50 und 59 Jahren gegen Herpes zoster geimpft werden. Bisher war die Anwendung auf Personen über 60 Jahre begrenzt.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 24.03.2011

Reduzierte Überwachung der Leberfunktion bei **Ambrisentan** (Letairis, Gilead): Die bisher vorgeschriebene einmal monatliche Überwachung der Leberenzyme unter Therapie mit Ambrisentan kann zukünftig entfallen. Auch der hervorgehobene Warnhinweis in Fach- und Gebrauchsinformation auf schwere Leberschädigungen wird entfernt. Ambrisentan wird eingesetzt bei pulmonaler arterieller Hypertonie.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 04.03.2011

Sicherheitshinweis zur Anwendung von **Lopinavir/Ritonavir** (Kaletra, Abbott) bei Früh- und Neugeborenen: Die orale Lösung des Anti-HIV-Mittels enthält als Hilfsstoffe Alkohol und Propylenglykol. Da insbesondere bei Frühgeborenen die Fähigkeit zur Elimination von Propylenglykol noch vermindert ist, können schwere gesundheitliche Probleme an Herz, Nieren oder bei der Atmung auftreten. Es gibt keine Daten zur Sicherheit bei Neu- oder Frühgeborenen, die weniger als 14 Tage alt sind. Daher wird ein Warnhinweis in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen, dass Frühgeborene bis 14 Tage nach dem normalen Geburtstermin und Neugeborene bis zum 14. Lebenstag nicht mit Kaletra behandelt werden sollen, es sei denn die Ärzte entscheiden, dass der Nutzen das Risiko überwiegt.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 08.03.2011

Sicherheitshinweis zur Langzeitanwendung von **Protonenpumpenhemmern** (PPI):

Bei Einnahme von PPI über einen längeren Zeitraum (in den meisten Fällen mehr als ein Jahr) besteht ein erhöhtes Risiko einer *Hypomagnesiämie*. In etwa einem Viertel der Fälle konnte der Mangel durch Magnesiumsubstitution alleine nicht ausgeglichen werden, so dass die Therapie mit dem PPI abgesetzt werden musste. In die Fachinformationen der verschreibungspflichtigen Präparate (Wirkstoffe: Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol und Rabeprazol) wird ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen.

Nicht rezeptpflichtige PPI sind niedriger dosiert und nur für eine zweiwöchige Behandlung, maximal dreimal im Jahr, vorgesehen.

Die bislang verfügbaren Daten zeigen, dass das Frakturrisiko durch PPI nur in hohen Dosen und/oder bei Einnahme über mehr als ein Jahr erhöht wird. Ärzte oder Apotheker sollten das Frakturrisiko bedenken, wenn sie Patienten eine höher dosierte und/oder längere PPI-Therapie empfehlen.

Quelle: Pressemitteilungen der FDA vom 01.03.2011 und vom 23.03.2010

Sicherheitshinweis zur Einnahme von **Topiramat** in der Schwangerschaft: Bei Einnahme von Topiramat besteht ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beim Neugeborenen, insbesondere, wenn die Substanz im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen wird. Die Prävalenz liegt laut FDA bei 1,4 % unter Topiramat – im Vergleich zu 0,38 bis 0,55 % bei der Einnahme anderer Antiepileptika und 0,07 % bei Frauen, die keine Antiepileptika einnehmen müssen. Fach- und Gebrauchsinformation werden mit entsprechenden Hinweisen ergänzt. Topiramat wird zur Behandlung der Epilepsie sowie zur Migräneprophylaxe eingesetzt.

In Europa weisen die aktuellen Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen von Topiramat bereits auf dieses Risiko hin. Topiramat-haltige Arzneimittel dürfen in Europa in der Indikation Epilepsie in der Schwangerschaft weiterhin unter der Voraussetzung verschrieben werden, dass die Patientin vollständig über die bekannten Risiken unbehandelter Epilepsie für die Schwangerschaft und das potenzielle Risiko des Arzneimittels für das ungeborene Kind aufgeklärt ist. Dagegen ist die Migräne-Prophylaxe mit Topiramat in der Schwangerschaft kontraindiziert. Als weitere Vorsichtsmaßnahme wird Frauen im gebärfähigen Alter

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

empfohlen, eine adäquate Verhütungsmethode anzuwenden.

Quelle: Pressemitteilung der FDA vom 04.03.2011, Mitteilung des BfArM vom 22.03.2011.

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, wegen des Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls bei **Fluorchinolonen:** Das BfArM hält es für erforderlich, die Produktinformationen der Fluorchinolone um Hinweise zum Risiko für das Auftreten von Verzögerungen der Weiterleitung von elektrischen Signalen im Herzen (Verlängerung des QT-Intervalls) zu ergänzen.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 25.03.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Stavudin** (Zerit, Bristol-Myers Squibb): Die Anwendungsgebiete des nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmers (NRTI) Stavudin wurden eingeschränkt. Die Substanz soll nur noch angewendet werden, wenn es keine Alternativen gibt, und auch dann nur über den kürzestmöglichen Zeitraum. Eine neue Auswertung der Daten hat ergeben, dass das Risiko einer potenziell schweren Toxizität (→ Lactatacidose, Lipoatrophie, periphere Neuropathie) bei Patienten unter Stavudin-Behandlung im Vergleich zu anderen HIV-Therapien erhöht ist.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 146 vom 08.03.2011

Rote-Hand-Brief zu **Tacrolimus** (Protopic): Tacrolimus ist ein Immunsuppressivum und gehört wie Ciclosporin und Pimecrolimus zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Als topische Zubereitung ist Tacrolimus zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems.

In einem Rote-Hand-Brief wird der Fall eines 43-jährigen Patienten veröffentlicht, der unter langfristiger Therapie (3 Jahre) mit Tacrolimus Salbe 0,03% multiple aktinische Keratosen entwickelt hat.

Die FDA hatte bereits 2005 vor dem Hintergrund von Einzelfallbeschreibungen, Tierversuchen und aufgrund des Wirkungsmechanismus von Calcineurin-Inhibitoren auf ein potenzielles Krebsrisiko von Tacrolimus und Pimecrolimus auch bei der topischen Anwendung hingewiesen, dennoch wurde dieser Verdacht bisher nicht bewiesen. Wegen eines wahrscheinlich erhöhten Risikos für das Auftreten von Lymphomen und eines nicht auszuschließenden erhöhten Risikos von Hautkrebserkrankungen im Zusammenhang mit topisch angewendetem Tacrolimus und Pimecrolimus sollten sich die Anwendung und die eingesetzten Dosierungen strikt an den zugelassenen Indikationen orientieren. Bei längerfristiger Anwendung sind regelmäßige Untersuchungen auf suspekte Hautveränderungen empfohlen.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 147 vom 11.03.2011

Rote-Hand-Brief zu **Tigecyclin** (Tygacil, Wyeth): Tigecycylin soll nur noch dann angewendet werden, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass andere Antibiotika nicht geeignet sind. Hintergrund der Anwendungsbeschränkung sind klinische Studien, in denen bei Patienten, die mit Tigecyclin behandelt wurden, höhere Mortalitätsraten beobachtet wurden als bei Patienten, die andere Antibiotika als Vergleichsmedikationen erhielten.

Bei Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Tigecyclin zu einer Superinfektion kommt, vor allem zu einer nosokomialen Pneumonie, scheinen die Therapieergebnisse ungünstiger zu sein. Patienten sollten daher engmaschig überwacht und gegebenenfalls auf eine alternative antibiotische Therapie umgestellt werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 148 vom 17.03.2011

Bettina Christine Martini, Legau

Korrektur:

Im Abschnitt „Wichtige Mitteilungen der FDA“ in der April-Ausgabe der *Arzneimitteltherapie* ist leider ein Fehler enthalten:

Corifact (CSL Behring) ist nicht wie angegeben ein Faktor-VIII-, sondern ein **Faktor-XIII-Konzentrat**. Es handelt sich dabei um das erste Präparat zur Behandlung von Patienten mit hereditär bedingtem Faktor-XIII-Mangel zur Vermeidung von Blutungen. Corifact ist als Orphan Drug zugelassen.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart