

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



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

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

Checkpoint-Inhibitoren:
Immunvermittelte Nebenwirkungen

Pleuramesotheliom:
Therapiestandards und Neuentwicklungen



Neue Arzneimittel: Obeticholsäure

Schizophrenie: Cariprazin wirksamer als Risperidon

Chronische Herzinsuffizienz: Eisenmangeltherapie

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

- 189 Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Die Medizin muss das Sterben zulassen

Übersicht

- 190 Juliane Behling, Awena Schach, Carmen Loquai und
Stephan Grabbe, Mainz
Immunecheckpoint-Inhibitoren
Immunvermittelte Nebenwirkungen

- 199 Thomas Duell, Gauting
Systemische Therapie des Pleuramesothelioms
Standards und neue Entwicklungen

- 209 **Zertifizierte Fortbildung**



Arzneimittel in der Diskussion

- 211 Matthias Desch, Kogl bei Wien
Obeticholsäure
Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist zur
Therapie der primär biliären Cholangitis



- 216 Verena Keitel und Dieter Häussinger, Düsseldorf
Obeticholsäure zur Therapie der primär biliären Cholangitis
Ein Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist –
Aus Expertensicht

Referiert & Kommentiert

- 219 **Therapiehinweise**
- 229 **Kongresse, Symposien, Konferenzen**

Rezensionen

- 208 Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin,
Schmerztherapie
- 215 Delir beim alten Menschen

Notizen

- 236 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs-
und Pharmakovigilanzbehörden

- 239 **Pressekonferenzen**

- 242 Impressum

Die Medizin muss das Sterben zulassen

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg



Es liegt in der Natur der Dinge, dass dem Internisten auch die medizinische Betreuung in der letzten Lebensphase obliegt. Es gibt wohl kein Fachgebiet, in dem der behandelnde Arzt deshalb auch tagtäglich so unmittelbar mit dem Sterben konfrontiert wird. Es war daher naheliegend, dass dem Thema „Palliativmedizin“ im Rahmen

des diesjährigen Internistenkongresses (29.4.–2.5.2017 in Mannheim) sehr viel Raum eingeräumt wurde.

Eine der wichtigen Fragen in diesem Zusammenhang lautet: Wann beginnt das Sterben? Diese Frage ist nicht immer einfach zu beantworten. Doch welche konkreten Anzeichen sprechen für einen wahrscheinlichen Todeseintritt? In der S3-Leitlinie Palliativmedizin wird die Sterbensphase als die letzten drei bis sieben Tage des Lebens definiert.

Alle sollten beteiligt werden

Die Einschätzung, ob es sich um die Sterbephase handelt, sollte durch ein multidisziplinäres Team erfolgen. Auch sollte die Einschätzung – wenn möglich und angemessen – mit dem Patienten und in jedem Fall mit den Angehörigen besprochen werden. Patienten, Angehörige und Betreuende müssen Gelegenheit bekommen, über ihre Wünsche, Gefühle, Ängste, Glauben und Werte sprechen zu können. Für die fünf wichtigsten Symptome, die sich in der Sterbephase entwickeln können – nämlich Delir, Rasselatmung, Mundtrockenheit, Angst bzw. Unruhe und Atemnot – sollte eine Bedarfsmedikation verschrieben und die Schmerztherapie fortgeführt werden. Immer sollte man sich auch die Frage stellen, ob diagnostische Maßnahmen und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen indiziert, angemessen sowie zumutbar sind und auch dem Willen des Patienten entsprechen. „Der medizinische Lärm sollte reduziert werden“, so Thomas Montag vom Zentrum für Palliativmedizin an der Uniklinik Köln.

Zur Einschätzung der Sterbephase eines Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung können, wenn akut reversible Ursachen ausgeschlossen sind, folgende Kriterien herangezogen werden:

- Veränderungen der Atmung, der Emotionen und/oder des Bewusstseins
- zunehmende Schwäche und ein reduzierter Allgemeinzustand

- Hautveränderungen
- Verwirrtheit
- Verlust des Interesses an Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr.

„Auf solche Kriterien sollte man achten, aber entscheidend ist doch die intuitive Einschätzung der an der Behandlung Beteiligten“, so Montag. Man solle sich in solchen Situationen die Frage stellen: Wäre es eine Überraschung, wenn der Patient versterben würde. Die Diskussion im multiprofessionellen Team sollte die Selbsteinschätzung des Patienten, der Angehörigen und der Behandelnden beziehungsweise Betreuenden berücksichtigen.

Verzicht auf künstliche Flüssigkeitszufuhr

Die Frage, ob und wie lange bei Sterbenden die künstliche Zufuhr von Flüssigkeit erfolgen soll oder sogar muss, kann unterschiedlich beantwortet werden. „Der Arzt hat bei Palliativpatienten in jedem Fall für eine Basisbetreuung zu sorgen“, erläuterte Dr. Klaus Maria Perrar vom Zentrum für Palliativmedizin der Uniklinik Köln. Dazu gehöre auch das Stillen von Hunger und Durst. Doch das Sterben dürfe durch Unterlassen, Begrenzen oder Beenden einer begonnenen medizinischen Behandlung ermöglicht werden, wenn dies dem Willen des Patienten entspricht. „Dies gilt auch für die künstliche Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, zumal diese für Sterbende eine schwere Belastung darstellen können“, so Perrar. Sterbende verspürten keinen Durst, quälend sei jedoch die Mundtrockenheit.

Der Verzicht auf eine assistierte Ernährung und Hydratation in der Sterbephase hat für den Betroffenen sogar wesentliche Vorteile: Weniger pulmonale Sekretion, Stau, Husten und Luftnot, weniger Urinausscheidung, weniger Magen-Darm-Inhalt und dadurch weniger Erbrechen, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Völlegefühl, Durchfall, weniger Lagerungswechsel, weniger periphere Ödeme, weniger Schmerzen und Unwohlsein durch Zugänge und Schläuche, weniger Fixierung, um eine Manipulation an Schläuchen zu verhindern.

„Das Sterben eines Menschen bleibt als wichtige Erinnerung zurück bei denen, die weiterleben“, so Montag. Was immer in den letzten Stunden geschehe, könne viele Wunden heilen, aber auch in unerträglicher Erinnerung verbleiben.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Juliane Behling, Awena Schach, Carmen Loquai und Stephan Grabbe, Mainz

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gewinnt in der Onkologie immer mehr an Bedeutung. Solche Inhibitoren aktivieren T-Zell-vermittelte Immunantworten in nicht-antigenspezifischer Weise, indem sie inhibitorische Rezeptoren auf der Zelloberfläche von T-Zellen oder deren Liganden auf Tumorzellen und antigenpräsentierenden Zellen blockieren. Durch diese globale Entkoppelung T-Zell-vermittelter Immunantworten von intrinsischen Regulationsmechanismen können neben den – erwünschten – Immunantworten gegen Tumoren auch unerwünschte Immunantworten gegen fast alle Organe und Gewebe entstehen und zum Teil für die Patienten lebensbedrohliche Autoimmunität erzeugen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Haut (Exanthem), Darm (Colitis), endokrine Organe (Thyreoiditis, Hypophysitis), Leber (Hepatitis), (Herz-)Muskulatur (Myositis, Myokarditis) und Lunge (Pneumonitis). Aufgrund der Vielfalt der möglichen Autoimmunnebenwirkungen ist es wichtig, dass die Therapie von hierin erfahrenen Ärzten überwacht wird und bei neu auftretenden Symptomen unverzüglich eine entsprechende Immunsuppression eingeleitet wird.

Arzneimitteltherapie 2017;35:190–8.

In Deutschland sind seit 2013 ein CTLA-4-Antikörper (Ipilimumab) und seit 2015 zwei Anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab und Pembrolizumab) für die Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen. Nivolumab ist auch zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit plattenepithelialer Histologie nach zuvor erfolgter Chemotherapie zugelassen. Derzeit werden Immuncheckpoint-Inhibitoren in einer Vielzahl von onkologischen Entitäten klinisch getestet. Es ist zu erwarten, dass sich die Liste der zugelassenen Indikationen stetig erweitern wird. Durch die Immuncheckpoint-Blockade wird eine Potenzierung der T-Zell-Aktivität mit vermehrter Tumorabwehrreaktion erzielt. Durch diese Aktivierung des Immunsystems können jedoch auch immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Diese werden entsprechend den CTCAE-Kriterien (National cancer institute common terminology criteria for adverse events; US department of health and human services) in Grad 1 (leichte Nebenwirkung) bis Grad 5 (Tod) eingeteilt. Schwere immunassoziierte Nebenwirkungen Grad 3–4 sind bei etwa 20 bis 22% der mit Ipilimumab behandelten Patienten nachzuweisen [5, 6], bei etwa 5 bis 10% der mit Pembrolizumab oder Nivolumab behandelten Patienten [7, 8] und bei etwa 55% der mit Nivolumab + Ipilimumab behandelten Patienten [4, 6].

Es ist zu erwarten, dass diese Medikamente in Zukunft auch bei weiteren Tumorentitäten Einsatz finden werden und demzufolge Nebenwirkungen und deren Management in vielen Fachgebieten von großer Wichtigkeit sein werden. Immunvermittelte Nebenwirkungen können während oder

auch Monate nach der Behandlung noch auftreten und sollten vom behandelnden Arzt stets bedacht werden.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über potenzielle Nebenwirkungen aller Immuncheckpoint-Inhibitoren (Informationszusammenstellung aus der Datensammlung von Larkin et al. [4], Carlino et al. [1], Postow et al. [6], Robert et al. [7] sowie eigenen klinischen Erfahrungen).

Besonders bei der seit 2016 zugelassenen Kombinations-therapie mit Ipilimumab und Nivolumab, welche ein besseres Ansprechen im Vergleich zur Monotherapie aufweist [6], ist auf unerwünschte Wirkungen zu achten. Es kommt bei etwa 50% der Patienten zu erheblichen Nebenwirkungen (Grad 3–4). Hier können auch mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen sein.

Die Therapie der immunvermittelten Nebenwirkungen orientiert sich am jeweiligen CTCAE-Schweregrad. Im Allgemeinen gilt, dass ab CTCAE Grad 2–3 die Therapie pausiert und eine immunsuppressive Therapie mit oralen Glucocorticoiden (Methylprednisolon 1–2 mg/kg Körpergewicht [KG]) begonnen werden sollte. Bei Rückbildung der Nebenwirkung kann eine Wiederaufnahme der Therapie überdacht werden. Bei anschließend erneutem Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 2–3 ist die Therapie jedoch dauerhaft abzusetzen. Bei Neben-

Dr. Juliane Behling, Dr. Awena Schach, Priv.-Doz. Dr. Carmen Loquai, Prof. Dr. Stephan Grabbe, Hautklinik der Universitätsmedizin, Langenbeckstraße. 1, 55131 Mainz, E-Mail: Stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de

wirkungen Grad 4 sollte ebenfalls eine immunsuppressive Glucocorticoid-Therapie (Methylprednisolon 2 mg/kg KG) eingeleitet und die Therapie beendet werden. Die jeweiligen Behandlungsempfehlungen der einzelnen Nebenwirkun-

gen im Speziellen sind der Fachinformation zu entnehmen. In **Tabelle 2** werden einige häufige Nebenwirkungen, welche in **Tabelle 1** hervorgehoben sind, mit entsprechender Behandlungsempfehlung aufgeführt.

Tab. 1. Nebenwirkungen der Immuntherapie [1, 4, 6, 7]

Art der Nebenwirkungen	Anti-PD-1	Anti-CTLA-4	Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4
Erkrankungen der Atemwege			
Dyspnoe, Husten			
■ Bronchitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
■ Infektionen der oberen Atemwege	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
■ Pneumonitis	Häufig	Gelegentlich	Häufig
■ Lungeninfiltration	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Akutes respiratorisches Distress-Syndrom	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Allergische Rhinitis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Neoplasien (benigne und maligne)			
Histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
Paraneoplastisches Syndrom	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Erkrankungen des Immunsystems			
Anaphylaktische Reaktion	Häufig	–	Häufig*
Hypersensibilität	Häufig	–	Häufig*
Infusionsreaktion	Häufig	–	Häufig*
Endokrine Erkrankungen			
Thyreoiditis			
■ Hypothyreose	Häufig	–	Sehr häufig
■ Hyperthyreose	Häufig	Gelegentlich	Häufig*
Hypophysitis			
■ Hypopituitarismus	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Hypogonadismus, Amenorrhö	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig*
Dehydratation	–	Häufig	Häufig*
Typ-1-Diabetes mellitus	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
Hyponatriämie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Hypokaliämie	Gelegentlich	Häufig	Häufig*
Hypokalzämie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
Hypophosphatämie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Tumorlysesyndrom	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Erkrankungen des Nervensystems			
Periphere sensorische Neuropathie	Häufig	Häufig	Häufig*
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Schwindel	Häufig	Häufig	Häufig*
Dysgeusie	Häufig	–	Häufig*
Epilepsie	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
Lethargie	Gelegentlich	Häufig	Häufig*
Synkope	–	Gelegentlich	Gelegentlich*

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Nebenwirkungen der Immuntherapie [1, 4, 6, 7] (Fortsetzung)

Erkrankungen des Nervensystems (Fortsetzung)	Guillain-Barré-Syndrom	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Meningitis (aseptisch)	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Enzephalitis (autoimmun)	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Gehirnödeme	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Ataxie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Tremor	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Dysarthrie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Myasthenia gravis	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich*
Herzerkrankungen	Tachykardie	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Arrhythmien, Vorhofflimmern	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Myokarditis (mit AV-Block/Herzversagen)	Sehr selten*	–	Sehr selten*
Gefäßerkrankungen	Vaskulitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Hypertonie, Hypotonie	Gelegentlich	Häufig	Häufig*
	Flush	–	Häufig	Häufig*
	Orthostatische Hypotonie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Periphere Ischämie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Arteriitis temporalis	–	Selten	Selten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und/oder Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig*
	Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Stomatitis	Häufig	–	Häufig*
	Obstipation	Häufig	Häufig	Häufig*
	Mundtrockenheit	Häufig	–	Häufig*
	Colitis	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Pankreatitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	■ Anstieg der Lipase und Amylase	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Gastrointestinale Hämorrhagien	–	Häufig	Häufig*
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Schleimhautentzündungen	–	Häufig	Häufig*
	Zwölffingerdarmgeschwür	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Gastrointestinale Perforation	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Peritonitis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Erkrankungen der Haut	Pruritus	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Urtikaria	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
	Akneiforme Dermatitis	Häufig	Häufig	Häufig*
	Ekzem	Häufig	Häufig	Häufig*
	Erythem	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Exanthem	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

Tab. 1. Nebenwirkungen der Immuntherapie [1, 4, 6, 7] (Fortsetzung)

Erkrankungen der Haut (Fortsetzung)	Vitiligo	Häufig	Häufig	Häufig*
	Lichenoide Keratosen	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Psoriasis	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Alopezie	Gelegentlich	Häufig	Häufig*
	Lichen planus mucosae	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Lichen sclerosus et atrophicus	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Erythema nodosum	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Toxisch epidermale Nekrolyse	Häufig	Gelegentlich	Häufig*
	Leukozytoklastische Vaskulitis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	DRESS-Syndrom	Häufig	Selten	Häufig
	Erythema multiforme	Häufig	Selten	Häufig*
Haarwachstum/Änderung Haarfarbe	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskel- und Skelettschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig*
	Arthralgie	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
	Myositis	Häufig	Gelegentlich	Häufig*
	Rheumatische Polymyalgie	Häufig	Gelegentlich	Häufig*
	Tendosynovitis	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Arthritis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephritis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Hämaturie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Nierenversagen	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Tubulusazidose	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Proteinurie	–	Selten	Selten*
	Harnwegsinfektion	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Allgemeine Erkrankungen/ Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Grippeähnliche Erkrankung	Häufig	Häufig	Häufig*
	Pyrexie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Häufig	Häufig	Häufig*
	Ödeme	Häufig	Häufig	Häufig*
	Infusionsbedingte Reaktionen	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	SIRS	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Multiples Organversagen	–	Sehr selten	Sehr selten*	
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	Anämie (auch hämolytisch)	Häufig	Häufig	Häufig*
	Neutropenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Leukopenie	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Lymphopenie	Gelegentlich	Häufig	Häufig*
Eosinophilie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*	

Tab. 1. Nebenwirkungen der Immuntherapie [1, 4, 6, 7] (Fortsetzung)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Fortsetzung)	Immunthrombozytopenische Purpura	Selten	–	Selten*
	Hämolytische Anämie	Selten	Gelegentlich	Selten*
	Erhöhte Transaminasen	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
	Erhöhte alkalische Phosphatase	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Erhöhtes Creatinin	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	–	Gelegentlich*
	Depression	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Verminderte Libido	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Verwirrtheit	–	Häufig	Häufig*
Augenerkrankungen	Trockene Augen	Häufig	–	Häufig*
	Verminderte Sehschärfe	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Augenschmerzen	–	Häufig	Häufig*
	Uveitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Iritis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Glaskörperblutung	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Augenödem	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Blepharitis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Konjunktivitis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Fremdkörpergefühl	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (bis zum Leberversagen)	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Ikterus	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Hepatomegalie	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Leberfunktionsstörungen	–	Häufig	Sehr häufig
Infektionen	Sepsis	–	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Septischer Schock	–	Gelegentlich	Gelegentlich*

Nebenwirkungen von Nivolumab und Pembrolizumab wurden in einer Tabelle zusammengefasst. Sollten bei der gleichen Nebenwirkung bei Pembrolizumab und Nivolumab unterschiedliche Häufigkeitsangaben vorliegen, so wurde in der Tabelle die häufigere Angabe aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10\,000$). * = Angaben basierend auf eigenen Erfahrungen. Auf Nebenwirkungen in Fettschrift wird in Tabelle 2 eingegangen. CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; PD-1: programmed cell death protein 1; SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom; –: nicht dokumentiert

Tab. 2. Behandlungsempfehlungen ausgewählter, häufiger Nebenwirkungen je nach CTCAE-Grad-Einteilung

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsempfehlung	Follow-up
Pneumonitis	Grad 1	Therapie verschieben. Alle 2–3 Tage Symptomkontrolle. Ggf. Rücksprache Pneumologie.	Bildgebung alle 3 Wochen. Rückbildung der Nebenwirkung: Therapie wieder aufnehmen. Verschlechterung: Wie Grad 2 oder 3–4.
	Grad 2	Therapie verschieben. Rücksprache Pneumologie. 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Bildgebung alle 1–3 Tage. Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoid über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie dann wieder aufnehmen. Verschlechterung: Wie Grad 3–4.

Tab. 2. Behandlungsempfehlungen ausgewählter, häufiger Nebenwirkungen je nach CTCAE-Grad-Einteilung (Fortsetzung)

Pneumonitis (Fortsetzung)	Grad 3–4	Therapie abbrechen. Methylprednisolon 2–4 mg/kg/Tag i. v.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen. Verschlechterung: Ggf. zusätzliche Immunsuppression.
Thyreoiditis	Grad 1	Therapie zunächst fortsetzen. TSH, fT3 und fT4 bestimmen und Rücksprache mit Endokrinologie halten, wenn Werte in zwei aufeinanderfolgenden Messungen auffällig sind.	Verschlechterung: Wie Grad 2–4.
	Grad 2–4	Therapie verschieben. 1–2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v. Hormonersatztherapie. Bei symptomatischer Hyperthyreose Gabe von Methimazol erwägen.	Rückbildung (mit oder ohne Hormonersatz): Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie wieder aufnehmen bei Symptombefreiheit.
Hypophysitis	Symptome ohne auffälliges Labor oder normaler Hypophysendarstellung	Bei persistierenden Symptomen: Laborwerte in 1–3 Wochen wiederholen; MRT nach 1 Monat wiederholen.	
	Symptome mit auffälligen Laborwerten/ Hypophysendarstellung	Therapie verschieben. 1–2 mg/kg KG Methylprednisolon i. v. Geeignete Hormontherapie einleiten.	Rückbildung der Nebenwirkung: Therapie wieder aufnehmen. Hormonersatztherapie fortführen. Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen.
Myokarditis	Grad 1	Therapie verschieben. 1–2 mg Methylprednisolon i. v. Regelmäßige Kontrolle von Troponin I, CK, CK-MB und Nierenparameter, EKG, TTE, ggf. Kardio-MRT.	Rückbildung der Nebenwirkung: Therapiewiederaufnahme eingeschränkt, nur nach guter Nutzen- Risikoabwägung, zu empfehlen. Glucocorticoide über mind. 2–3 Monate ausschleichen.
	Grad 2	Therapie abbrechen. 2 mg Methylprednisolon i. v. Regelmäßige Kontrolle von Troponin I, CK, CK-MB, Nierenparameter, EKG, TTE, ggf. Kardio-MRT. Stationäre 24-h-Überwachung.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoide über mind. 2–3 Monate ausschleichen. Verschlechterung: Ggf. zusätzliche Immunsuppression/ Immunglobuline.
	Grad 3–4	Therapie abbrechen. 2 mg Methylprednisolon i. v. Regelmäßige Kontrolle von Troponin I, CK, CK-MB, Nierenparameter, EKG, TTE, ggf. Kardio-MRT. Stationäre 24-h-Überwachung.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoide über mind. 2–3 Monate ausschleichen. Verschlechterung/Ausbleibende Besserung: Ggf. zusätzliche Immunsuppression/ Immunglobuline.
Colitis	Grad 1	Therapie fortsetzen. Symptomatische Behandlung.	Verschlechterung: Wie Grad 2 oder 3–4.
	Grad 2	Therapie verschieben. Symptomatische Behandlung. Bei Persistenz: 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoid-Gabe über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie wieder aufnehmen. Verschlechterung: Methylprednisolon auf 2 mg/kg/Tag i. v. erhöhen. Therapie abbrechen.

Tab. 2. Behandlungsempfehlungen ausgewählter, häufiger Nebenwirkungen je nach CTCAE-Grad-Einteilung (Fortsetzung)

Colitis (Fortsetzung)	Grad 3	Therapie verschieben. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Rückbildung: Glucocorticoid-Gabe über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie wieder aufnehmen. Verschlechterung: Therapie abbrechen.
	Grad 4	Therapie abbrechen. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v. Eventuell untere Endoskopie und prophylaktische Antibiotikagabe.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoide bis Grad 1, anschließend über mind. 1 Monat ausschleichen. Persistenz/Rekurrenz: Ggf. zusätzliche Immunsuppression (z. B. Infliximab; Cave: nicht bei Perforation oder Sepsis).
Exanthem	Grad 1–2	Therapie fortsetzen.	Verschlechterung: Wie Grad 3.
	Grad 3	Therapie verschieben. Bei schwerem Hautausschlag: 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Rückbildung der Nebenwirkung: Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie wieder aufnehmen. Persistenz/Verschlechterung: Therapie abbrechen. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.
	Grad 4	Therapie abbrechen. Bei schwerem Hautausschlag: 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Therapie sollte nicht wieder begonnen werden.
Myositis	Grad 1	Therapie fortsetzen. Regelmäßige Kontrolle der Creatinkinase.	Verschlechterung: Wie Grad 2 bzw. 3–4.
	Grad 2	Therapie verschieben. Regelmäßige Kontrolle der Creatinkinase, CK-MB, Troponin I und EKG. Bei anhaltenden Beschwerden: 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Rückbildung auf Grad 0/1: Therapie fortsetzen. Keine Rückbildung oder Verschlechterung: Therapie abbrechen.
	Grad 3–4	Therapie abbrechen. Laborkontrolle alle 3–4 Tage, regelmäßig EKG. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Therapie sollte nicht wieder begonnen werden.
Hepatitis/ Leberwerterhöhung	Grad 1	Therapie fortsetzen. Auf klinische und laborchemische Zeichen von Hepatitis kontrollieren.	Regelmäßige Kontrolle der Laborwerte. Bei Verschlechterung: Wie Grad 2 oder 3–4.
	Grad 2	Therapie verschieben. Alle 3 Tage Laborkontrolle und auf klinische Hepatitiszeichen kontrollieren. Anhaltende Beschwerden: 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v.	Rückbildung auf Grad 1 oder Ausgangswert: Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen. Therapie wieder aufnehmen. Persistenz oder Verschlechterung: 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v. Therapie abbrechen.
	Grad 3–4	Therapie abbrechen. Laborkontrolle alle 1–2 Tage. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v. Rücksprache Gastroenterologie.	Verbesserung auf Grad 2: Glucocorticoide über mind. 1 Monat ausschleichen. Persistenz, Verschlechterung, Rebound-Effekt: Ggf. zusätzliche Immunsuppression.

CK: Creatinkinase; CK-MB: Creatinkinase vom Myokardtyp (muscle brain type); EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TTE: transthorakale Echokardiographie

Untersuchungen vor und während der Therapie:

Vor Therapieeinleitung empfehlen wir die Durchführung folgender Untersuchungen als Ausgangsbefund: Staging (nicht älter als sechs Wochen), Ruhe-EKG, Laboruntersuchungen (Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnungsparameter, Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Amylase, Lipase, LDH, CRP, Glucose, Creatinkinase, S-100, TSH, Schilddrüsen-Antikörper, löslicher IL-2-Rezeptor, Auto-Antikörper (ANAs, ENAs, Rheumafaktor), Hepatitis-Serologie, HIV-Serologie, Urindiagnostik, Stuhluntersuchungen (Hämocult-Test, Calprotektin im Stuhl).

Während der Therapie sollte der Patient vor jeder neuen Medikamentengabe bezüglich Allgemeinzustand, Kopfschmerzen, Schwindel, Doppelsehen, allgemeinen Schmerzen, Muskelschmerzen, Herzrasen, Luftnot und Durchfall befragt werden. Vor jeder Infusion sollte eine Laborkontrolle erfolgen (Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnungsparameter, Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte, Amylase, Lipase, LDH, CRP, Glucose, Creatinkinase, S-100, TSH). Ein apparatives Staging mittels MRT Schädel, CT Hals/Thorax und Abdomen empfehlen wir alle drei Monate durchzuführen.

Fallberichte

Immunvermittelte, asymptomatische Pankreatitis unter Langzeittherapie mit Anti-PD-1

Wir berichten über eine 44-jährige Patientin mit metastasiertem malignem Melanom, bei der es zwölf Monate nach Beginn einer Therapie mit Pembrolizumab 2 mg/kg KG erstmals zu einem Anstieg der Lipase und α -Amylase kam. In den nächsten zwei Monaten stiegen die Werte bis auf CTCAE Grad 4, jedoch ohne Entwicklung einer Klinik. Erstmals 15 Monate nach Therapiebeginn zeigten sich in der MR-Bildgebung Auftreibungen des Pankreasparenchyms im Schwanz sowie des Processus uncinatus. Aufgrund der Bildgebung und der erhöhten Laborparameter wurde die Diagnose einer asymptomatischen Pankreatitis gestellt. Die Therapie mit Pembrolizumab wurde pausiert und eine immunsuppressive Therapie mit einem oralen Glucocorticoid (1 mg/kg KG Prednisolon-Äquivalent) über vier Wochen in ausschleichender Dosierung eingeleitet. Lipase und α -Amylase waren zwei Monate nach Pausieren der Anti-PD-1-Therapie wieder normwertig. Nach Wiedereinleitung der Therapie mit Pembrolizumab stiegen die Pankreasenzyme wiederholt moderat, sodass nun unter Beibehaltung der Therapie mit Pembrolizumab bei anhaltender Remission der Tumorerkrankung eine Erhaltungsdosis mit derzeit 7,5 mg oralem Glucocorticoid (Prednisolon-Äquivalent) belassen wurde.

Autoimmunvermittelte Pankreatitiden als Nebenwirkung von Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden mit einer Häufigkeit von unter 1 bis 2% beschrieben. Die meisten Patienten sind asymptomatisch und weisen erhöhte Pankreasenzym-Parameter bis zu einem CTCAE Grad 3–4 auf [2]. Zum Nachweis einer asymptomatischen Pankreatitis sind daher unter Anti-PD-1-Therapie regelmäßige laborchemische und bildgebende Kontrollen zu empfehlen. In dem hier dargestellten Fall konnte unter der Anti-PD-1-Therapie ein langzeitiges Ansprechen auf die Tumorerkrankung erreicht werden, doch erfordert insbesondere die Langzeittherapie bezüglich der Induktion möglicher Spätfolgen Wachsamkeit und die Entwicklung neuer Therapiealgorithmen.

Asymptomatische Myositis mit kardialer Beteiligung (Myokarditis) unter Nivolumab plus Ipilimumab

Wir berichten über einen 74-jährigen Patienten mit metastasiertem malignem Melanom. Als relevante Vorerkrankung sind eine Niereninsuffizienz, Hypothyreose sowie eine HIV-Infektion zu nennen (Viruslast dauerhaft nicht nachweisbar unter jahrelanger antiretroviraler Therapie). Bei lokoregionären, pulmonalen, linksorbital muskulären sowie fraglich hepatischen Filiae wurde eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab eingeleitet. Das nach einer Woche ambulant durchgeführte Labor hatte eine leichte Erhöhung der Creatinkinase (CK) auf CTCAE Grad 1 gezeigt; der Patient war beschwerdefrei. Nach drei Wochen, zur Visite vor dem zweiten Zyklus, fühlte sich der Patient gut und Muskelschmerzen sowie Luftnot wurden verneint. Im aktuellen Labor zeigte sich jedoch ein massiver CK-Anstieg von einem normwertigen Ausgangsbefund auf nun 6991 E/l (Norm: < 200 E/l). Bei asymptomatischer Myositis wurde der zweite Zyklus ausgesetzt und der Patient zur weiteren Diagnostik bei vor allem autoimmuninduzierte Myositis stationär aufgenommen. Es zeigte sich zudem ein erhöhtes Troponin-I von 547 pg/ml (Norm: < 24 pg/ml) sowie eine erhöhte CK-MB von 258 E/l (Norm: < 25 E/l), sodass von einer kardialen Beteiligung auszugehen war. Ein EKG war unauffällig. Wir leiteten eine Therapie mit Decortin[®]-H (Prednisolon 2 mg/kg KG i. v.) ein. Hierunter zeigte sich ein rascher CK-Abfall und die Glucocorticoid-Dosis wurde auf 1 mg/kg KG reduziert. Jedoch kam es hierunter zu einem erneuten Anstieg der CK-Werte, sodass wir die Glucocorticoid-Dosis wieder bis auf 2 mg/kg KG erhöhen mussten. In regelmäßigen EKG-Kontrollen zeigte sich schließlich vier Wochen nach der ersten Infusionsgabe erstmalig ein Rechtsschenkel-Block. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Glucocorticoid-Therapie erweiterten wir die Therapie mit Immunglobulinen (30 g über 3 Tage). Zudem wurde der Patient auf die kardiologische Station zur Überwachung verlegt. Unter Decortin[®]-H (200 mg Predni-

solon) sowie Immunglobulinen zeigte sich eine Stabilisierung der Blutwerte, sodass die Glucocorticoid-Dosis im weiteren Verlauf sehr langsam (über viele Monate) reduziert werden konnte. Sowohl das Troponin-I als auch die CK sind zum aktuellen Zeitpunkt, sechs Monate nach dem ersten Zyklus der Immuntherapie, noch leicht erhöht. Erfreulicherweise zeigte sich bereits nach einem Zyklus der Immuntherapie eine komplette Remission, welche zum aktuellen Zeitpunkt anhaltend ist. Dieser Fall zeigt, wie wichtig die regelmäßigen Blutentnahmen, einschließlich der Bestimmung der Creatinkinase, im Rahmen der Therapie sind, um auch asymptomatische Nebenwirkungen nicht zu übersehen. Trotz Einsatz von Glucocorticoiden wird ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet [3]. Daher sollte eine immunsuppressive Therapie bei Autoimmunnebenwirkungen zügig und in ausreichend hoher Dosierung zum Einsatz kommen. Es ist wichtig die Glucocorticoid-Therapie sehr langsam, den entsprechenden klinischen und laborchemischen Parametern angepasst, zu reduzieren (über Monate). Sollte eine Glucocorticoid-Therapie zur Behandlung der Nebenwirkung nicht ausreichen, so sind zusätzlich weitere immunsuppressive/immunmodulierende Medikamente einzusetzen.

Interessenkonflikterklärung

JB, AS: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

CL hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Roche, Amgen, Novartis, BMS, Prierre Fabre und MSD erhalten. CL hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Roche, Amgen, BMS, Novartis und MSD erhalten. CL oder ihre Einrichtung hat sonstige Unterstützung von Roche, Amgen, BMS, Novartis, MSD, Almirall Hermal, Leo, Beiersdorf, La Roche-Posay erhalten.

SG hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie Reisekostenunterstützung von BMS, MSD, Roche, Novartis und Amgen erhalten.

immune-checkpoint-inhibitors: immune-related adverse events

In oncology immune-checkpoint-inhibitors are rapidly gaining in importance. The aim is to increase anti-tumoral T-cell responses by blocking a negative regulator of T-cell activation on T-cells or their ligand (on tumor cells) and antigen-presenting cells. Stimulating the immune system can induce immune-related adverse events (irAEs) which can affect any tissue or organ system. Mostly affected are the skin (exanthema), intestine (colitis), endocrine organs (thyroiditis, hypophysitis), liver (hepatitis), muscles (myositis, myocarditis) and lung (pneumonitis). Due to the diversity of possible autoimmune induced adverse events it is important that the therapy with immune-checkpoint-inhibitors is supervised by an experienced physician. A rapid identification of side effects and immediate initiation of systemic immunosuppression can be necessary.

Key words: Immune-checkpoint-inhibitors, adverse events, immunosuppressive therapy

Literaturverzeichnis

1. Carlini MS, GV Long. Ipilimumab combined with nivolumab: a standard of care for the treatment of advanced melanoma? *Clin Cancer Res* 2016;22:3992–8.
2. Hofmann L, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190–209.
3. Horvat TZ, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at memorial sloan kettering cancer center. *J Clin Oncol* 2015;33:3193–8.
4. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
5. O'Day SJ, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:1712–7.
6. Postow MA, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–17.
7. Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.
8. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16: 375–84.



Systemische Therapie des Pleuramesothelioms

Standards und neue Entwicklungen

Thomas Duell, Gauting*

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist eine seltene Erkrankung, die vom Rippenfell ausgeht und als Signaltumor für eine Asbestexposition gilt. Die Latenz zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung beträgt über 20 Jahre. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei etwa 2/100 000 mit erheblichen regionalen Unterschieden, Männer sind 3 bis 4 mal häufiger betroffen. Histologisch am häufigsten ist der prognostisch günstigere epitheloide gefolgt vom sarkomatoiden und biphasischen Subtyp. Der Altersgipfel bei Diagnosestellung ist stetig gestiegen und liegt nun bei über 80 Jahren. Auch aufgrund des flächenhaften Wachstums ist das MPM eine schwer behandelbare Krankheit, die in der Regel nicht heilbar ist. Neben chirurgischen Maßnahmen zur Diagnosesicherung, zur Kontrolle von begleitenden Pleuraergüssen und zur Tumorreduktion spielt die systemische Therapie eine wesentliche Rolle bei der Versorgung von Patienten mit MPM. Die folgende Arbeit gibt eine Übersicht über die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten inklusive innovativer Ansätze.

Arzneimitteltherapie 2017;35:199–207.

Systemische Standardbehandlung

Die systemische Therapie ist die wesentliche Säule der Therapie des malignen Pleuramesothelioms (MPM), sowohl im multimodalen Ansatz in Verbindung mit chirurgischen Eingriffen, als auch im rein palliativen Kontext. Bei nicht resektabler Erkrankung hat sich (in den ersten größeren randomisierten Studien zu dieser Erkrankung überhaupt) die Kombination aus einem Antifolat mit Cisplatin einer Cisplatin-Monotherapie als überlegen erwiesen [1, 2]. Als therapeutischer Standard gilt seither die Kombination aus Pemetrexed und Cisplatin, die einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Cisplatin von 12,1 versus 9,3 Monaten gezeigt hatte [1]. Bezüglich des Gesamtüberlebens hat sich in einer aktuellen Meta-Analyse die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin der mit Cisplatin hinsichtlich des Überlebens als gleichwertig erwiesen (Hazard-Ratio [HR] 1,04; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,9–1,21), die gerade bei den häufig älteren Patienten und Patienten in reduziertem klinischen Zustand zu bevorzugen ist [3]; die Ansprechrate (CR + PR) war unter Cisplatin dabei allerdings höher (HR 1,23; 95%-KI 1,04–1,47). Üblicherweise werden im nicht operablen Stadium vier bis sechs Zyklen einer Platin-haltigen Therapie verabreicht, der Stellenwert einer Erhaltungstherapie ist aktuell nicht geklärt. Es laufen derzeit aber Therapieoptimierungsstudien, die klären sollen, ob vier Zyklen Pemetrexed/Platin gegenüber sechs Zyklen gleichwertig sind (ClinicalTrials.gov;

NCT02497053) und ob eine Pemetrexed-Erhaltung nach Pemetrexed/Platin in der Erstlinie gegenüber der reinen Nachbeobachtung vorteilhaft ist (NCT01085630). Nach Versagen einer Erstlinientherapie oder auch bei späterem Progress gibt es keine zugelassene Rezidivbehandlung. Nach längerer Pause kann eine Pemetrexed-basierte Reinduktionstherapie eingesetzt werden, sofern nicht ein Progress Grund für den Therapieabbruch war. In der Praxis wird neben Gemcitabin auch Vinorelbin als Rezidivtherapeutikum auf Basis einer individuellen Therapieentscheidung gegeben, auch wenn die Datenlage hierfür dürftig und der Nutzen fraglich ist [4]. Wenn möglich, wäre eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie zu bevorzugen. Jede Therapieentscheidung sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Nutzen und der Belastung getroffen werden. Je jünger und fitter ein Patient ist, desto mehr Lebenszeit wird durch ein aggressives Vorgehen möglicherweise zu gewinnen sein. Der Patient und seine Angehörigen sollten nach entsprechend umfassender Aufklärung unbedingt in den Entscheidungsfindungsprozess eingebunden werden.

*Modifizierter Nachdruck aus Journal Onkologie 2017;17:184–91.

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duell M.P.H., Pneumologische Onkologie, Asklepios Lungenfachkliniken, München-Gauting; Robert-Koch-Allee 2; 82131 Gauting; E-Mail: t.duell@asklepios.com

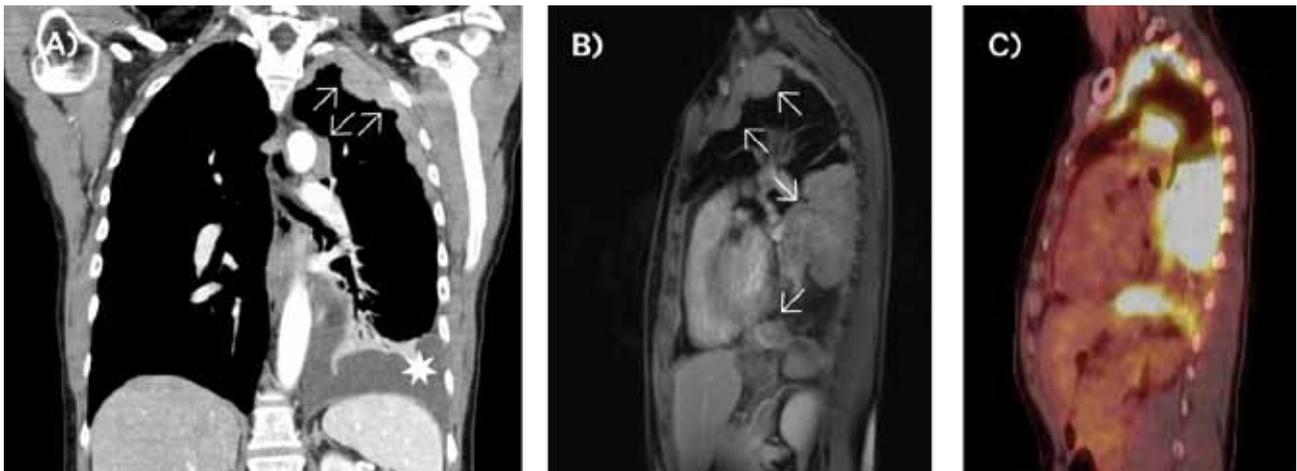


Abb. 1. Typischer Befund: (A) CT-Thorax, (B) MRT-Thorax und (C) PET-CT einer Patientin mit neu diagnostiziertem malignen MPM links; es finden sich z.T. grobknotige, stark PET-positive Auflagerungen auf der Pleura (Pfeile) sowie ein residuelles liquides basales Pleuraprodukt (Stern) in der CT nach Drainagetherapie.

Festzuhalten bleibt, dass es sich beim MPM um eine Erkrankung handelt, die in der Regel nicht heilbar ist, auch nicht durch aggressive Chirurgie und multimodale Behandlungsansätze. Zum Management von Patienten mit MPM gibt es auch aktuelle Praxis-Guidelines der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (www.esmo.org) und des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network NCCN (www.NCCN.org). **Abbildung 1** zeigt die Bilder einer Patientin mit einem Mesotheliom vom epitheloiden Typ mit den typischen pleuralen Tumorauflagerungen.

Moderne medikamentöse Ansätze

In den vergangenen Jahren hat es zahlreiche Studien mit neuen Medikamenten beim Mesotheliom gegeben, die jedoch in Europa seit geraumer Zeit zu keiner Neuzulassung geführt haben. Aktuelle Reviews beschäftigen sich mit der Entwicklung neuer Therapien beim MPM [5-7]. Grob lassen sich die Therapieansätze in auf molekulare Targets ausgerichtete, antiangiogene und immuntherapeutische Strategien unterteilen. Überdies wurden rekurrende Genveränderungen identifiziert, die in Zukunft vielleicht Angriffspunkte für molekulare Therapien bieten könnten. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über die Ansatzpunkte der systemischen Therapie, für die es bereits Daten aus klinischen Studien gibt.

Zielgerichtete Therapieansätze

Zahlreiche Targets wurden, wie bei anderen Tumorerkrankungen auch, beim malignen Mesotheliom adressiert [5, 6]. Idealerweise ist eine zielgerichtete Therapie an einen Biomarker gebunden, der eine Vorauswahl der Patienten ermöglicht, um so beim Einzelnen den größtmöglichen Nutzen bei möglichst geringer Toxizität zu erzeugen.

Maligne Tumoren werden durch ein pathologisch gesteigertes Proliferationssignal unterhalten. Die physiologische Wachstumskontrolle ist außer Funktion, wobei zahlreiche Rezeptor-Kinase-Signaltransduktionswege bei diversen Tumoren als entscheidend für den malignen Phänotyp identifiziert und dafür jeweils spezifische Inhibitoren entwickelt wurden. Einige davon wurden auch beim MPM eingesetzt. Mesotheliome, insbesondere vom epitheloiden Typ, exprimieren in 50 bis 95% der Fälle den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR auf Proteinebene, aktivierende Mutationen im EGFR-Gen sind dagegen eine Rarität [5]. Therapieversuche mit Small-Molecule-EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib) waren enttäuschend, die Ergebnisse einer Studie unter Einsatz einer Kombination von Pemetrexed/Platin mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab stehen noch aus (NCT00996567).

Auch der Platelet-derived growth factor (PDGF) spielt beim MPM eine Rolle, hohe Serumspiegel sind mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet [5]. Eine Therapie mit dem PDGF-Inhibitor Imatinib scheint aber weder in Kombination mit Chemotherapie noch als Monosubstanz wirksam zu sein [8]. Der Insulin-like-growth-factor-Rezeptor IGF1R ist beim Mesotheliom ebenfalls exprimiert, Studien mit dem monoklonalen Anti-IGF1R-Antikörper Cixutumumab laufen derzeit (NCT01160458). Die Wirksamkeit von Multikinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib ist leider sehr begrenzt [7, 9, 10].

Die transmembrane Rezeptor-Tyrosinkinase MET (mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor) mit ihrem Liganden, dem hepatozytären Wachstumsfaktor HGF, ist am Zellwachstum und -überleben sowie der Angiogenese, Zellmigration, -invasion und der Metastasierung beteiligt. MET kann so zu einem molekularen Treiber des malignen Phänotyps werden. Verschiedene Formen der MET-Alteration

Tab. 1. Ansatzpunkte bei der systemischen Therapie des malignen Pleuramesothelioms – Wirkstoffe in klinischen Studien [mod. nach 5]

Wirkprinzip	Ansatzpunkt	Wirkstofftyp	Wirkstoff	Studiendesign	Ergebnis
zielgerichtete Therapie	EGFR-Blockade	Small-molecule-TKI	Gefitinib	Single arm, Phase II, Firstline	negativ
			Erlotinib	Single arm, Phase II, Firstline	negativ
	PDGF-Blockade	Small-molecule-TKI	Cetuximab	Single arm + Chemo, Phase II	ausstehend
			Imatinib	Single-arm + Chemo, Phase I	negativ
	IGF-Blockade	IGF-MAB	Cixutumumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	ausstehend
	Multikinase-Inhibition	Multikinase-Inhibitoren	Sorafenib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
			Sunitinib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ
	MET-Inhibition	Small-molecule-TKI	Tivantinib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	fraglich
		Tivantinib	Single-arm + Chemo, Phase I-Ib	ausstehend	
mTOR-Blockade	mTOR-Inhibitor	Everolimus	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	negativ	
NF2-Mutation	FAK-Inhibitor	Defactinib	Placebo-kontrolliert, Phase II, Erhaltungstherapie nach Chemo	negativ	
antiangiogene Therapie	VEGF-Inhibition	VEGF-MAB	Bevacizumab	Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Carboplatin/Gemcitabin	negativ
				Open-label, randomisiert, Phase III, mit Pemetrexid/Cisplatin	positiv: OS-Vorteil
		Small-molecule-VEGF-R-TKI	Cediranib	Single arm+Chemo, Phase II	negativ
				Cediranib	Single-arm, vorbehandelt, Phase II
			Axitinib	randomisiert, Phase II + Chemo	negativ
			Nintedanib	Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Pemetrexid/Cisplatin	positives Signal
		Nintedanib	Placebo-kontrolliert, Phase III, mit Pemetrexid/Cisplatin	ausstehend	
Tumorgefäße	Vascular disrupting agent	NGR-hTNF	Randomisiert, Phase III, vorbehandelt	negativ	
Immuntherapie	Mesothelin	Mesothelin-MAB	Amatuximab	Single-arm + Chemo, Phase II	positives Signal
				Placebo-kontrolliert, Phase II, mit Pemetrexid/Cisplatin	abgebrochen
		Mesothelin-Immunotoxin	SS1P	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal
		Mesothelin-drug-Konjugat	Anetumab-DM4	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal
		Vakzine: Mesothelin exprimierende Listerien	CRS-207	Single-arm, Phase I, Mesothelin+	positives Signal
	CTLA-4-Blockade	CTLA-4-MAB	Tremelimumab	Placebo-kontrolliert, Phase III, vorbehandelt	negativ
	PD-(L)-1-Blockade	PD-1-MAB	Pembrolizumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II, PD-L1+	positives Signal
			Nivolumab	Single-arm, vorbehandelt, Phase II	positives Signal
Avelumab			Single-arm, vorbehandelt, Phase Ib	positives Signal	

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Fortsetzung

Wirkprinzip	Ansatzpunkt	Wirkstofftyp	Wirkstoff	Studiendesign	Ergebnis
andere Ansätze	Anti-HSP90	HSP90-Inhibitor	Ganetespi	Single-arm + Chemo, Phase I/II	ausstehend
	Chromatin	Histonacetylase-Inhibitor	Vorinostat	Placebo-kontrolliert, Phase III, vorbehandelt	negativ
	Argininstoffwechsel	Arginindeaminase	ADI-PEG20	Single-arm, vorbehandelt, Phase II, ASS1-defizient	positives Signal
			ADI-PEG20	Placebo-kontrolliert, Phase II/III, ASS1-defizient, mit Pemetrexed/Cisplatin	ausstehend

ASS: Acetylsalicylsäure; CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; FAK: fokale Adhäsionskinase; hTNF: human tumor necrosis factor alpha; IGF: Insulin-like growth factor; MAB: monoklonaler Antikörper; MET: mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor; mTOR: mechanistic target of rapamycin; NF2: Neurofibromatose Typ 2; OS: Gesamtüberleben; PEG: Polyethylenglycol; PD: Programmed death receptor; PDGF: Platelet-derived growth factor; PD-L: PD-Ligand; R: Rezeptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskuläre endothelialer Wachstumsfaktor

sind bekannt, so zum Beispiel die Proteinüberexpression, Genamplifikation und Genmutationen, auch finden sich erhöhte HGF-Serumspiegel bei Patienten mit MPM. MET ist bei der Mehrzahl der Mesotheliome exprimiert [6]. Studien mit MET-Inhibitoren, zum Beispiel dem Small-Molecule-MET-Tyrosinkinase-Inhibitor (MET-TKI) Tivantinib, laufen zurzeit (NCT02049060). Erste Daten scheinen vielversprechend, wobei die MET-Expression, den ersten Ergebnissen nach, nicht mit dem Erreichen einer Erkrankungskontrolle korrelierte [11].

Versuche, am Ende der Signaltransduktionskaskade therapeutisch anzusetzen, waren bislang erfolglos; so brachte der ungezielte Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus nach Progress unter Chemotherapie keinen Vorteil [12].

Genetische Alterationen

Es gibt einige Genveränderungen, die im Zusammenhang mit Mesotheliomen beschrieben wurden, so z.B. inaktivierende Mutationen im Bereich von Tumorsuppressorgenen wie CDKN2A oder dem NF2-Gen [5, 7]. Das NF2 (Neurofibromatose Typ 2)-Gen ist, ebenso wie der potenzielle Tumorsuppressor LATS-1, ein Vertreter des sog. Hippo-Pathways, der beim Mesotheliom gehäuft von Mutationen betroffen ist [13]. Der Hippo-Signaltransduktionsweg ist zellbiologisch essenziell für die Regulation von Zellproliferation, -differenzierung und Zelltod [14] und spielt eine wesentliche Rolle bei der Größenregulation in der Organentwicklung sowie der Geweberegeneration; eine Störung in diesen Prozessen kann zu Organfehlbildungen und Tumorentwicklung führen [14]. **Abbildung 2** zeigt schematisch die zellbiologische Bedeutung des Hippo-Pathways. Keimbahnmutationen im NF2-Gen bedingen Tumoren des ZNS [15]; das Genprodukt von NF2 ist Merlin, ein Protein, das tumorsuppressiv wirkt und Zell-zu-Zell-Kontakte inhibiert [15]. Inaktivierende NF2-Mutationen finden sich in

40 bis 50% der Mesotheliome, was einen Verlust an Merlin in den Tumorzellen bedingt [16]. Diese Alteration im Hippo-Signalweg wiederum führt zu einer Aktivierung des onkogenen Yes-assoziierten Protein-1 (YAP-1) [15]. Eine niedrige Merlin-Expression war in einer Studie mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit MPM assoziiert [15]. Ein anderer interessanter Aspekt ist, dass bei geringer oder fehlender Merlin-Expression die Mesotheliomzellen in eine größere Abhängigkeit von einem weiteren Zell-extrazelluläre-Matrix-induzierten Signalweg, nämlich FAK (fokale Adhäsionskinase), geraten [16]. FAK ist eine nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase, die indirekt über Integrin- und Wachstumsfaktor-vermittelte Signale Zellproliferation, -überleben, -migration, -invasion sowie Krebsstammzell-erneuerung steuert [16]. FAK-Alterationen finden sich bei

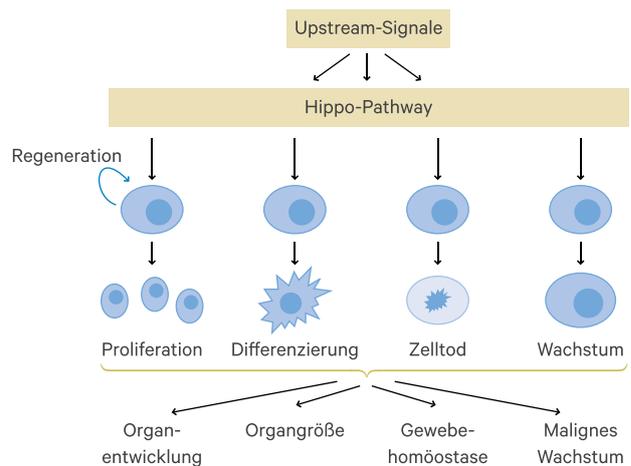


Abb. 2. Schematische Darstellung der zellbiologischen Bedeutung des Hippo-Pathways: dieser koordiniert Zellproliferation, -differenzierung und -tod und spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Größenentwicklung von Organen sowie der Geweberegeneration; eine Störung in diesen Prozessabläufen kann zu Organfehlbildungen und Tumorentwicklung führen [mod. nach 14].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

vielen Tumorentitäten und könnten so zu einem wichtigen Target für die Krebstherapie werden [16] – insbesondere auch beim MPM [5]. Basierend auf diesen präklinischen Daten hat es eine erste Studie mit dem FAK-Inhibitor Defactinib beim MPM als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie gegeben (COMMAND-Trial, NCT01870609). Trotz Stratifikation nach Merlin-Expression waren die ersten Ergebnisse in diesem Setting enttäuschend, weitere Studien wurden dennoch initiiert, auch in Kombination mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor (ClinicalTrials.gov). Eine sehr aktuelle Phase-I-Studie mit einem anderen FAK-Inhibitor mit höherer Selektivität (GSK2256098) an verschiedenen Tumortypen zeigte Wirksamkeit, vor allem bei Patienten mit Merlin-defizientem Mesotheliom [17]. Dies wird ebenfalls in Studien weiter untersucht.

Neben Mutationen im NF2-Gen gibt es als weitere Vertreter des Hippo-Pathways auch gehäuft Alterationen in einem anderen Tumorsuppressor, nämlich LATS-1 (large tumor suppressor 1), der Apoptose fördert und die Zellproliferation negativ beeinflusst. LATS-1 ist eine Serin-Threoninkinase, die in vielen menschlichen Tumoren herunterreguliert ist [13]. Für die Zukunft wird die Identifizierung von therapeutisch angehbaren Targets im Hippo-Pathway erwartet, vor allem im direkten Umfeld zum YAP-1-Onkogenprodukt [13].

Eine weitere neuere Entdeckung sind somatische Alterationen in BAP-1 (BRCA-1[breast-cancer-1]-associated protein), sowohl auf Protein- als auch auf DNA-Ebene. Bei BAP-1 handelt es sich um eine nukleäre Deubiquitinase, die Genexpression, Transkription und DNA-Reparatur reguliert [18]. BAP-1-Genalterationen finden sich in etwa zwei Dritteln der sporadisch auftretenden Mesotheliome und gehören somit zu den am häufigsten zu beobachtenden Genveränderungen bei dieser Erkrankung [18]. Familien mit einer Keimbahnmutation im BAP-1-Gen haben ein exzessiv erhöhtes Risiko, an Mesotheliomen und anderen eher seltenen Tumoren wie Uvealmelanomen zu erkranken [18-20]. Dies scheint auch für das endemische Auftreten von Mesotheliomen in Regionen der Türkei (Kappadokien) verantwortlich zu sein, die hoch mit der dort natürlich vorkommenden asbestartigen Mineralfaser Erionit belastet sind [19]. Es sterben hier bis zu 50 % der Menschen an einem Mesotheliom, die genetische Disposition wird autosomal-dominant vererbt [19]. BAP-1-Genmutationen sind meist mit einem Verlust an nukleärer Expression des BAP-1-Proteins in der Immunhistochemie vergesellschaftet [18]. BAP-1 scheint ein wesentlicher molekularer Treiber bei der Entwicklung von Mesotheliomen zu sein, der auch eine Effektmofifikation von Asbest bewirkt. Für die Zukunft wären molekulare Therapieansätze zur Wiederherstellung der Funktion des alterierten BAP-1 bei Mesotheliom-Patienten denkbar [18]. Da BAP-1 auch die Expression der

Histondeacetylase reguliert, könnten darüber vielleicht Patienten identifiziert werden, die von einer Therapie mit einem Histondeacetylase-Inhibitor profitieren könnten [20].

Antiangiogene Therapiestrategien

Die Ausbildung tumoreigener Blutgefäße spielt eine essenzielle Rolle beim Wachstum von Tumoren und Metastasen, die Angiogenese ist ein komplexer Prozess aus pro- und antiangiogenen Faktoren [21]. Neben VEGF und seinen Rezeptoren (R) sind hierbei auch andere Liganden/Rezeptoren, wie PDGF/-R und FGF/-R (fibroblastärer Wachstumsfaktor), beteiligt [21]. Letztlich setzen Tumor- oder beteiligte Stromazellen spezifische Liganden frei, die auf Endothelzellen an entsprechende Rezeptoren binden und so abnorme Tumorgefäße entstehen lassen.

Entsprechend gibt es verschiedene Strategien, mit denen man in die Tumorangiogenese therapeutisch eingreifen kann und die auch beim Mesotheliom teilweise schon zum Einsatz gekommen sind. Sowohl VEGF als auch VEGF-R sind beim Mesotheliom hoch exprimiert und bieten so die Rationale für eine antiangiogene Therapie [22]. Derzeit sind drei Ansätze im klinischen Alltag verfügbar: monoklonale Antikörper (MAB) gegen VEGF, Kinase-Inhibitoren gegen VEGF-R und andere Targets sowie sogenannte vascular disrupting agents (VDA), die die Integrität von aberranten Tumorgefäßen zerstören sollen.

Bevacizumab ist ein MAB gegen VEGF, der in verschiedenen Indikationen zugelassen ist. In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie beim Mesotheliom (n = 115), in welcher der Effekt von Gemcitabin/Cisplatin mit und ohne Bevacizumab geprüft wurde, konnte kein Vorteil im progressionsfreien (PFS) oder Gesamtüberleben (OS) für den Verum-Arm gezeigt werden [23]. In einer neueren Phase-III-Studie an 448 Patienten, die 1:1 randomisiert Pemetrexed/Cisplatin in Kombination mit Bevacizumab bzw. Placebo erhielten, war dagegen ein Überlebensvorteil nachweisbar (18,8 vs. 16,1 Monate; HR 0,77; 95%-KI 0,62–0,95; p = 0,0167), allerdings auf Kosten einer höheren Toxizität [22]. Vor allem Patienten mit sarkomatoidem oder gemischtem Typ scheinen hier von der zusätzlichen Antiangiogenese zu profitieren [22], wobei die Kombination in der Indikation derzeit in Europa nicht zugelassen ist.

Studien mit VEGF-R-small-molecule-TKI, vor allem mit einigen Multikinase-Inhibitoren (s.o.), waren großenteils negativ, ebenso mit Axitinib [5] und Cediranib (NCT00243074); aktuelle Studien suggerieren dagegen einen möglichen Nutzen von Pazopanib (NCT00459862). Neuere Daten weisen überdies auf einen möglichen Effekt von Nintedanib hin. Bei Nintedanib (Vargatef®) handelt es sich um einen sogenannten Multiangiokinase-Inhibitor,

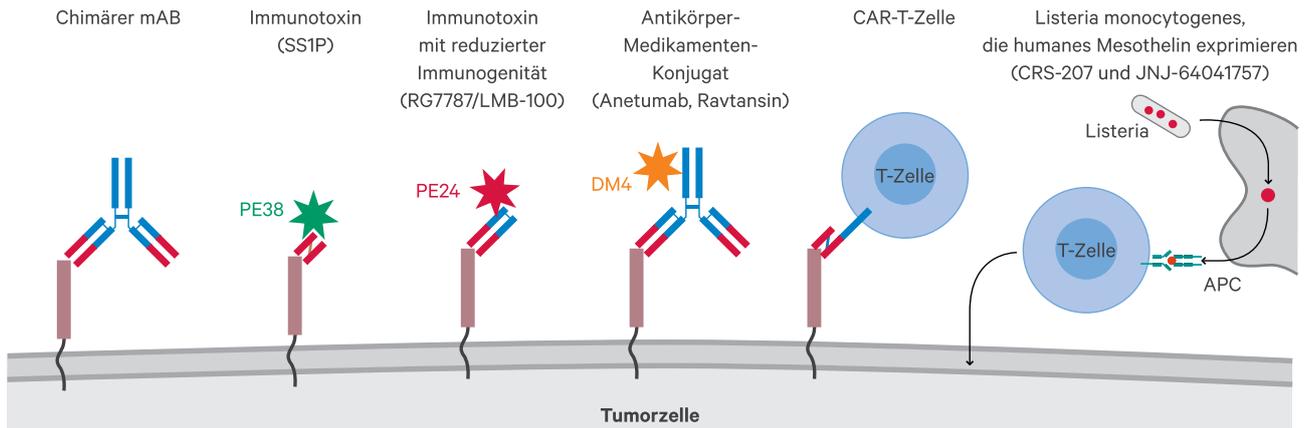


Abb. 3. Übersicht über die Ansatzpunkte, Mesothelin-exprimierende Tumoren immunologisch anzugreifen [mod. nach 27].

APC: Antigen-präsentierende Zelle; CAR-T-Zelle: chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zelle [gentechnisch modifiziert]; DM4: Anetumab Ravnansin (Antikörper-Medikamenten-Konjugat); mAB: monoklonaler Antikörper; PE: Pseudomonas-Exotoxin;

der für die Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem Lungenadenokarzinom in Kombination mit Docetaxel zugelassen ist [24]. In einer aktuellen exploratorischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit 87 Mesotheliom-Patienten [25] zeigte sich im Vergleich von Pemetrexed/Cisplatin in Kombination mit Nintedanib vs. Pemetrexed/Cisplatin und Placebo ein Vorteil im PFS (9,4 vs. 5,7 Monate; HR 0,56; 95%-KI 0,34–0,91; $p=0,017$) sowie eine höhere Ansprechrate (59 vs. 44 %; HR = 1,83); in der Gruppe mit rein epitheloider Histologie ergab sich bei der geringen Patientenzahl ein Trend für ein verlängertes Überleben (18,3 vs. 15,2 Monate; HR 0,68; 95%-KI 0,36–1,3). Eine entsprechende Phase-III-Studie wurde initiiert (NCT01907100).

Eine große randomisierte Phase-III-Studie mit dem VDA NGR015 (vasoaffines Peptid gebunden an TNF α : „vascular-targeted tumor necrosis factor alpha“) an 400 vorbehandelten Patienten erbrachte im Vergleich zu Placebo leider keinen Vorteil im Überleben als primärem Endpunkt [26].

Immuntherapie

In der Onkologie unterscheidet man die aktive von der passiven Immuntherapie. Die passive Immuntherapie geht den Tumor direkt an und wird hauptsächlich durch den Einsatz von gegen Tumorepitope gerichteten MABs repräsentiert. Die aktive Immuntherapie zielt dagegen auf das Immunsystem ab und soll hier zu einer Aktivierung gegen den Tumor führen. Letzteres kann durch Vakzinierung oder aber durch moderne Immun-Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden. Alle genannten Strategien werden auch beim Mesotheliom verfolgt.

Als Target für eine Immuntherapie bietet sich das Mesothelin an. Es handelt sich hierbei um ein membranständiges Glycoprotein, das physiologisch nur auf Mesothelzellen exprimiert wird und einen Differenzierungsfaktor für diese

Zellpopulation darstellt, dessen Funktion jedoch unklar ist [27]. Mesothelin wird aber auch auf einer ganzen Reihe von Tumoren exprimiert, neben epitheloiden Mesotheliomen auch auf Ovarial-, Pankreas-, cholangiozellulären, triple-negativen Mamma- sowie Lungenadenokarzinomen [27]. Beim Ovarialkarzinom findet sich häufig eine Koexpression mit CA125 (MUC16), wobei Mesothelin an CA125 bindet. Diese Interaktion induziert eine Zell-zu-Zell-Adhäsion und unterstützt offensichtlich so die Tumorzellaussaat auf serösen Häuten [27]. Über die Hochregulation von Matrixmetalloproteinasen werden Invasion und Metastasierung weiter gefördert [27].

Mesothelin stellt so ein ideales Target für eine Immuntherapie dar, da es auf den entsprechenden Tumoren hoch exprimiert wird und durch die exklusive Expression auf serösen Häuten sonst keine vitalen Strukturen betroffen sind. Gravierende Toxizitäten waren so unter keiner der folgenden Therapien zu beobachten [27]. Es gibt verschiedene Strategien, Tumor-assoziiertes Mesothelin immuntherapeutisch zu adressieren: passiv mit MAB, Immuntoxinen und Antikörper-Medikamentenkonjugaten (ADC) und aktiv mithilfe von Vakzinierung. Außerdem gibt es Ansätze mit gentechnisch veränderten T-Zellen (CAR-T, chimeric antigen receptor T-cells) Mesothelin-exprimierende Tumorzellen anzugreifen. **Abbildung 3** zeigt schematisch die verschiedenen Angriffspunkte bei Mesothelin-exprimierenden Tumoren.

Mesothelin-spezifische monoklonale Antikörper

Amatuximab (MORAb-009) ist ein chimärer, hoch spezifischer Antikörper (AK) gegen Mesothelin, der Zelladhäsion verhindert und AK-abhängige Zytotoxizität (ADCC) vermittelt [27]. In einer Phase-II-Studie mit 83 Therapie-naiven Patienten, in der der AK in Kombination mit Pemetrexed/Cisplatin untersucht wurde, fand sich eine vielver-

sprechende Erkrankungskontrollrate von 90% bei einem medianen Überleben von 14,8 Monaten [28]. Die entsprechende randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurde im Januar 2017 aus firmenstrategischen Gründen abgebrochen (Mitteilung der Firma Eisai vom 11.01.2017).

Mesothelin-spezifisches Immuntoxin

Bei SS1P handelt es sich um ein rekombinantes Protein, das ein Mesothelin-spezifisches Fv-Fragment an eine Pseudomonas-Exotoxin-A-Ladung koppelt. Wenn SS1P an Mesothelin bindet, gelangt es durch Endozytose in die Zelle und setzt das Zytotoxin frei [27]. Es gibt jetzt mehrere Weiterentwicklungen dieser Art von Substanz, die sich durch eine geringere Immunogenität auszeichnen, die unter SS1P zur raschen Entwicklung neutralisierender Antikörper geführt hatte. Die Ergebnisse bei zumeist stark vorbehandelten Patienten sind recht positiv: von zehn Chemo-refraktären Patienten zeigten drei ein signifikantes Ansprechen, zwei weitere sprachen danach wieder auf Chemotherapie an [29]. Es laufen aktuell mehrere Studien (ClinicalTrials.gov). Eine Kombination mit Taxanen scheint wirkungsverstärkend zu sein [30].

Mesothelin-Antikörper-Medikamentenkongjugate (ADC)

Anetumab Ravtansin (BAY 94-9343) ist ein Anti-Mesothelin-AK, an den der Tubulin-Inhibitor DM4 gebunden ist. [27]. Erste Daten an Mesothelin-exprimierenden MPM sind vielversprechend mit Erkrankungskontrollraten bei vorbehandelten Patienten bis 90% mit zum Teil lang anhaltendem Effekt [31]. Es gibt weitere Studien, auch bei anderen Mesothelin-positiven Tumoren und mit anderen Vertretern dieser Substanzklasse (ClinicalTrials.gov).

Vakzinierung

Ein weiterer Ansatz, Mesothelin-exprimierende Tumoren immunologisch zu attackieren, ist die Vakzinierung. CRS-207 ist ein selektiv attenuierter Listerienstamm, der gentechnisch modifiziert Mesothelin exprimiert und zu einer starken adaptiven Immunstimulation mit messbarem Anstieg spezifischer T-Zellen führt [27, 32]. In Kombination mit Chemotherapie gegeben, scheint es zu einem verbesserten Tumoransprechen und längeren Überlebenszeiten zu kommen [32]. Ein spezifischer immunhistochemischer bzw. Differenzierungsmarker auf Mesotheliomen, WT-1 (Wilms-Tumor-1), wurde ebenfalls als Kandidat für eine Vakzinierung identifiziert; es läuft hierzu eine adjuvante Studie (NCT01890980).

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Wie bei vielen anderen Tumoren werden Checkpoint-Inhibitoren auch beim MPM geprüft. Eine hohe PD-L1-Expression findet sich vor allem auf Mesotheliomen vom



Dr. med. Thomas Duell, M. P. H. studierte Humanmedizin an der LMU München und erwarb die Facharztanerkennung zum Internisten sowie die Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie an der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern

der LMU; 2006 erfolgreicher Abschluss des Postgraduierten-Studienganges Public Health an der LMU, seit 2001 tätig als Oberarzt im Bereich thorakale Onkologie in der Klinik für Pneumologie an den Asklepios Lungenfachkliniken München-Gauting; habilitierte 2016 über das Thema Nutzen sequenzieller Therapieverfahren beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.

nicht-epitheloiden (sarkomatoiden) Typ und ist mit einer vermehrten Infiltration durch Immunzellen sowie einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [33]. Es gibt derzeit Daten zum Effekt des CTLA-4 MAB Tremelimumab, zu den PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sowie dem PD-L1-Inhibitor Avelumab.

Tremelimumab wurde bei 571 vorbehandelten Patienten 2:1 randomisiert versus Placebo geprüft. Leider konnte dabei kein Überlebensvorteil dargestellt werden [34]. In einer Studie mit Pembrolizumab waren in der Screeningpopulation von zumeist vorbehandelten Patienten 45% PD-L1-positiv, von denen 25 eingeschlossen werden konnten. In einer aktuellen Analyse wird hier von einer Erkrankungskontrolle bei 18 (70%) und einem Ansprechen bei fünf (20%) Patienten berichtet; die mediane Dauer des Ansprechens beträgt vielversprechende zwölf Monate [35]. Eine weitere Studie mit 35 vorbehandelten, PD-L1-positiven Patienten zeigte eine Erkrankungskontrolle bei 27 Patienten (80%) bei einem medianen PFS von 6,2 Monaten [36]. Auch Nivolumab [37] und Avelumab [38] zeigen eine Wirksamkeit. Eine ganze Reihe von Studien, teils in Kombination mit anderen Wirkstoffen [39], laufen derzeit an (ClinicalTrials.gov).

Weitere Ansätze

Das HSP90 (heat shock protein 90) ist ein Hilfsprotein, das für die korrekte Faltung komplexer Proteine erforderlich ist, diese Proteine stabilisiert und gegen Degradation, zum Beispiel durch Hitze einwirkung, schützt. Es stabilisiert aber auch Proteine, die das Tumorwachstum

unterstützen [40]. Zur Wirksamkeit des HSP90-Inhibitors Ganetespib beim Mesotheliom laufen derzeit Studien (NCT01590160).

Epigenetische Phänomene können zum malignen Phänotyp beitragen und zum Beispiel mit Histondeacetylase-Inhibitoren beeinflusst werden. Studien mit Vorinostat verliefen beim Mesotheliom allerdings negativ, ebenso wie mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib [5, 7]. L-Arginin-Deprivation ist ein Therapieprinzip, das bei der akuten lymphoblastischen Leukämie in Form der L-Asparaginase Einsatz findet. Arginin ist eine Aminosäure, die von normalen Zellen mit Hilfe der Argininsuccinat-Synthetase (ASS1) produziert werden kann. Etwa zwei Drittel der MPM weisen eine tumorspezifisch verminderte Expression von ASS1 auf, womit sie offensichtlich die Fähigkeit der Arginin-Produktion verlieren [5]. Eine künstliche zusätzliche Deprivation bei ASS1-defizienten Mesotheliomen durch Gabe einer Arginin-Deaminase führte bei vorbehandelten Patienten gegenüber Placebo zu einer Verdopplung des PFS [5]; entsprechende Studien in Kombination mit Chemotherapie laufen (NCT02709512).

Fazit

Das Mesotheliom ist eine seltene Erkrankung, dessen Inzidenz in Deutschland angesichts der aktuellen Zahlen (www.krebsdaten.de, www.gbe.de) zurückgehen dürfte, während dies im restlichen Europa wegen des späteren Asbestverbots mit zehn Jahren Verzögerung zu erwarten ist. In vielen Ländern der Welt gibt es dagegen bis heute kein Asbestverbot, so dass das MPM global ein großes Problem bleiben wird. Aufgrund der diffusen Ausbreitung sind lokale Therapiemaßnahmen in den allermeisten Fällen nur von rein palliativem Charakter, die medikamentöse Behandlung ist der entscheidende Pfeiler der spezifischen Therapie. Entsprechend wichtig sind therapeutische Innovationen bei dieser Krankheit. Zu hoffen ist, dass sich die Pharmaindustrie wegen der schrumpfenden Gewinnaussichten durch den zu erwartenden Rückgang der Erkrankungszahlen in den reichen Ländern nicht aus der Entwicklung neuer Medikamente zurückzieht. Insbesondere die Immuntherapie und Therapien, die auf die funktionellen Konsequenzen von Alterationen im NF2/Hippo-Signalweg abzielen, scheinen hier vielversprechend.

Interessenkonflikterklärung

TD hat Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit erhalten von Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche sowie Honorare für Vorträge von BMS, Novartis und Pfizer.

Systemic therapy of pleural mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare disease deriving from the pleural serous membrane that is, due to its diffuse laminar spread, very hard to treat. Its incidence varies regionally between 16 to 39 per million, males are 3-4 times more

likely to be affected. It is highly associated with (occupational) asbestos exposure, the latency period between exposure and diagnosis is more than 20 years. The disease is usually incurable, median survival ranges from 10 to 17 months. By histology the most frequent epitheloid subtype is differentiated from the sarcomatoid and biphasic type. Besides surgical measures for assuring diagnosis, controlling concomitant pleural effusions, and for tumor debulking, systemic therapy is the keystone of patient management. The review reflects the current options for systemic treatment including experimental strategies.

Key words: malignant pleural mesothelioma, systemic treatment, immunotherapy, antiangiogenic therapy, targeted therapy

Literatur

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
2. Meerbeek van JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23: 6881-89.
3. Srour SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 8554.
4. Zauderer M, Kass S, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:271-74.
5. Hiddinga B, Rolfo C, Meerbeek J. Mesothelioma treatment: Are we on target? A review. *J Advanced Res* 2015;6:319-30.
6. Bonelli M, Fumarola C, Monica S, et al. New therapeutic strategies for malignant pleural mesothelioma. *Biochem Pharmacol* 2017;123:8-18.
7. Stahel R, Weder W, Felley-Bosco E, et al. Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015;26:1649-60.
8. Anonymous. A phase II study of the association of Gleevec (imatinib mesylate, formerly known as STI 571) plus Gemzar (gemcitabine) in patients with unresectable, refractory, malignant mesothelioma expressing either PDGFR-Beta or CKIt. [cited 16.08.14] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551252>
9. Papa S, Popat S, Shah R, et al. Phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2013;8:783-7.
10. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:1449-56.
11. Maron S, Karrison T, Kanteti R, et al. ARQ 197 in patients with previously-treated malignant mesothelioma (MM): a phase II trial from the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.) Abstract 7511.
12. Ou S, Moon J, Garland L, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 2015;10(2):387-391.
13. Miyanaga A, Masuda M, Tsuta K, et al. Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma revealed by RNA and targeted exon sequencing. *J Thorac Oncol* 2015;10:844-51.
14. Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations. *Genes & Development* 2013;27:355-71.
15. Meerang M, Karima Berard K, Friess M, et al. Low merlin expression and high survivin labeling index are indicators for poor prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Molecular Oncol* 2016;10:1255-65.
16. Shapiro I, Kolev V, Vidal C, et al. Merlin deficiency predicts for FAK inhibitor sensitivity: A synthetic lethal relationship. *Sci Transl Med* 2014;6(237):237ra68.
17. Soria C, Gan H, Blagden S, et al. A phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of GSK2256098, a focal adhesion kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Annals Oncol* 2016;27:2268-74.
18. Nasu M, Emi M, Pastorino S, et al. High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2015;10:565-76.
19. Carbone M. New findings in malignant pleural mesothelioma. *ISALC Lung Cancer News* V1/V4/November 2016. www.iaslc.org.
20. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIBAITs. *J Transl Med* 2012;10:179.
21. Cook K, Figg W. Angiogenesis inhibitors – Current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin* 2010;60:222-43.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed

- Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–14.
23. Kindler H, Karrison T, Gandara D, et al. Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Trial of Gemcitabine/Cisplatin Plus Bevacizumab or Placebo in Patients With Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509–15.
 24. Reck M, Kaiser R, Douillard JY, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143–55.
 25. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with MPM: Phase II findings from the placebo-controlled LUME-Meso trial. *WCLC 2016, OA22.02*.
 26. Gaafar RM, Favaretto AG, Gregorc V, et al. Phase III trial (NGR015) with NGR-hTNF plus best investigator choice (BIC) versus placebo plus BIC in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): Abstr. 7501.
 27. Hassan R, Thomas A, Alewine C, et al. Mesothelin immunotherapy for cancer: Ready for prime time? *J Clin Oncol* 2016;34:4171–79.
 28. Hassan R, Kindler H, Jahan T, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric anti-mesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5927–36.
 29. Hassan R, Miller A, Sharon E, et al. Major cancer regressions in mesothelioma after treatment with an anti-mesothelin immunotoxin and immune suppression. *Sci Transl Med* 2013;5:208ra147.
 30. Kolyvas E, Rudloff M, Poruchynsky M, et al. Mesothelin-targeted immunotoxin RG7787 has synergistic antitumor activity when combined with taxanes. *Oncotarget* 2017;8:9189–99.
 31. Blumenschein GR, Hassan R, Moore KN, et al. Phase I Study of Anti-Mesothelin Antibody Drug Conjugate Anetumab Ravtansine. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 2509.
 32. Hassan R, Alley E, Kindler H, et al. CRS-207 immunotherapy expressing mesothelin, combined with chemotherapy as treatment for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 8558.
 33. Thapa B, Walkiewicz M, Murone C, et al. Correlation of PD-L1 expression with immune cell infiltrates, genome-wide copy number aberrations and survival in mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 8518.
 34. Kindler HL, Scherpereel A, Calabro L, et al. Tremelimumab as second- or third-line treatment of unresectable malignant mesothelioma (MM): Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 8502.
 35. Alley E, Lopez J, Santoro A, et al. Long-term overall survival for patients with malignant pleural mesothelioma on pembrolizumab enrolled in KEYNOTE-028. *J Thorac Oncol* 2016;11(Suppl): Abstr. OA13.03.
 36. Kindler H, Karrison T, Carol Tan Y-H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients with Malignant Mesothelioma (MM): Interim Analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11(Suppl): Abstr. OA13.02.
 37. Quispel-Janssen J, Zago G, Schouten R, et al. A Phase II Study of Nivolumab in Malignant Pleural Mesothelioma (NivoMes): with Translational Research (TR) Biopies. *J Thorac Oncol* 2016;11(Suppl): Abstr. OA13.01.
 38. Hassan R, Thomas A, Patel MR, et al. Avelumab (MSB0010718C) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase Ib trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): Abstr. 8503.
 39. Facchinetti F, Marabelle A, Rossi G, et al. Moving immune checkpoint blockade in thoracic tumors beyond NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11:1819–183.
 40. Isaacs JS, Xu W, Neckers L. Heat shock protein 90 as a molecular target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2003;3:213–7.

Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

Prof. Dr. Carsten Culmsee, Marburg

In der nunmehr 6. Auflage ist im Springer-Verlag das Lehrbuch „Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie“ in überarbeiteter und erweiterter Form erschienen. Zu den bisherigen Herausgebern Franz-Josef Kretz und Jürgen Schäffer ist jetzt mit Tom Terboven ein weiterer erfahrener Facharzt für Anästhesiologie als Autor hinzugekommen. Das bewährte Kurzlehrbuch soll den Studierenden in straffer Form einen prägnanten und zugleich umfassenden Einblick in das aktuelle Basiswissen des ausgesprochen komplexen und breiten Fachgebiets der Anästhesie geben. Diesem Anspruch wird das Lehrbuch in den 45 Kapiteln auf mehr als 500 Seiten gerecht. Die Hauptkapitel zu den Grundlagen und der Praxis der Anästhesie, der operativen Intensivmedizin, der Notfallmedizin und der Schmerztherapie sind sinnvoll in weitere Unterkapitel gegliedert, die so die Hauptsäulen und alle Aspekte des Fachgebiets umfassen.

Die einzelnen Kapitel sind einheitlich gegliedert und beginnen zur schnellen Orientierung mit einer kurzen einleitenden Zusammenfassung. Grundlegende Informationen sind in den Kapiteln für den Überblick abgesetzt oder in Tabellen übersichtlich zusammengefasst. Komplexe grundlegende Sachverhalte und klinische Applikationen werden in über 200 überwiegend mehrfarbigen schematischen Abbildungen und Fotografien anschaulich dargestellt. Dies sollte für die Studierenden das Verstehen und

Erlernen der anatomischen Grundlagen, der mechanistischen Zusammenhänge und den Zugang zu den praktischen klinischen Maßnahmen an den Patienten wesentlich erleichtern. Der Praxisbezug wird in den Kapiteln durch ebenfalls abgesetzte Kurzübersichten zum praktischen Vorgehen weiter erhöht. Für diese nützlichen Tipps für die tägliche Praxis ist ein eigenes Inhaltsverzeichnis angelegt, sodass diese Hilfen zum praktischen Vorgehen schnell gefunden werden können. Besonders hilfreich sind auch die hervorgehobenen Merksätze, die in roter Schrift die wichtigsten Empfehlungen und Informationen auf den Punkt zusammenfassen oder in Magenta (und gekennzeichnet durch ein Ausrufezeichen) sehr eindringlich mögliche schwerwiegende Fehler und Probleme hervorheben. Besonders gelungen ist auch das letzte Kapitel, in dem anhand von klinischen Fällen noch einmal die praktische Anwendung des Lehrstoffs im Sinne des Problem-orientierten Lernens verdeutlicht wird. Durch die Gliederung der Kapitel mit den jeweils farbig abgesetzten Hilfen und die vielen Abbildungen wirkt das Lehrbuch zunächst etwas überladen. Wenn man sich allerdings in die Struktur eingefunden hat, gelingt die schnelle Orientierung in die einzelnen Kapitel sehr gut. Gerade die Merksätze und Praxis-Tipps geben einen sehr hilfreichen klinischen Bezug und erleichtern so das Lernen für die Studierenden. Das Kurzlehr-



Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

Von Franz-Josef Kretz, Jürgen Schäffer und Tom Terboven (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin, 2016. 6. Auflage. 515 Seiten, 210 Farbtabellen.
E-Book 23,99 Euro. ISBN 978-3-662-44771-0.
Kartonierte 39,99 Euro. ISBN 978-3-662-44770-3.

buch erfüllt seinen Anspruch und bietet eine straffe, übersichtliche und didaktisch sehr gelungene Übersicht über die Grundlagen und alle klinischen Aspekte dieses ebenso komplexen wie anspruchsvollen Fachgebiets, in dem es, wie in kaum einem anderen Bereich der Medizin, in den Extrembereichen der Notfall- und Intensivmedizin, in der Anästhesie oder der Schmerzversorgung im Palliativbereich um die richtige Entscheidung und nicht selten um Leben und Tod der Patienten geht.



Systemische Therapie des Pleuramesothelioms

Fragen zum Thema

1. Malignes Pleuramesotheliom (MPM). Was ist falsch?

- A. Das MPM hat eine regional stark unterschiedliche Inzidenz
- B. Meist liegt ursächlich eine Asbestexposition vor
- C. Prognostisch ungünstig ist der epitheloide Subtyp
- D. Die Erkrankung ist in der Regel nicht heilbar

2. Standardtherapie des MPM. Welche Aussage ist falsch?

- A. Bei Nichtresektabilität zeigt sich Pemetrexed/Cisplatin einer Cisplatin-Monotherapie nicht überlegen
- B. Es gibt derzeit keine zugelassenen Rezidivtherapien
- C. Bei Rezidiv sollte die weitere Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden
- D. Nach Aufklärung des Patienten sollte die Therapiefindung nach „Shared Decision Making“ erfolgen

3. Welche Aussage zum MPM ist falsch?

- A. Chirurgische Maßnahmen können zur Diagnostik und Kontrolle von Pleuraergüssen zum Einsatz kommen
- B. Bei Nichtoperabilität kommen meist vier bis sechs Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie zum Einsatz
- C. Gemcitabin wird nicht zur Rezidivtherapie eingesetzt
- D. Vinorelbin kann bei Progress im Rahmen einer individuellen Therapieentscheidung eingesetzt werden

4. Zielgerichtete Therapien des MPM. Was ist korrekt?

- A. Hohe Spiegel des Platelet-derived growth factor sind mit einer besseren Prognose verbunden
- B. Gefitinib zeigte bislang keine Vorteile
- C. Erste Studien mit Substanzen gegen den epithelialen Wachstumsfaktor sind sehr vielversprechend
- D. IGFR wird nur bei 1 % der MPM-Patienten exprimiert

5. Studien zur systemischen Therapie. Was stimmt?

- A. Verschiedene MET-Inhibitoren werden bereits in Phase-III-Studien getestet
- B. Die PD-1-Blockade zeigte in frühen klinischen Studien positive Ergebnisse
- C. Zur CTLA-4-Blockade zeigte Tremelimumab vielversprechende Ergebnisse
- D. Everolimus zeigt in der Zweitlinientherapie bessere Ergebnisse als Nivolumab und Avelumab

6. Antiangiogene Strategien bei MPM. Was ist falsch?

- A. VEGF und VEGF-R sind beim MPM hoch exprimiert

- B. Studien mit Bevacizumab zeigten uneinheitliche Ergebnisse
- C. Nintedanib könnte einen Vorteil bieten
- D. Bevacizumab + Pemetrexed/Cisplatin ist seit Herbst 2016 auch für das MPM zugelassen

7. Immuntherapien bei MPM. Welche Aussage stimmt?

- A. Bislang wird nur der Ansatz der aktiven, nicht der passiven Immuntherapie verfolgt
- B. Mesothelin wird nur in MPM-Zellen exprimiert
- C. Mesothelin scheint ein gutes Target für eine Immuntherapie des MPM zu sein
- D. Amatuximab wurde im Januar 2017 in Europa zugelassen

8. Studien bei MPM. Welche Aussage ist falsch?

- A. Eine Arginin-Deaminase-Gabe zeigte keinen Erfolg
- B. Es laufen derzeit Studien mit Inhibitoren des Hitzeschockproteins HSP90
- C. Studien mit Vorinostat verliefen bislang enttäuschend
- D. Mit Bortezomib konnten bislang keine positiven Ergebnisse erzielt werden

9. Welche Substanzen greifen an unterschiedlichen Ansatzpunkten an?

- A. Nintedanib und Bevacizumab
- B. Amatuximab und Cetuximab
- C. Pembrolizumab und Nivolumab
- D. Gefitinib und Erlotinib

10. Welche Aussage zum MPM ist korrekt?

- A. Das MPM entwickelt sich langsam, die Latenzzeit liegt in der Regel bei über 20 Jahren
- B. Weltweit sind die Erkrankungszahlen rückläufig
- C. Frauen sind dreimal so häufig betroffen wie Männer
- D. Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt in Deutschland bei 65 Jahren

(Auflösung in Heft 9/2017)

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

Auflösung aus Heft 4/2017:

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



Punkte sammeln mit der AMT

Systemische Therapie des Pleuramesothelioms

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 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung 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 Abonentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

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

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

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Obeticholsäure

Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist zur Therapie der primär biliären Cholangitis

Matthias Desch, Kogl bei Wien

Das Gallensäure-Derivat Obeticholsäure (Ocaliva®) wurde am 12. Dezember 2016 von der Europäischen Kommission mit den Status „Orphan Drug“ zur Therapie der primär biliären Cholangitis zugelassen. Damit steht neben Ursodesoxycholsäure, auf die viele Patienten unzureichend ansprechen, eine weitere Substanz in der Zweitlinientherapie für diese bei manchen Patienten schwer zu behandelnde chronische Erkrankung zur Verfügung.

Arzneimitteltherapie 2017;35:211–5.

Indikationsgebiet

Obeticholsäure (Ocaliva®) wird eingesetzt zur Therapie der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Erwachsenen, wenn gegenüber UDCA eine Unverträglichkeit besteht [4].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Bei der PBC, früher auch als primär biliäre Zirrhose bezeichnet, handelt es sich um eine chronisch progrediente Entzündung der intrahepatischen Gallengänge. Die Ursachen der Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt, es handelt sich jedoch um eine Autoimmunerkrankung mit genetischer Prädisposition. Weitere Risikofaktoren sind ein Alter in der fünften bis siebten Lebensdekade und weibliches Geschlecht. Etwa 90 % der Erkrankten sind Frauen. Die Prävalenz liegt bei 20 bis 40 pro 100 000 Menschen. Prognostisch ungünstig ist ein Auftreten der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr oder männliches Geschlecht. Etwa die Hälfte der Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch. Die Diagnose erfolgt meist zufällig während Routineuntersuchungen und äußert sich durch laborchemische Parameter wie erhöhte alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und antimitochondriale Antikörper (AMA, Subtyp AMA-M2). Das Bilirubin steigt erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Die Höhe der AP- und Bilirubinkonzentrationen korreliert mit der Krankheitsprogression: Niedrigere Spiegel sind ein Prädiktor für reduzierte Mortalität und Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Nach zunehmender Zerstörung der Gallengänge ist letztendlich die ganze Leber betroffen, was zu einer obligaten Lebertransplantation

führt. Patienten im fortgeschrittenen Stadium leiden unter Fatigue, Juckreiz, Cholestase, bei portaler Hypertension auch unter ösophagealen Varizen, bei vorliegender Zirrhose mitunter auch unter Aszites und hepatischer Enzephalopathie. Ein auftretender Ikterus kann aufgrund einer Malabsorption zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen und damit verbunden zu Steatorrhö und Gewichtsverlust führen. Die Prävalenz von Fatigue liegt bei etwa 80 %. Der Juckreiz schränkt meist die Lebensqualität ein und reduziert sich oft mit Fortschreiten der PBC. Das Mittel der Wahl zur Therapie der PBC ist UDCA in einer Dosierung von 13–15 mg pro kg Körpergewicht. Bei Verwendung von UDCA kommt es mit der Zeit zu einem Austausch von lipophilen, zytotoxischen Gallensäuren durch die hydrophile, zytoprotektive, normalerweise nur zu etwa 5 % im Gallensaft vorkommende UDCA. Dadurch verbessert sich in der Regel die Cholestase [5]. Bis zu 40 % der PBC-Patienten sprechen auf UDCA nicht oder ungenügend an, und es kommt trotz Therapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung [1, 3, 6, 8–10].

Die neu zugelassene Obeticholsäure (OCA) ist ein Agonist am Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) und ein semisynthetisches Derivat der endogenen Chenodesoxycholsäure (CDCA). Durch Ethylierung von CDCA an der 6 α -Position erhält man OCA, auch 6 α -Ethylchenodesoxycholsäure (6-ECDC) genannt. Der durch die chemische Modifikation erreichte EC₅₀ von 99 nM entspricht einer etwa 100-fachen Affinitätssteigerung zum FXR im Vergleich zu CDCA [12]. Der FXR ist ein nukleärer Rezeptor, der überwiegend in Leber und Darm, aber auch in Pankreas, Niere, Adipozyten, glatter Gefäßmuskulatur und Makrophagen exprimiert

Dr. rer. nat. Matthias Desch, Am Frauenberg 10, A-3443 Kogl b. Wien, Email: matthiasdesch@freenet.de

wird [2]. FXR ist an der Regulation der De-novo-Synthese von Gallensäuren aus Cholesterol beteiligt, die bei Aktivierung reduziert wird. Dies führt insgesamt zu einer Reduktion des zirkulierenden Gallensäure-Pools und somit zu einer geringeren Exposition der Leber gegenüber Gallensäuren. Weiterhin sind mit einer FXR-Aktivierung der Abfluss von Gallensäuren sowie antifibrotische und antiinflammatorische Effekte assoziiert [4, 7]. Nach Stimulation des FXR in Hepatozyten kommt es zu einer Heterodimerisierung des FXR mit dem nukleären Retinoid-Rezeptor und der Bindung des Heterodimers an Gallensäure-Response-Elemente, wodurch vermehrt SHP (short heterodimeric partner) gebildet wird. Dieser wiederum reduziert die Expression von Cholesterol-7 α -Hydroxylase (CYP7A1), dem „Schrittmacher“-Enzym der Gallensäure-Synthese [7]. In ilealen Enterozyten wird durch FXR-Aktivierung zudem FGF19 (fibroblast growth factor 19) gebildet, der über die portale Zirkulation den FGFR4/KLB (FGF receptor 4-Klotho β) an Hepatozyten aktiviert. Daraus resultiert eine

verminderte Expression von CYP7A1 (negativer Feedback-Mechanismus der Gallensäuresynthese) (Abb. 1) [7].

Pharmakokinetik

Die Plasma-Spitzenkonzentration (C_{max}) von OCA wird nach peroraler Einnahme nach etwa zwei Stunden (t_{max}) erreicht. Die Resorption von OCA wird durch Nahrung nicht nennenswert beeinflusst. OCA sowie deren Konjugate weisen eine hohe Plasmaproteinbindung von über 99 % auf, wobei das Verteilungsvolumen von OCA 618 l beträgt. Das Verteilungsvolumen der Konjugate ist bis jetzt unbekannt. OCA wird in der Leber vor allem mit Taurin und Glycin konjugiert und biliär sezerniert. OCA, Glycin und Taurinderivate werden im Dünndarm resorbiert, was zu einem für Gallensäuren ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf führt. Die Konjugate werden im Ileum und Kolon durch Darmbakterien wieder zu OCA dekonjugiert, die wiederum resorbiert oder ausgeschieden wird. Die Elimination über den Fäzes beträgt mehr als 87 %, lediglich 3 % werden über den Harn ausgeschieden. Nach täglicher Einnahme kommt es zu einer Akkumulation der Konjugate, wobei das Metabolit-OCA-Verhältnis für den Glycin-Metaboliten 13,8 und für den Taurin-Metaboliten 12,3 beträgt. Für beide Metaboliten wurde in vitro die gleiche pharmakologische Aktivität ermittelt wie für OCA. Ein weiterer Metabolit, das 3-Glucuronid von OCA, zeigt keine nennenswerte pharmakologische Aktivität [4].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

In der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie POISE (PBC OCA International Study of Efficacy) wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Obeticholsäure bei primär biliärer Cholangitis getestet [11]. Zu den Einschlusskriterien gehörten eine AP-Serumkonzentration, die mindestens 1,67-fach über dem oberen Wert des Normalbereichs und eine Bilirubin-konzentration, die 2-fach über dem oberen Wert des Normalbereichs lagen. Insgesamt wurden 216 Teilnehmer eingeschlossen, davon sprachen 200 nicht oder unzureichend auf die bisherige Therapie mit UDCA an, und 16 zeigten eine Unverträglichkeit gegenüber UDCA. Die Teilnehmer waren im Mittel 56 Jahre alt, 91 % waren Frauen. Die Patienten wurden in drei Arme randomisiert und erhielten 12 Monate lang:

- Arm A: OCA einmal täglich 5 mg, Steigerung je nach Verträglichkeit auf 10 mg einmal täglich nach sechs Monaten (n = 70)
- Arm B: OCA 10 mg einmal täglich (n = 73)
- Arm C: Placebo (n = 73)

93 % der Teilnehmer nahmen weiterhin UDCA begleitend.

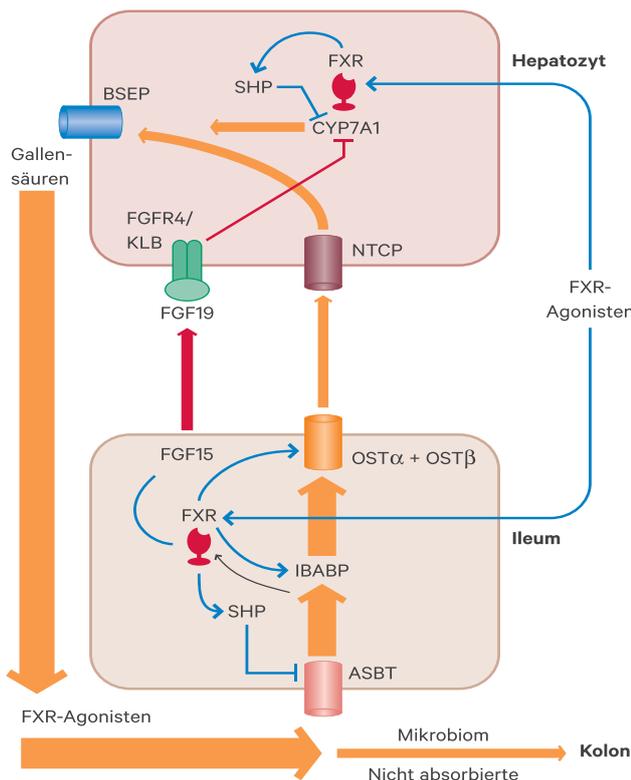


Abb. 1. Enterohepatischer Kreislauf der Gallensäuren [nach 7] Beschreibung: siehe Text.
 ASBT: apical sodium-linked bile transporter; BSEP: bile salt export pump; FGF: fibroblast growth factor; FGFR4/KLB: fibroblast growth factor receptor 4-Klotho β ; FXR: farnesoid X receptor; IBABP: ileal bile acid binding protein; NTCP: Na⁺-taurocholate co-transporting polypeptide; OST: organic solute transporter; SHP: short heterodimeric partner

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Der primäre kombinierte Endpunkt beinhaltete eine Reduktion des AP-Serumspiegels unterhalb des 1,67-fachen der oberen Norm mit einer Reduktion um mindestens 15 % des Ausgangswertes und einen Bilirubin-Spiegel im Normbereich nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Plasmaspiegel von AP, GGT, Alanin-Amino-Transferase, Gesamt- und konjugiertes Bilirubin, Prothrombinzeit und International Normalised Ratio (INR).

Nach der Intention-to-Treat-Analyse erreichten nach einem Jahr 47 % (Arm A), 46 % (Arm B) und 10 % (Arm C) den primären Endpunkt ($p < 0,001$ jeweils vs. Placebo). Die AP-Serumspiegel sanken um -113 U, -130 U beziehungsweise -14 U (mittleres kleinstes Fehlerquadrat; $p < 0,001$ jeweils vs. Placebo). Das Gesamtbilirubin änderte sich um $-0,3$ $\mu\text{mol/L}$, $-0,9$ $\mu\text{mol/L}$ beziehungsweise $+2,0$ $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$ jeweils vs. Placebo). Der Grad der Fibrosierung der Leber (mittels nicht invasiver Methode) unterschied sich nach 12 Monaten nicht in den drei Armen. Im Anschluss an die verblindete Phase hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, an der fünfjährigen, offenen Extensionsstudie teilzunehmen, wobei Patienten des Placebo-Armes ebenfalls mit Obeticholsäure therapiert wurden. Bei Patienten, die bereits während der verblindeten Phase mit Verum behandelt wurden, blieben die Ergebnisse des sekundären Endpunktes auch nach zwei Jahren noch bestehen. Patienten, die ursprünglich mit Placebo behandelt wurden, erreichten unter anschließender Obeticholsäure-Therapie ähnliche Ergebnisse wie in den Armen A und B der verblindeten Phase [11].

Daten zur Verträglichkeit

Unerwünschte Wirkungen

Obeticholsäure wird allgemein gut vertragen. Während der Studiendauer trat am häufigsten Pruritus auf, ein Symptom, das auch mit der Krankheit assoziiert ist. Im Arm A berichteten 56 % der Patienten über Juckreiz, 68 % in Arm B und 38 % unter Placebo. Weitere unerwünschte Wirkungen waren Müdigkeit (16 % vs. 23 % vs. 14 %), Kopfschmerzen (17 % vs. 8 % vs. 18 %) und Nasopharyngitis (24 % vs. 18 % vs. 18 %). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen waren unter Verum häufiger (16 % vs. 11 % vs. 4 %). Die Abbruchraten betragen im Titrierungsarm 1 % und im 10 mg-Arm 11 %. Der zu Beginn der Therapie auftretende Juckreiz reduzierte sich im Laufe der Behandlung [4, 11].

Verträglichkeit in Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien erbrachten für Obeticholsäure keine Hinweise auf reproduktionstoxische Effekte. Da aber keine Daten für die Anwendung bei Schwangeren vorliegen, soll Obeticholsäure während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Ob die Substanz in die Muttermilch

übergeht, ist nicht bekannt. Bezüglich der Pharmakologie von Gallensäuren ist jedoch nicht davon auszugehen, dass eine Beeinträchtigung des Säuglings besteht. Es müssen daher der Nutzen und das Risiko abgewogen werden, ob auf das Stillen verzichtet wird oder die Therapie mit Obeticholsäure unterbrochen beziehungsweise auf die Therapie verzichtet wird [4].

Daten zu Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Applikation von Obeticholsäure und Warfarin führte zu einer Reduktion der INR. Daher sollte bei einer gleichzeitigen Anwendung das INR engmaschig überprüft werden. Für die in Europa überwiegend zum Einsatz kommenden Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Acenocoumarol, für die bisher keine Interaktionsdaten verfügbar sind, empfiehlt sich ein analoges Vorgehen. Obeticholsäure kann die Plasmaspiegel von Substanzen erhöhen, die über das Cytochrom-P450-1A2-Isoenzym verstoffwechselt werden. Es empfiehlt sich eine Therapieüberwachung für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite (Theophyllin, Tizanidin).

Die Wirksamkeit von Obeticholsäure wird durch Gallensäurebindende Harze wie Cholestyramin oder Colesevelam reduziert. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte Obeticholsäure mindestens vier bis sechs Stunden vor oder nach der Gabe des Gallensäurebindenden Harzes eingenommen werden [4].

Besondere Patientengruppen

Da Obeticholsäure zu weniger als 3 % über die Nieren ausgeschieden wird und populationspharmakokinetische Analysen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Obeticholsäure zeigten, ist eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkungen nicht notwendig.

Obeticholsäure wird in der Leber und im Darm metabolisiert. Patienten mit Leberfunktionseinschränkung zeigten eine erhöhte Exposition gegenüber OCA im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Eine Dosisanpassung ist ab Leberfunktionsstörungen nach Child-Pugh-Klassifikationen B und C notwendig [4].

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen der Tablette sowie bei einem totalen Gallengangsverschluss darf das Präparat nicht angewendet werden [4].

Indikation, Dosierung, Einsatz, und Handhabung

Obeticholsäure ist zugelassen zur Therapie der primär biliären Cholangitis in Verbindung mit UDCA bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen.

Die Anfangsdosierung beträgt 5 mg einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosis nach sechs Monaten auf 10 mg einmal täglich gesteigert werden, um ein optimales Therapieansprechen zu gewährleisten. Sollte während der Therapie unerträglicher Pruritus auftreten, sind verschiedene Interventionen möglich. Einerseits kann diese unerwünschte Arzneimittelwirkung mit Antihistaminika und Gallensäurebindenden Harzen (Zeitabstand bei der Einnahme von Obeticholsäure beachten) therapiert werden, andererseits kann die Dosis auf 5 mg Obeticholsäure jeden zweiten Tag reduziert werden, wenn 5 mg täglich nicht toleriert werden oder auf 10 mg jeden zweiten Tag, wenn 10 mg täglich nicht vertragen werden. Ebenso sind eine Therapiepause von zwei Wochen und ein erneuter Therapieversuch mit einer niedrigeren Dosis mit einer Aufdosierung auf 10 mg täglich je nach Verträglichkeit möglich. Sollten diese Maßnahmen nicht greifen, ist ein Abbruch der Behandlung mit Obeticholsäure zu erwägen.

Für Patienten älter als 65 Jahre und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder einer Leberfunktionsstörung mit Child-Pugh A sind keine Dosisanpassungen notwendig. Bei Menschen mit Leberfunktionsstörungen Child-Pugh B oder C sollte Obeticholsäure in einer Dosis von einmal wöchentlich 5 mg gegeben werden. Kann damit nach drei Monaten kein ausreichendes Therapieansprechen (adäquate Reduktion von AP und Bilirubin) erzielt werden, kann die Dosis abhängig von der Verträglichkeit auf zweimal wöchentlich 5 mg (mindestens drei Tage Abstand zwischen den Dosen) erhöht werden, bei guter Verträglichkeit auf zweimal 10 mg pro Woche (mindestens drei Tage Abstand zwischen den Dosen) [4].

Bewertung und Zukunftsperspektive

Mit Obeticholsäure ist eine weitere Substanz zur Therapie der primären biliären Cholangitis erhältlich. Dies ist insofern eine Bereicherung, als dass bis zu 40 % der PBC-Patienten auf den Goldstandard UDCA nicht ansprechen. In der Zulassungsstudie sprachen aber nur etwa die Hälfte der Patienten, die bisher unzureichend mit UDCA alleine therapiert wurden, auf die (zusätzliche) Gabe von Obeticholsäure an [11]. Hier besteht also weiterhin Forschungsbedarf. OCA hat wie UDCA nur eine progressionsverzögernde Wirkung und greift nicht in die Ursache der Erkrankung ein. In der Zulassungsstudie waren keine harten Endpunkte definiert, wie zum Beispiel eine Senkung der Rate an notwendigen Lebertransplantationen. Die Krankheitsprogression korreliert zwar stark mit den Surrogatparametern AP- und Bilirubin-Serumspiegel, dennoch sollten in weiteren Studien harte Endpunkte definiert werden. Für die Europäische Kommission waren die Endpunkte der POISE-Studie ausreichend, um Obeticholsäure zuzulassen. Ob die An-

wendung eines potenten FXR-Agonisten auch langfristig sicher ist, sollte ebenfalls evaluiert werden. Da auch andere Gewebe FXR exprimieren, könnten noch bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten. Eine Stimulation anderer FXR scheint aber aufgrund der Pharmakologie der Gallensäuren eher unwahrscheinlich. Dennoch ist der FXR bezüglich seines Expressionsmusters ein interessantes Target für andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Hypertension oder Autoimmunerkrankungen [2]. Aus ökonomischer Sicht schlägt Ocaliva® mit zusätzlichen Jahrestherapiekosten von rund 51 500 € zu Buche. Eine Bewertung des gemeinsamen Bundesausschusses bezüglich eines Zusatznutzens ist hinfällig, da aufgrund der Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt.

Die Wirkung von Obeticholsäure wird derzeit auch bei anderen Erkrankungen wie nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH), primär sklerosierender Cholangitis (PSC), Gallengangsatresie (BA) und Gallensäure-assoziiertes Diarrhö (BAD) getestet.

Interessenkonflikterklärung

Matthias Desch gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Obeticholic acid – A farnesoid-X-receptor agonist for the treatment of primary biliary cholangitis

Primary biliary cholangitis (PBC, formerly known as primary biliary cirrhosis) is a rare but hard to treat disease of the liver. PBC manifests in a chronic inflammation of the bile ducts and without treatment or not responding to a treatment usually it ends up in a complete liver failure with cirrhosis and the need of transplantation. In the beginning most of the patients do not suffer from any symptoms but with progression of the disease fatigue and pruritus are the most described symptoms. Usually the disease is diagnosed coincidentally in routine checkup and alanine phosphatase, bilirubin and antimitochondrial antibodies are elevated. Up to now PBC is treated with ursodesoxycholic acid (UDCA) and this leads to a reduction of progression. But nearly 40 % of the patients do not respond to UDCA and there is a need for new substances to treat PBC. Obeticholic acid is a potent farnesoid-X-receptor agonist and it reduces the synthesis of aggressive bile acids and it has antiinflammatory and antiproliferative effects. Amongst other parameters, the POISE-study has shown reducing effects on the AP and bilirubin levels which is associated with a reduction



Dr. rer. nat. Matthias Desch studierte Pharmazie an der Universität Regensburg. Nach der Approbation promovierte er an der Technischen Universität München und der Universität Regensburg im Fachbereich Pharmakologie über cGMP-

abhängige Proteinkinasen in der glatten Muskulatur. Er verfasst regelmäßig Beiträge für die „Arzneimitteltherapie“.

[Foto: privat]

in disease progress. In December 2016 the European Commission approved obeticholic acid (Ocaliva®) for the treatment of PBC. It is also under investigation for the treatment of primary sclerotic cholangitis (PSC), bile duct atresia (BA) and bile acid associated diarrhea (BAD).

Key Words: obeticholic acid, farnesoid-X-receptor, primary biliary cholangitis, PBC, cirrhosis of the liver, pruritus.

Literatur

1. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015;3:5.
2. Asgharpour A, Kumar D, Sanyal A. Bile acids: emerging role in management of liver diseases. *Hepato Int* 2015;9:527–33.
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565–75.
4. Fachinformation Ocaliva®. Intercept Pharma Ltd. Stand Dezember 2016.
5. Fachinformation Ursolfalk® 250 mg Kapseln. Dr. Falk Pharma GmbH. Stand August 2016.
6. Huang YQ. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol* 2016;8:1419–41.
7. Keely SJ, Walters JR. The Farnesoid X Receptor: Good for BAD. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016;2:725–32.
8. Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1.
9. Lindor KD. Immunoglobulin g4-associated autoimmune cholangiopathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7:259–61.
10. Mousa HS, Lleo A, Invernizzi P, Bowlus CL, et al. Advances in pharmacotherapy for primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:633–43.
11. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–43.
12. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, et al. 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-EDCDA), a potent and selective FXR agonist endowed with anti-cholestatic activity. *J Med Chem*. 2002;45:3569–72.

Rezension

Delir beim alten Menschen

Prof. Dr. Hans-Peter Volz, Werneck

Mit dem von Hewer, Thomas und Drach herausgegebenen Buch „Delir beim alten Menschen. Grundlagen – Diagnostik – Therapie“ liegt nun auch im deutschen Sprachraum ein aktuelles Werk zu diesem so wichtigen Gebiet der Psychiatrie, insbesondere aber nicht nur der Gerontopsychiatrie, vor.

Das Buch ist in neun Kapitel untergliedert, die neben einem sehr kurzen geschichtlichen Abriss auf die Symptomatologie und Epidemiologie, die Ursachen, Auslöser und Risikofaktoren, die Diagnostik und die Therapie eingehen. Diese Kernbereiche werden durch Kapitel über Entzugssyndrome und Entzugsdelire, die Prävention, übergreifende Aspekte (z. B. die Rolle der Interdisziplinarität, Delire in der Liaisonpsychiatrie) sowie um einen Ausblick ergänzt.

Durchweg ist das Buch in einer klaren Sprache geschrieben und führt eine übersichtliche, deutlich strukturierte Darstellung mit der notwendigen Tiefe, die es hier zu beachten gibt, zusammen. Tabellen und Kästen geben schöne und hilfreiche Überblicke und verdeutlichen die Zusammenhänge

sinnvoll, allerdings mangelt es ein wenig an didaktisch hilfreichen Illustrationen.

Besonders gut gefallen haben mir die Darstellung der Diagnostik und der Therapie sowie die übergreifenden Aspekte, hier kann sich der Kliniker nämlich rasch orientieren und sein Wissen effektiv vertiefen.

Dieses Buch behandelt das mitunter so schwer verständliche Konzept des Delirs auf hervorragende Art und Weise, stellt die „Basics“ heraus, ohne die komplizierenden Faktoren, insbesondere im Bereich der Ätiopathogenese und der Vielgestaltigkeit der Symptomatik zu vernachlässigen. Nach der Lektüre dieses Buchs oder einiger Abschnitte hieraus, ist einem vieles klarer. Was kann ein wissenschaftliches Buch letztendlich mehr leisten?

Dem Buch ist eine breite Leserschaft zu wünschen, es ist gleichermaßen interessant für Ärzte in der Weiterbildung zum Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie oder Fachärzte dieses Gebiets, aber auch für Internisten. Für all jene, die beispielsweise Heime betreuen, ist es ein Muss.



Delir beim alten Menschen

Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Prävention

Von Walter Hewer, Lutz M. Drach und Christine Thomas. Kohlhammer-Verlag, Stuttgart 2016. 309 Seiten, 29 Abbildungen, 27 Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 42,- Euro. ISBN 978-3-17-021617-4. E-Book (PDF-Format) 37,99 Euro. ISBN 978-3-17-023855-8.

Obeticholsäure zur Therapie der primär biliären Cholangitis



Ein Farnesoid-X-Rezeptor-Agonist – Aus Expertensicht

Verena Keitel und Dieter Häussinger, Düsseldorf

Arzneimitteltherapie 2017;35:216–8.

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) stellt eine chronische, nichteitrigte Entzündung der kleinen intrahepatischen Gallenwege dar, die im Verlauf der Erkrankung zu ihrer Destruktion sowie zur Entwicklung einer portalen Fibrose und letztlich zur Ausbildung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen führen kann [3]. Die Inzidenz der PBC liegt bei 5 pro 100 000 Personen und Jahr, wobei mehr als 90 % der Betroffenen Frauen sind [2]. Unbehandelt ist die PBC mit einem mittleren transplantationsfreien Überleben von 6 bis 10 Jahren assoziiert [3]. Ursodeoxycholsäure (UDCA) war bis zur Zulassung von Obeticholsäure (OCA) 2016 die einzige zugelassene Therapie für die PBC [6, 17]. UDCA stellt das 7 β -OH-Epimer der primären Gallensäure Chenodeoxycholsäure (CDCA) dar und wird in geringen Mengen durch Bakterien im menschlichen Darm gebildet [15]. Nach oraler Aufnahme von UDCA wird die Gallensäure im Darm resorbiert und in der Leber mit Glycin und Taurin konjugiert [24]. Taurin-konjugiertes UDCA (TUDCA) bindet in Leberzellen an Integrine ($\alpha 5\beta 1$) und steigert die Gallesekretion, schützt die Leberzellen vor programmiertem Zelltod (Apoptose) und wirkt antiinflammatorisch [7, 8, 13, 25]. Die Gabe von UDCA (13–15 mg/kg Körpergewicht) kann bei PBC-Patienten signifikant das transplantationsfreie Überleben bis hin zur Annäherung des Überlebens an das der Gesamtbevölkerung verlängern [4, 5, 16, 22, 23]. Allerdings gilt dies nur für Patienten, bei denen es 6 bis 24 Monate nach Therapiebeginn zu einem laborchemi-

schen Ansprechen auf eine UDCA-Therapie kommt. Patienten mit positivem Ansprechen auf eine UDCA-Therapie haben im Vergleich zu UDCA-Nonrespondern zusätzlich ein signifikant reduziertes Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln [26]. Entsprechend wird UDCA von den europäischen und amerikanischen Leitlinien als Therapie für alle Patienten mit PBC empfohlen [6, 17].

Der alkalischen Phosphatase (AP) kommt bei der Bewertung des laborchemischen Ansprechens auf UDCA eine zentrale Bedeutung zu (Tab. 1). Eine große Metaanalyse, in die Daten von 4845 PBC-Patienten eingeschlossen wurden, ergab, dass die Höhe der alkalischen Phosphatase invers mit dem transplantationsfreien Überleben assoziiert ist [14]. Die Ansprechraten auf eine UDCA-Therapie sind bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung niedriger als bei Patienten in frühen Krankheitsstadien und liegen bei letzteren Patienten bei 50 bis 70 % [5]. Bis zur Einführung von Obeticholsäure gab es für die 30 bis 50 % der PBC-Patienten mit unzureichendem laborchemischen Ansprechen auf UDCA keine zugelassene Therapieoption.

Aktivierung des Farnesoid-X-Rezeptors erhöht die Gallesekretion

Bei Obeticholsäure (Ocaliva®) handelt es sich um ein Derivat der primären Gallensäure CDCA, dem endogenen Agonisten für den nukleären Gallensäurerezeptor Farnesoid-X-Rezeptor (FXR). Gegenüber CDCA besitzt OCA eine 100-fach gesteigerte Affinität für FXR [21]. Die Aktivierung von FXR bewirkt in den Leberzellen eine gesteigerte Gallesekretion und eine Reduktion der Gallensäurensynthese aus Cholesterin. In Darmepithelzellen fördert die FXR-Aktivierung eine Steigerung der Epithelbarriere, eine Reduktion der Gallensäurerückresorption aus dem Darm sowie

Glossar

AP	Alkalische Phosphatase
CDCA	Chenodeoxycholsäure
FGF19	Fibroblastenwachstumsfaktor 19
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
OCA	Obeticholsäure
PBC	Primär biliäre Cholangitis
UDCA	Ursodeoxycholsäure
TUDCA	Taurin-konjugiertes UDCA

Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino, Prof. Dr. med. Dieter Häussinger, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, E-Mail: Verena.Keitel@med.uni-duesseldorf.de

Tab. 1. Kriterien für das laborchemische Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA

	Definition des laborchemischen Ansprechens	Dauer seit Beginn der UDCA-Therapie	Ansprechraten [5]	Referenz
Barcelona	Abfall der AP > 40 % vom Ausgangswert oder Normalisierung	12 Monate	40–70 %	[20]
Paris I	Abfall der AP < 3-faches ULN, Abfall der GOT < 2-faches ULN, normwertiges Bilirubin	12 Monate	46–76 %	[4]
Rotterdam	Normalisierung von Bilirubin- oder Albumin-Werten	12 Monate	66–86 %	[11]
Toronto	Abfall der AP < 1,67-faches ULN	(12)–24 Monate	47–71 %	[5, 12]
Paris II	Abfall der AP und GOT < 1,5-faches ULN und normwertiges Bilirubin	12 Monate	26–53 %	[5]

AP: alkalische Phosphatase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase (= AST); ULN: upper limit of normal; Ansprechraten nach [5]

eine vermehrte Freisetzung des Fibroblastenwachstumsfaktors (FGF) 19. Letzterer gelangt mit dem Pfortaderblut zur Leber, wo FGF19 die Gallensäure-Neusynthese hemmt und zusätzlich eine protektive Wirkung vermittelt [1, 10]. In Immunzellen hat FXR antiinflammatorische Wirkungen [1, 10]. UDCA und OCA triggern durch Aktivierung unterschiedlicher Rezeptormoleküle ähnliche protektive Effekte in Leber und Darm.

Klinisches Studienprogramm mit Obeticholsäure

OCA wurde in Phase-II-Studien sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit UDCA bei therapienaiven PBC-Patienten beziehungsweise Patienten mit unzureichendem laborchemischem Ansprechen auf UDCA über 12 Wochen in Dosierungen bis zu 50 mg täglich evaluiert. Unter OCA-Therapie kam es zu einem signifikanten Abfall der AP-Werte, die nach Beenden der Studienmedikation wieder anstiegen [9].

In der Phase-III-Studie (POISE) wurden 216 PBC-Patienten mit AP-Werten oberhalb dem 1,67-fachen oberen Normwert und/oder einem Bilirubin-Wert, der über dem 1-fachen, jedoch unter dem 2-fachen oberen Normwert lag, eingeschlossen und auf einen Placebo-Arm, einen 10 mg-täglichen-OCA-Arm sowie einen weiteren OCA-Arm, bei dem zunächst 5 mg OCA täglich verabreicht wurden, im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Patienten im 5-mg-OCA-Arm erhielten zunächst für sechs Monate 5 mg täglich und konnten in Abhängigkeit des Abfalls des AP-Werts und möglicher Nebenwirkungen (insbesondere Juckreiz) nach diesem Zeitraum eine Steigerung des Studienmedikaments auf 10 mg erhalten. Nur 16 Patienten (7 % der Studienteilnehmer) bekamen aufgrund einer Unverträglichkeit keine Kombinationstherapie mit UDCA [19]. Als primärer Endpunkt der Studie war ein Abfall des AP-Werts unter das 1,67-Fache des oberen Normwerts nach 12 Monaten Therapiedauer definiert worden. Dieses Ziel erreichten 46 % im 5 bis 10 mg täglich OCA-Arm, 47 % im 10-mg-OCA-Arm und auch 10 % der Patienten im Placebo-Arm. Bei immerhin 77 % der Patienten in den bei-

den OCA-Armen kam es zu einem Abfall der AP-Werte von mehr als 15 %, während diesen sekundären Endpunkt 29 % der Patienten im Placebo-Arm erreichten. Die häufigste Nebenwirkung von OCA war Juckreiz, der dosisabhängig auftrat und bei acht Patienten die Ursache für einen vorzeitigen Abbruch der Studienteilnahme darstellte. Dies war bereits aus den Phase-II-Studien bekannt, weshalb für die Phase-III-Studie eine niedrigere OCA-Dosierung (maximal 10 mg täglich gegenüber 50 mg täglich in der Phase-II-Studie) gewählt wurde [19]. Entsprechend sollte die initiale Dosierung von OCA 5 mg täglich betragen und in Abhängigkeit der Juckreizstärke sowie des Abfalls der AP-Werte nach sechs Monaten Therapie gegebenenfalls auf 10 mg täglich gesteigert werden.

Ausblick

Basierend auf den Daten der Phase-III-Studie ist davon auszugehen, dass die zusätzliche Gabe von OCA bei der Hälfte der Patienten mit unzureichendem laborchemischen Ansprechen auf UDCA einen weiteren Abfall der AP-Werte unter das 1,5- bis 1,67-fache des oberen Normwerts ermöglicht und somit die Prognose dieser Patienten entscheidend verbessert. Allerdings ist bereits jetzt absehbar, dass ein Teil der Patienten selbst durch die Kombinationstherapie mit UDCA und OCA keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielen wird und auf neue, derzeit in Studien befindliche Wirkstoffe wie Agonisten für den nukleären Rezeptor *Peroxisome proliferator-activated receptor-α* (Fibrate), Inhibitoren des apikalen Gallensäure-Aufnahmetransporters ASBT oder Analoga des FGF19 angewiesen sein wird [1, 3]. Der Einsatz von OCA (25 mg täglich) reduzierte die Stuhlfrequenz und verbesserte die Stuhlkonsistenz bei Patienten mit primärer Gallensäure-induzierter Diarrhö sowie Patienten mit sekundärer Gallensäure-abhängiger Diarrhö nach Ileum-Teilresektion [27]. Außerdem wird OCA derzeit in einer multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Therapie der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) getestet [18].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Interessenkonflikterklärung

VK gibt an, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Falk und Abb-Vie erhalten zu haben.

DH gibt an, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Falk erhalten zu haben.

Obeticholic acid for treatment of primary biliary cholangitis

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic liver inflammation characterized by progressive destruction of the small intrahepatic bile ducts. The disease can eventually lead to the development of portal fibrosis and liver cirrhosis. Until approval of obeticholic acid (OCA, Ocaliva®) in 2016, ursodeoxycholic acid (UDCA) was the only approved therapy for PBC. Response rates to UDCA therapy are lower in patients with advanced disease than in patients in early stages of disease, in whom response rates reach 50 to 70%. Data from the phase III study POISE suggest that the addition of OCA to UDCA in patients with UDCA nonresponse will lead to a further drop in alkaline phosphatase (AP) values below the 1.5 to 1.67-fold of the upper limit of the normal values in half of the treated patients and thus will improve the prognosis of these patients. However, it is already foreseeable that some patients will still not achieve sufficient control of disease activity by combination therapy with UDCA and OCA.

Key words: farnesoid X receptor, obeticholic acid, primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid

Literatur

1. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25–37.
2. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181–8.
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565–75.
4. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–7.
5. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361–7.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
7. Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A, Reinehr R, et al. Alpha5 beta1-integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes. *Hepatology* 2013;57:1117–29.
8. Häussinger D, Kurz AK, Wettstein M, Graf D, et al. Involvement of integrins and Src in tauroursodeoxycholate-induced and swelling-induced cholestasis. *Gastroenterology* 2003;124:1476–87.
9. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751–61, e758.
10. Keitel V, Kubitz R, Häussinger D. Endocrine and paracrine role of bile acids. *World J Gastroenterol* 2008;14:5620–9.
11. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281–7.
12. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186–94.
13. Kurz AK, Graf D, Schmitt M, Vom Dahl S, et al. Tauroursodesoxycholate-induced cholestasis involves p38(MAPK) activation and translocation of the bile salt export pump in rats. *Gastroenterology* 2001;121:407–19.
14. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338–49, e1335; quiz e1315.
15. Lepercq P, Gerard P, Beguet F, Raibaud P, et al. Epimerization of chenodeoxycholic acid to ursodeoxycholic acid by *Clostridium baratii* isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett* 2004;235:65–72.
16. Leuschner U. [Cholestatic liver diseases – diagnosis and therapy. 2: Diagnosis and clinical aspects of primary biliary cirrhosis (PBC)]. *Fortschr Med* 1997;115:33–4.
17. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
18. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–65.
19. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–43.
20. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715–20.
21. Pellicciari R, Fiorucci S, Camaioni E, Clerici C, et al. 6alpha-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. *J Med Chem* 2002;45:3569–72.
22. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548–54.
23. Poupon RE, Bonnard AM, Chretien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999;29:1668–71.
24. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:693–8.
25. Sommerfeld A, Reinehr R, Häussinger D. Tauroursodeoxycholate protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis via beta1-integrin- and protein kinase A-dependent mechanisms. *Cell Physiol Biochem* 2015;36:866–83.
26. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321–9.
27. Walters JR, Johnston IM, Nolan JD, Vassie C, et al. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:54–64.



Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino ist Oberärztin an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf.



Prof. Dr. med. Dieter Häussinger ist Ordinarius für Innere Medizin und Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Antithrombotische Therapie



Risiko eines Subduralhämatoms unter antithrombotischer Therapie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer populationsbezogenen Studie aus Dänemark zeigte sich ein ansteigendes Risiko von Subduralhämatomen von einer Monotherapie mit Thrombozytenfunktionshemmer über Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulantien (NOAKs) zu Vitamin-K-Antagonisten. Das höchste Risiko haben Patienten, bei denen ein Vitamin-K-Antagonist mit einem Thrombozytenfunktionshemmer kombiniert wird.

Viele ältere Menschen müssen wegen eines stattgehabten vasculären Ereignisses wie Herzinfarkt oder ischämischen Schlaganfall mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Antikoagulantien werden ganz überwiegend bei Vorhofflimmern zur Schlaganfall-Prävention und zur Prophylaxe und Therapie tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien eingesetzt. Antithrombotika führen zu einem erhöhten Risiko von Subduralhämatomen. Subduralhämatome entstehen entweder traumatisch oder spontan. Es handelt sich um eine Blutung in die Hirnhaut (Dura). Das Risiko eines Subduralhämatoms wurde gegliedert nach einzelnen Gruppen von Antithrombotika untersucht.

Es handelt sich um eine Fallkontroll-Studie mit 10 010 Patienten im Alter zwischen 20 und 89 Jahren, die in Dänemark zwischen 2000 und 2015 erstmalig ein subdurales Hämatom erlitten. Verglichen wurden sie mit 400 380 Individuen, die bezüglich Alter und Geschlecht gematcht wur-

den und die kein Subduralhämatom hatten. Die Analyse stützt sich auf das dänische Gesundheitsregister mit 5,2 Millionen Teilnehmern. Die Häufigkeit von Subduralhämatomen wurde für Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Vitamin-K-Antagonisten, Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulantien (NOAKs) und die Kombination von Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulantien getrennt ausgewertet.

Die Patienten mit Subduralhämatom waren im Mittel 72 Jahre alt und 65 % waren Männer. Die Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen betrug 16 %. 73 % der Betroffenen wurden in einer neurochirurgischen Abteilung entweder mit einer Bohrlochtrepanation, einer Kraniotomie oder konservativ behandelt. 26,7 % der Patienten nahmen Acetylsalicylsäure ein, 5 % Clopidogrel, 5 % Dipyridamol, 14 % Vitamin-K-Antagonisten und 1 % NOAKs. Weitere eingenommene Medikamente waren bei 20 % nicht-steroidale Antirheumatika, bei 17 % selektive Serotonin-Wiederaufnah-

mehemmer, bei 27 % Schlaf- und Beruhigungsmittel, bei 55 % Statine, bei 6 % Kortikosteroide und bei 5,8 % der Frauen eine Hormonersatztherapie. Die Odds-Ratio für ein erhöhtes Risiko von Subduralhämatomen im Vergleich zu Kontrollen betrug für Acetylsalicylsäure 1,20, für Clopidogrel 1,75 und für Vitamin-K-Antagonisten 2,83. Für NOAKs betrug die Odds-Ratio 1,88. Das Risiko betrug für die Kombination von Aspirin und Dipyridamol 1,17, für die Kombination von Aspirin und Clopidogrel 2,45, für die Kombination von Aspirin und NOAKs 2,52, für die Kombination von Aspirin und einem Vitamin-K-Antagonisten 4,0 und für die Kombination von Clopidogrel und einem Vitamin-K-Antagonisten 7,93. Für die Triple-Therapie bei Patienten nach akutem Koronar-Syndrom mit Aspirin, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten betrug die Odds-Ratio 4,25.

Kommentar

Diese große populationsbezogene Studie aus Dänemark bestätigt, was sich bereits in den großen randomisierten Studien zum Einsatz von Antikoagulantien zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern gezeigt hatte. Unter NOAKs besteht ein geringeres Risiko für subdurale Hämatome als unter Vitamin-K-Antagonisten. Die Zugabe von Thrombozytenfunktionshemmern erhöht das Risiko von Subduralhämatomen. Am höchsten ist das Risiko, wenn Clopidogrel mit Vitamin-K-Antagonisten kombiniert wird. Dies wird wahrscheinlich in Zukunft bei Patienten der Fall sein, bei denen im Rahmen einer perkutanen Stent-Implantation bei akutem Koronar-Syndrom und

Vorhofflimmern diese Kombination eingesetzt wird. Beruhigend ist die Beobachtung, dass ähnlich wie in den randomisierten Studien unter NOAKs weniger Subduralhämatome mit besserer Prognose auftreten als unter Vitamin-K-Antagonisten.

Quelle

Gaist D, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. JAMA 2017;317:836–46.



Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Zerebrale Blutungen



Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) erhöhen das Risiko für spontane intrakranielle Blutungen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Die Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern erhöht das Risiko intrakranieller Blutungen im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva. Im Vergleich zu Kontrollen ist das Risiko besonders in den ersten 30 Tagen der Einnahme und bei Patienten erhöht, die mit Antikoagulanzen behandelt werden.

Antidepressiva gehören zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln in Deutschland. Sie werden zur Behandlung von Depressionen und bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben unter anderem eine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenfunktion. Seit Langem ist eine Assoziation zwischen der Einnahme von SSRIs und gastrointestinalen Blutungen bekannt. Jetzt sollte eine populationsbezogene retrospektive Studie untersuchen, ob es auch einen Zusammenhang zwischen SSRIs und spontanen intrakraniellen Blutungen gibt.

Die retrospektive Studie stützt sich auf den United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink (CPRD). In dieser großen Datenbank sind die Daten von 12 Millionen Patienten aus 650 Praxen von Hausärzten erfasst. Die Datenbank erfasst demographische Daten, Krankheiten, Diagnosen und Symptome, Laborwerte, Arzneimittelverschreibungen und Überweisungen zu Spezialisten sowie Krankenhausaufenthalte. Erfasst wurden Patienten im Alter über 18 Jahren, die zwischen Januar 1995 und Juni 2014 erstmalig ein Antidepressivum verschrieben bekamen. In der Datenbank wurden intrakranielle Blutun-

gen, unter anderem parenchymatöse Hirnblutungen, Subduralhämatome und Subarachnoidalblutungen identifiziert. Für jeden Patienten, der ein Antidepressivum verschrieben bekam, wurden bis zu 30 Kontrollen herangezogen, die bezüglich Geschlecht, Alter und Verlaufsbeobachtung gematcht waren.

Insgesamt wurden 1 363 990 Patienten registriert, die erstmalig ein Antidepressivum verschrieben bekamen. 773 364 Patienten, entsprechend 56,7 %, erhielten einen SSRI und 534 587, entsprechend 39,2 %, ein Trizyklikum. 56 039 Patienten, entsprechend 4,1 %, erhielten ein anderes Antidepressivum. Das mittlere Alter war 47,9 Jahre und 64 % der Patienten waren weiblich. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 5,8 Jahre. In dieser Zeit erlitten 3036 Patienten eine intrakranielle Blutung. Als Kontrollen dienten 89 702 gematchte Patienten. Wurde das intrakranielle Blutungsrisiko zwischen Patienten verglichen, die einen SSRI einnahmen und denen, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden, fand sich eine relative Risikoerhöhung von 1,17 zu Ungunsten der SSRIs. In absoluten Zahlen ist das Risiko um 6,7 pro 100 000 Personennjahre erhöht. Das Risiko war in den ersten 30 Tagen der Einnahme

am höchsten. Das Risiko war außerdem signifikant erhöht, wenn Patienten mit Antikoagulanzen behandelt wurden. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung war nicht erhöht, wenn die Patienten Thrombozytenfunktionshemmer einnahmen.

Kommentar

Diese große populationsbezogene Studie aus England hat Konsequenzen für das Verschreibungsverhalten. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine intrakranielle Blutung (beispiels-

weise mit einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung) sollten nach Möglichkeit mit Trizyklika und nicht mit SSRIs behandelt werden. Die am meisten gefährdete Population sind Patienten, die antikoaguliert sind. Angesichts eines um 73% erhöhten Risikos für intrakranielle Blutungen sollten diese Patienten, wenn möglich, ebenfalls mit Trizyklika und nicht mit SSRIs behandelt werden. Es sollte allerdings immer Berücksichtigung finden, dass eine effektive antidepressive Therapie einen höheren

Stellenwert hat als das relativ geringe Risiko einer intrakraniellen Blutung unter Antikoagulanzen. Bleiben Patienten mit schweren Depressionen unbehandelt, ist das Suizid-Risiko sicher deutlich höher als das Risiko einer intrakraniellen Blutung.

Quelle

Renoux C, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017;74:173–80.

Negativsymptome bei Schizophrenie

Cariprazin wirksamer als Risperidon

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Negativsymptome von Patienten mit Schizophrenie ließen sich mit dem neuen atypischen Neuroleptikum Cariprazin wirksamer behandeln als mit Risperidon. Außerdem verbesserte sich das psychosoziale Funktionsniveau. Das Nebenwirkungsprofil beider Therapiemethoden war ähnlich. So lautet das Ergebnis einer kürzlich im Lancet veröffentlichten Studie.

Bei der Schizophrenie handelt es sich um ein psychisches Krankheitsbild, das mit unterschiedlichen Arten von Symptomen einhergeht. Zu den sogenannten *Positivsymptomen* gehören beispielsweise Wahnvorstellungen oder Halluzinationen. Neben diesen besser bekannten Symptomen leiden an Schizophrenie Erkrankte häufig aber auch an *Negativsymptomen*. Sie sind charakterisiert durch Symptome wie Antriebslosigkeit, Anhedonie, Alogie oder Schwierigkeiten sozial zu interagieren und kommunizieren. Diese Negativsymptome stehen in einem engen Zusammenhang mit Langzeitmorbidität, sozialer Isolation, erheblichen sozialen und ökonomischen Kosten sowie Arbeitslosigkeit. Während die Positivsymptome der Schizophrenie mit herkömm-

lichen antipsychotischen Wirkstoffen relativ gut behandelt werden können, trifft dies auf die Negativsymptome nicht zu. Cariprazin (Vraylar®) ist ein neues atypisches Neuroleptikum, das von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Behandlung der Schizophrenie sowie zur Akutbehandlung manischer oder gemischter Episoden bei bipolaren Störungen vom Typ I zugelassen wurde. Die Substanz wirkt als partieller Agonist an D₂- und D₃-Rezeptoren sowie am Serotonin-Rezeptor 5-HT_{1A}. Im Unterschied zu den herkömmlichen Antipsychotika weist Cariprazin eine um das Zehnfache höhere Affinität für D₃- als D₂-Rezeptoren in vitro sowie eine ausgewogene In-vivo-Besetzung von sowohl D₂- und D₃-Rezeptoren

bei Ratten und Menschen auf. Der Dopamin-D₃-Rezeptor wird als wichtig für die Regulierung der Stimmung und Wahrnehmung angesehen. Erste Studienergebnisse lassen vermuten, dass Cariprazin auch zur Behandlung von Negativsymptomen der Schizophrenie, Dysphorie und kognitiven Verschlechterungen geeignet sein könnte. Diese pharmakologischen Eigenschaften sowie die Affinität von Cariprazin für den 5-HT_{1A}-Rezeptor boten eine günstige Voraussetzung, das neue Neuroleptikum als Monotherapie für Negativsymptome einer Schizophrenie zu testen.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Cariprazin bei Schizophrenie-Patienten mit vorherrschenden und länger andauernden Negativsymptomen zu untersuchen.



Zusatzmaterial

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

Durchgeführt wurde die randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie zwischen Mai 2013 und November 2014 an 66 Studienzentren (hauptsächlich Krankenhäuser, Universitätskliniken sowie eine kleine Anzahl privater Praxen) in elf europäischen Ländern. Rekrutiert wurden Erwachsene in einem Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die seit mehr als zwei Jahren an einer stabilen Schizophrenie mit vorherrschenden Negativsymptomen erkrankt waren, die über länger als sechs Monate andauern mussten. 533 Patienten wurden gescreent. Von ihnen wurden 461 randomisiert im Verhältnis 1 : 1 für eine 26-wöchige Monotherapie auf zwei Studienarme mit fixem oralem Dosierungsschema aufgeteilt:

- Cariprazin (3 mg, 4,5 mg [Zieldosis] oder 6 mg täglich); n = 230 Patienten
- Risperidon (3 mg, 4 mg [Zieldosis] oder 6 mg täglich; n = 231 Patienten)

Die vorherige antipsychotische Therapie wurde in den ersten zwei Wochen heruntertitriert und am Tag 14 ganz abgesetzt.

Primäres Studienergebnis war die Veränderung vom Ausgangswert bis in Woche 26 oder dem Ende der Behandlung auf der PANSS-FSNS-Skala (Positive and negative syndromes scale factor score for negative symptoms), mit der die Schwere der Symptome bei Schizophrenie bestimmt werden kann. Analysiert wurde sie in einer modifizierten Intention-to-treat-Population von Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Erhalt der letzten Studiendosierung bewertet werden konnten.

Als sekundärer Endpunkt wurde der PSP-Score (Personal and social performance scale) herangezogen; eine höhere Punktezahl steht hierbei für

ein besseres soziales Verhalten und Funktionieren.

In die Sicherheitsanalyse waren alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten. Ausgewertet wurden 460 Probanden, einer brach die Studie vor der Einnahme ab.

Studienergebnis

In die modifizierte Intention-to-treat-Population waren 227 (99%) von 230 Patienten aus der Cariprazin-Gruppe und 229 (99%) von 230 Probanden aus dem Risperidon-Arm eingeschlossen. 178 (77%) der Patienten aus beiden Studiengruppen beendeten die 26-wöchige Therapiedauer. Dabei beliefen sich die mittleren Tagesdosen für Cariprazin auf $4,2 \pm 0,6$ mg und für Risperidon auf $3,8 \pm 0,4$ mg, die mittlere Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe auf 182 Tage.

Die Einnahme von Cariprazin ging mit einer größeren Veränderung des *least squares mean* auf der PANSS-FSNS-Skala einher als mit der von Risperidon ($-8,90$ Punkte für Cariprazin gegenüber $-7,44$ Punkte für Risperidon; *least-squares-mean*-Unterschied $-1,46$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-2,39$ bis $-0,53$; $p = 0,0022$; Effektgröße $0,31$).

Auch im Hinblick auf den sekundären Endpunkt, den Veränderungen im *least squares mean* auf der PSP-Gesamtskala vom Ausgangs- bis zum Endpunkt, ergab für Cariprazin eine bessere Wirksamkeit als für Risperidon ($14,30$ Punkte für Cariprazin versus $9,66$ für Risperidon; 95%-KI $2,71$ – $6,56$; $p < 0,0001$; Effektgröße $0,48$).

Die *therapiebedingten Nebenwirkungen* fielen für beide Studienarme ähnlich aus. Zu den häufigsten zählten Insomnie, Akathisie, eine Verschlechterung der Schizophrenie, Kopfschmerzen und Angstgefühle.

Update: Zulassungsempfehlung

Wie die Europäische Arzneimittelagentur EMA am 19.5.2017 bekannt gab, gab der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP eine Zulassungsempfehlung für Cariprazin (Reagila®) zur Behandlung der Schizophrenie.

Betroffen waren 123 (54%) Patienten unter Cariprazin sowie 131 (57%) unter Risperidon. Ein Todesfall in der Risperidon-Gruppe stand in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Fazit der Studienautoren

In der vorliegenden Studie konnten mit dem neuen atypischen Neuroleptikum Cariprazin länger bestehende Negativsymptome bei Schizophrenie-Patienten effizienter behandelt werden als mit Risperidon, einem anderen Vertreter von Antipsychotika der zweiten Generation. Zudem ließ sich auch eine deutlichere Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus feststellen. Statistisch signifikant war dieser Vorteil von Cariprazin bereits nach 14 Behandlungswochen. Für das komplexe Krankheitsbild der Schizophrenie, insbesondere für die bislang nur schwer behandelbaren Negativsymptome, scheint mit Cariprazin eine neue, Erfolg versprechende Behandlungsoption zur Verfügung zu stehen.

Quelle

Németh G, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double blind, controlled study. *Lancet* 2017;389:1103–13.

Migräne



Therapie akuter Migräne-Attacken mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder Triptanen – eine Netzwerk-Metaanalyse

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer Netzwerk-Metaanalyse von 88 Studien hatte Eletriptan die beste Wirksamkeit und Ibuprofen die beste Verträglichkeit bei der Behandlung akuter Migräne-Attacken.

Leichte und mittelschwere Migräne-Attacken werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder Acetylsalicylsäure behandelt. Bei Attacken, die auf diese Therapie nicht ausreichend ansprechen oder bei Unverträglichkeit kommen Triptane zum Einsatz. In der Zwischenzeit gibt es viele randomisierte Studien, die die einzelnen Substanzen entweder gegen Placebo oder gegeneinander untersuchen. Die Autoren aus China führten aus diesem Grund eine systematische Literaturrecherche und eine Netzwerk-Metaanalyse durch. In die Metaanalyse gingen 88 randomisierte Studien ein. Unter anderem wurden ausgewertet: Schmerzfreiheit

nach zwei Stunden und Nebenwirkungen. Erfasst wurden Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac und die Triptane Almotriptan, Eletriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan. Alle Analgetika und Triptane sind einer Behandlung mit Placebo bezüglich des Endpunktes Schmerzfreiheit nach zwei Stunden überlegen. Die 95%-Konfidenzintervalle der Wirkung bezüglich Kopfschmerzfreiheit nach zwei Stunden überlappen sich. Numerisch sind in der Gruppe der Triptane Rizatriptan und Eletriptan am besten wirksam. Die Wirkung der Triptane ist mit der von Diclofenac, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure vergleichbar. Bei den Nebenwirkungen schneiden Ibuprofen, Eletriptan und

Diclofenac am besten ab. Die höchsten Nebenwirkungsraten haben Acetylsalicylsäure und Naratriptan.

Kommentar

Metaanalysen sind eine gute wissenschaftliche Methode, um Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Therapien zu vergleichen, wenn es eine große Zahl von Vergleichsstudien gibt. Der Vergleich von Acetylsalicylsäure, nicht-steroidalen Antirheumatika und Triptanen zeigt, dass sie ähnlich wirksam sind. Tendenziell am besten wirksam sind Eletriptan und Rizatriptan. Alle Migränemittel werden relativ gut vertragen. Das beste Verträglichkeitsprofil hat Ibuprofen. Die Ergebnisse der Metaanalyse entbinden den behandelnden Arzt allerdings nicht davon, für den einzelnen Patienten die Substanz herauszufinden, die das beste Verhältnis von Wirksamkeit bezüglich Schmerzfreiheit nach ein oder zwei Stunden und Verträglichkeit hat. Die fixe Kombination aus Sumatriptan und Naproxen (in Deutschland nicht zugelassen) ist einer Monotherapie mit Triptanen nicht überlegen, hat allerdings die kombinierten Nebenwirkungen beider Substanzen.

Quelle

Xu H, et al. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. J Headache Pain 2016;17:113.



Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken



Testosteron-Substitution bei älteren Männern

Auswirkungen auf Koronarplaques und kognitive Funktion

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Bei Senioren im Alter von über 65 Jahren mit einem niedrigen Testosteron-Spiegel im Serum konnte eine einjährige Therapie mit einem Testosteron-Gel im Vergleich zu einer Placebo-Gabe die kognitiven Fähigkeiten nicht verbessern. Außerdem kam es zu einer stärkeren Zunahme des nicht-kalzifizierten Plaque-Volumens, was auf eine beschleunigte Atherosklerose in den Koronargefäßen hinweist.

Zu den zahlreichen physiologischen Alterungsprozessen gehört auch der Rückgang der *Testosteron-Produktion* bei älteren Männern. Seit Testosteron in Form einer Hormontherapie zur Verfügung steht, steigt der Umsatz mit Testosteron-Präparaten stetig an. Neben dem Einsatz zur Potenzsteigerung wird Testosteron auch als Mittel gegen das Altern angesehen. Allerdings sind die Wirkungen einer solchen Therapie bislang nicht ausreichend bekannt, vorhandene Studien kamen zu kontroversen Ergebnissen.

Bei den „Testosterone Trials“ handelt es sich um eine Gruppe von sieben Placebo-kontrollierten, koordinierten Studien, die Nutzen und Risiken einer Testosteron-Behandlung bei gesunden älteren Männern untersuchten. An den Studien nahmen insgesamt 788 Männer im Alter von über 65 Jahren und einem niedrigen Testosteron-Spiegel im Serum von unter 275 ng/dl teil. Rekrutiert wurden die Probanden in zwölf US-amerikanischen medizinischen Universitätszentren. Die eine Hälfte der Probanden wurde ein Jahr lang täglich mit einem Testosteron-Gel, die andere mit einem Placebo-Gel behandelt. Beim Testosteron-Gel handelte es sich um ein 1%iges Pumpgel. Die anfängliche Dosis belief sich auf 5 g pro Tag und wurde, wenn

nötig, auf der Basis der gemessenen Testosteron-Spiegel angeglichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der kardiovaskulären und der kognitiven Studie vorgestellt.

Kardiovaskuläre Studie

Studienziel und -design

Ziel der kardiovaskulären Studie war es zu untersuchen, ob eine Behandlung älterer Männer mit Testosteron das Fortschreiten des nicht-kalzifizierten Plaque-Volumens in Koronararterien verlangsamen kann. Durchgeführt wurde die Studie zwischen April 2013 und Juni 2014 an 138 Probanden, 73 in der Testosteron-Gruppe und 65 im Placebo-Arm. Primäres Studienergebnis war das nicht-kalzifizierte, koronararterielle Plaque-Volumen, bestimmt mit der koronaren Computertomographie Angiographie. Zu den sekundären Endpunkten zählten das gesamte arterielle Plaque-Volumen und der koronararterielle Calcium-Score, gemessen anhand des Agatston-Scores (Bereich von 0 bis > 400 Agatston-Einheiten, wobei höhere Werte eine schwerere Atherosklerose anzeigten).

Studienergebnis

Das mittlere Alter der 138 Probanden belief sich auf 71,2 Jahre, 81 % von

ihnen waren Weiße. Zu Studienbeginn wiesen 70 Männer (50,7 %) einen koronararteriellen Kalzifikations-Score von mehr als 300 Agatston-Einheiten auf, was eine schwere Atherosklerose bedeutet.

Im Hinblick auf den primären Studienendpunkt war die Behandlung mit Testosteron im Vergleich zu Placebo im Zeitraum von Studienbeginn bis in Monat 12 mit einer *signifikant größeren Zunahme des nicht-kalzifizierten Plaque-Volumens* verknüpft (mit medianen Werten von 204 mm³ bis 232 mm³ versus 317 mm³ bis 325 mm³; geschätzte Differenz 41 mm³; 95%-Konfidenzintervall [KI] 14–67 mm³; p = 0,003) (Tab. 1).

Bei den sekundären Endpunkten stieg das *gesamte Plaque-Volumen* innerhalb des einen Jahres unter Testosteron von 272 mm³ auf 318 mm³, unter Placebo von 499 mm³ auf 541 mm³ (geschätzte Differenz 47 mm³; 95%-KI 13–80 mm³; p = 0,006). Der mediane *koronararterielle Kalzifikations-Score* veränderte sich von 255 auf 244 Agatston-Einheiten im Testosteron-Arm versus 494 auf 503 Agatston-Einheiten in der Placebo-Gruppe (geschätzte Differenz –27 Agatston-Einheiten; 95%-KI –80 bis 26 Agatston-Einheiten). In beiden Studiengruppen traten bei keinem Patienten ein Schlaganfall, Herzinfarkt oder ein anderes kardiovaskuläres Ereignis auf.

Kognitive Funktionsstudie

Studienziel und -design

In der kognitiven Funktionsstudie, durchgeführt zwischen Juni 2010 und Juni 2013, wurde untersucht, ob eine Behandlung mit dem Testosteron-Gel mit einer Verbesserung des verbalen Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen verbunden ist. Zunächst wurden im gesamten Studienkollektiv der sieben „Testosterone Trials“ mit 788 älteren Männern kognitive Funktionen überprüft.

Tab. 1. Kardiovaskuläre Studie: Primärer Endpunkt – Änderung zum Ausgangswert in nicht-kalzifiziertem Plaque-Volumen, gemessen mit Computertomographie-Angiographie [nach Budoff MJ, et al. 2017]

Studienarm	Nicht-kalzifiziertes Plaque-Volumen (95%-KI) [mm ³]			Geschätzte Differenz (95%-KI)	p-Wert
	Nicht adjustierter Mittelwert		Adjustiert*		
	Ausgangswert	Monat 12	Monat 12		
Testosteron (n = 73)	204 (60–420)	232 (103–473)	40 (23–56)	41 (14–67)	0,003
Placebo (n = 65)	317 (168–589)	325 (172–560)	4 (–14–22)		

*Adjustiert auf Änderung vom Ausgangswert

Tab. 2. Kognitive Studie: Primärer Endpunkt – Änderung zum Ausgangswert in den Reaktionen, gemessen mit der „Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) Logical Memory II“ [nach Resnick SM, et al. 2017]]

Studienarm	Mittlerer Score (95%-KI)				Differenz (95%-KI)	p-Wert	
	Nicht adjustiert			Adjustiert*			
	Ausgangswert	Monat 6	Monat 12	Monat 6			Monat 12
Testosteron (n = 247)	14,0 (13,2–14,8)	16,0 (15,1–16,9)	16,2 (15,3–17,1)	1,1 (–0,1–2,3)	1,3 (0,1–2,5)	–0,07 (–0,92–0,79)	0,88
Placebo (n = 246)	14,4 (13,6–15,2)	16,2 (15,3–17,2)	16,5 (15,6–17,5)	1,1 (–0,1–2,3)	1,4 (0,3–2,6)		

*Adjustiert auf Änderung vom Ausgangswert

Bei 493 Probanden wurde bereits zu Studienbeginn eine altersbedingte Verschlechterung des Gedächtnisses festgestellt. Aus diesem Kollektiv wurden 247 Männer der Testosteron-Gruppe zugeteilt, 246 Männer dem Placebo-Arm.

Studienergebnis

Von Studienbeginn bis in die Monate sechs und zwölf waren beim *allgemeinen Gedächtnistest* keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen erkennbar, adjustierte geschätzte Differenz –0,07 (95%-KI –0,92 bis 0,79; p = 0,88). Die mittleren Scores im *allgemeinen Gedächtnistest* betragen in der Testosteron-Gruppe zu Studienbeginn 14,0, nach sechs Monaten 16,0 und nach 12 Monaten 16,2. In der Placebo-Gruppe beliefen sich die vergleichbaren Werte auf 14,4, 16,2 und 16,5 (Tab. 2).

Die Behandlung mit Testosteron ging weiterhin nicht einher mit signifikanten Veränderungen im *visuellen Gedächtnis* (geschätzte adjustierte Differenz –0,28; 95%-KI –0,76 bis 0,19; p = 0,24), in der *exekutiven Funktion* (geschätzte adjustierte Dif-

ferenz –5,51; 95%-KI –12,91 bis 1,88; p = 0,14) oder im *räumlichen Vorstellungsvermögen* (geschätzte adjustierte Differenz –0,12; 95%-KI –1,89 bis 1,65; p = 0,89).

Fazit der Studienautoren

Das Nutzen/Risiko-Profil einer Hormonbehandlung mit Testosteron wird je nach Studienergebnis derzeit unterschiedlich bewertet. Besonders kontrovers diskutiert werden dabei mögliche Auswirkungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch Effekte auf die Gedächtnisfunktionen sind bei einer alternden Bevölkerung von großem Interesse.

Die beiden vorliegenden Studien ließen *keinen nennenswerten Vorteil* einer Testosteron-Gabe im Vergleich zu Placebo erkennen. In der kardiovaskulären Studie kam es unter Testosteron sogar zu einer stärkeren Zunahme sowohl des nicht-kalzifizierten Plaque-Volumens als auch des gesamten Plaque-Volumens. Trotz dieser ungünstigen Effekte, die auf beschleunigte atherosklerotische Prozesse hinweisen, nahm die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse aber nicht zu.

In der kognitiven Funktionsstudie war die Behandlung mit Testosteron weder mit einer Besserung der Gedächtnisleistung noch mit der von anderen kognitiven Funktionen verbunden. Daher besteht keine Indikation für eine Testosterongabe in dieser Patientenpopulation.

Quellen

Budoff MJ, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA* 2017;317:708–16.
Resnick SM, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017;317:717–27.



Zusatzmaterial

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

Aortenklappen-Stenose

Neue Klappe per Katheter implantiert ist genauso gut wie durch Operation eingesetzt

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Patienten mit schwerer Aortenstenose und intermediärem Operationsrisiko kann eine neue Aortenklappe statt chirurgisch auch perkutan mit einem Katheter implantiert werden, so das Ergebnis der multizentrischen, internationalen randomisierten SURTAVI-Studie (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation), die bei der 66. Wissenschaftlichen Jahrestagung des American College of Cardiology am 17. März 2017 in Washington vorgestellt und parallel im New England Journal of Medicine publiziert wurde.

Eine Transkatheter-Aortenklappen-implantation (TAVI) ist bislang vorwiegend Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose vorbehalten, bei denen ein chirurgischer Eingriff sehr risikoreich wäre. Bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko wird die TAVI zwar eingesetzt, bislang zeigte aber nur die PARTNER-2-Studie [1] eine ähnliche Wirksamkeit wie die Operation. In die nun vorgestellte zweite große Studie zu dieser Frage, die internationale multizentrische randomisierte SURTAVI, wurden in 87 Zentren in den USA, Kanada und Europa mehr als 1700 Patienten aufgenommen, deren Risiko für die operative Sterblichkeit zwischen 3 und 15 % lag. Ein interdisziplinäres Herzteam schätzte das Risiko anhand des Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality (STS-PROM) und des klinischen Status ein und beurteilte die Eignung der Patienten für die Studie. Randomisiert wurde die Aortenklappe chirurgisch oder mithilfe eines Katheters eingesetzt. Die meisten Patienten (84 %) der TAVI-Gruppe erhielten das CoreValve-Klappensystem der ersten Generation, 16 % wurde das modernere Evolut-R-Klappensystem implantiert. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt umfasste die Gesamtsterblichkeit und schwere, mit Be-

hinderung einhergehende Schlaganfälle innerhalb von zwei Jahren. Zum Nachweis der Nichtunterlegenheit wurde ein bayesianisches statistisches Verfahren eingesetzt.

TAVI mit Operation vergleichbar

Insgesamt wurden 1746 Patienten randomisiert, davon 879 in die TAVI- und 867 in die Operationsgruppe. Zur modifizierten Intent-to-Treat-Gruppe (mITT) gehörten Patienten, bei denen eine Prozedur versucht wurde; dies waren 864 in der TAVI- und 796 Patienten in der Operationsgruppe. Tatsächlich erhielten 863 Patienten ein Klappensystem mit dem Katheter, 794 Patienten wurden dazu operiert. Die demographischen Parameter und die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten in den beiden Gruppen waren ähnlich. Das Durchschnittsalter lag bei knapp 80 Jahren, rund 57 % waren Männer, der STS-PROM lag bei 4,5 %. Die Patienten hatten eine sehr starke koronare Belastung, fast 40 % hatten schon eine perkutane Angioplastie durchgeführt oder einen Bypass erhalten. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Nach zwei Jahren betrug die Mortalitäts- und Schlaganfallrate bei TAVI 12,6 %, bei Operation



Zusatzmaterial

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

14,0 %. Damit konnte eine sehr stabile statistisch signifikante Nichtunterlegenheit der TAVI im Vergleich zur Operation nachgewiesen werden. Die Gesamtsterblichkeit allein lag nach 30 Tagen mit TAVI bei 2,2 %, mit Operation bei 1,7 %. Nach zwei Jahren betrug die Gesamtmortalität 11,4 % mit TAVI und 11,6 % bei Operation. Die Rate schwerer Schlaganfälle lag nach zwei Jahren bei 2,6 % mit TAVI und 4,5 % mit Operation (Abb. 1). Dies weist auf einen Vorteil der TAVI hin. Die Ergebnisse waren auch in verschiedenen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Körpermassenindex, Auswurfraction) konsistent.

Bessere Lebensqualität nach 30 Tagen mit TAVI

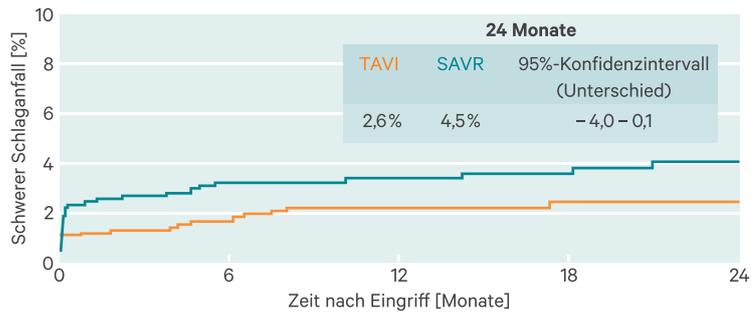
Unter den durch den Eingriff bedingten Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage waren

- Schlaganfälle (3,4 vs. 5,6 %)
 - Transfusionsbedarf (kein Bedarf 87,5 % vs. 58,9 %)
 - Nierenversagen Stadium 2 bis 3 (1,7 vs. 4,4 %)
 - kardiogener Schock (1,1 vs. 3,8 %)
 - Vorhofflimmern (12,9 vs. 43,4 %)
- bei TAVI signifikant seltener als bei Operation. Nach 30 Tagen war die Lebensqualität der TAVI-Patienten besser als die der Operierten. Bei TAVI verbesserte sich die Klappen-Hämodynamik stärker mit einem niedrigeren transvalvulären Druckgradienten und einer größeren Öffnungsfläche im Vergleich zur Operation. Bei den operierten Patienten kam es zu weniger lebensbedrohlichen oder großen Blutungen (9,3 vs. 12,2 %) und

seltener zu residualen Klappeninsuffizienzen. Schrittmacher mussten den Operierten ebenfalls seltener implantiert werden als den TAVI-Patienten (6,6 vs. 25,9 %). Die NYHA-Klasse verbesserte sich in beiden Gruppen ähnlich.

TAVI bei intermediärem Risiko bevorzugen

Für Diskutant Prof. Dr. David Cohen, Kansas City, waren vor allem die Ergebnisse zum Schlaganfall bedeutsam. Weltweit sei dies erst die dritte Studie, in der die Rate schwerer Schlaganfälle mit TAVI geringer war als mit Operation. Aus seiner Sicht sei dies ein „echter Nutzen“. Die TAVI war zwar im Hinblick auf die Sterblichkeit und die Schlaganfallrate zusammen nicht besser als die Operation, Cohen würde sie wegen der besseren Lebensqualität in den ersten 30 Tagen und wegen der rascheren Erholung der Patienten jedoch bevorzugen.



Patienten unter Risiko					
SAVR	796	674	555	407	241
TAVI	864	755	612	456	272

Abb. 1. Schwere Schlaganfälle innerhalb von zwei Jahren bei Patienten mit Aortenklappenstenose, denen eine neue Aortenklappe mit dem Katheter (TAVI) oder mittels Operation (SAVR) eingesetzt wurde [nach Reardon MJ, et al. 2017]

Quellen

- Reardon MJ et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding bioprosthesis compared with surgical aortic valve replacement in patients at intermediate surgical risk: first results from the SURTAVI clinical trial. ACC 2017, Washington DC, 17.-19. März 2017, Abstract 400-18. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4223/presentation/38090>
- Reardon MJ, et al. Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2017;376:1321-31.

Literatur

- Leon MB et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374:1609-20.

Cholesterolsenker

Evolocumab hat keinen nachteiligen Effekt auf Gedächtnis oder Kognition

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Der Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Typ9(PCSK9)-Inhibitor Evolocumab hat zusätzlich zu einem CSE-Hemmer gegeben über mindestens zwei Jahre keine nachteiligen Wirkungen auf Gedächtnis oder Kognition, so das Ergebnis der EBBINGHAUS-Studie, einer Substudie der FOURIER-Studie.

Einige Fallberichte und zwei kleinere klinische Studien über sechs Monate wiesen darauf hin, dass Cholesterolsyntheseenzym(CSE)-Hemmer kognitive Defizite auslösen könnten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA veranlasste deshalb im Jahr 2012, dass das erhöhte Risiko einer unerwünschten

Wirkung auf die Kognition in die Packungsbeilage aufgenommen wurde. Allerdings konnten die Befunde in großen randomisierten Studien nicht bestätigt werden und im Jahr 2014 schlussfolgerte die Statin Cognitive Safety Task Force, dass CSE-Hemmer keine kognitiven Nebenwirkungen auslösen.



Zusatzmaterial

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

Eine Metaanalyse der Nebenwirkungen aus sechs Studien mit 9581 Patienten ergab jedoch mit PCSK9-Inhibitoren ein erhöhtes kognitives Risiko (Hazard-Ratio 2,3). Die Ereignisraten waren jedoch mit unter 1 % gering. Außerdem kann Evolocumab als monoklonaler Antikörper die Blut-Hirnschranke nicht durchdringen. In die FOURIER-Studie waren in 30 Ländern 27 564 Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingeschlossen

worden [2]. Sie ergab, dass durch die zusätzliche Behandlung mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab (Repatha®) das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse relativ um 15 % gesenkt werden konnte im Vergleich zu Placebo.

In der Substudie EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 binding antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects) wurde bei 1974 Patienten (72 % Männer, Durchschnittsalter 63 Jahre) das Risiko für kognitive Störungen untersucht. Sie wurden mit der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) zu Beginn der

Studie, nach 24, 48 und 96 Wochen untersucht [1]. Hierbei wurden unter anderem Aufmerksamkeit, Erinnerungs- und Organisationsvermögen beurteilt. Außerdem wurden die vom Patienten beurteilte Kognition am Studienende sowie die von den Untersuchern berichteten kognitiven Nebenwirkungen berücksichtigt. Die Studie war auf Nichtunterlegenheit angelegt.

Bei allen Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten der Placebo- und der Evolocumab-Gruppe. Es zeigte sich auch keinerlei Assoziation mit besonders tiefen Low-Density-

Lipoprotein(LDL)-Cholesterol-Werten unter 25 mg/dl.

Fazit

Bei einer Anwendung über zwei Jahre hat der PCSK9-Inhibitor Evolocumab keine unerwünschten Wirkungen auf Gedächtnis und Kognition von Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Quellen

1. Guigliano RP et al. Primary results of EBBINGHAUS, a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER Trial. ACC 2017, Washington DC, 17. bis 19. März 2017, <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4223/presentation/38095>.
2. Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713–22.

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Herzinsuffizienz

Eisenmangel leitliniengerecht therapieren

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Viele Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) weisen einen Eisenmangel oder eine Anämie auf. Da sich die Symptome einer Herzinsuffizienz mit denen einer Eisenmangelanämie überlappen können, wird letztere nicht immer erkannt. Über diagnostische Schritte und Algorithmen zur Therapiefindung diskutierten Mediziner auf einem von der Firma Vifor Pharma veranstalteten Symposium im Rahmen des diesjährigen Kardiologenkongresses.

Nicht nur Patienten mit gastrointestinalen oder onkologischen Erkrankungen leiden unter Eisenmangel. Auch andere Erkrankungen,

bei denen chronische Entzündungsprozesse beteiligt sind, gehen mit Eisenmangel einher. Eine aktuelle Registerstudie zeigte, dass 42,5 % der

1198 eingeschlossenen CHI-Patienten an Eisenmangel litten (definiert als Ferritin < 100 ng/ml oder Ferritin 100–300 µg/l bei einer Transferrin-Sättigung [TSAT] < 20 %). Eine Anämie hatten 18,9 % der Patienten [5]. Ein Grund für die unterschätzte Häufigkeit: Einige der typischen Eisenmangel-Symptome sind auch Kardinalsymptome einer CHI, darunter Dyspnoe, körperliche Schwäche, Müdigkeit und Adynamie, sagte *Wolfram Döhner, Berlin*.

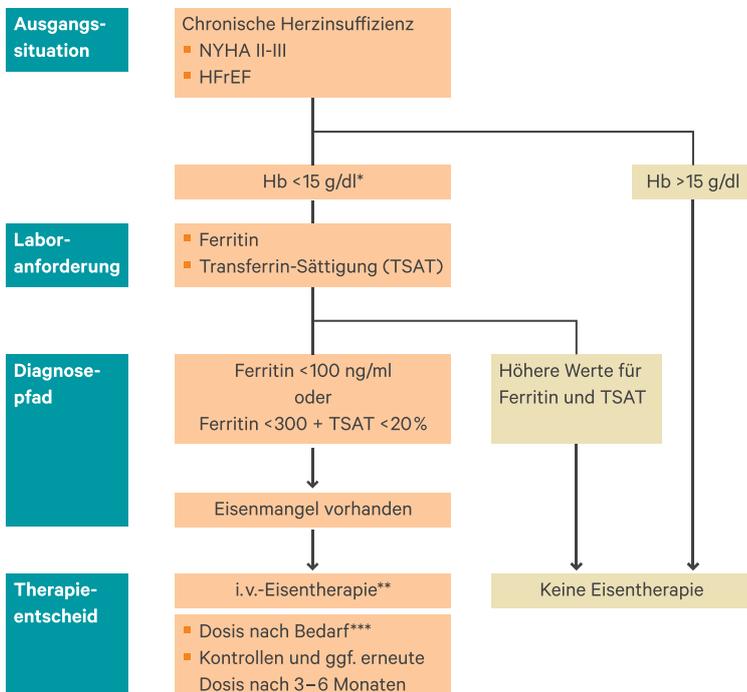
Eisenmangel und Anämie wirken sich additiv auf die Leistungsminderung bei Herzinsuffizienz aus. Leide ein Patient zusätzlich noch an Diabetes mellitus, würde dies die Überlebenschancen überadditiv reduzieren, so *Malte Kelm, Düsseldorf*.

Diagnostik des Eisenmangels

In der aktuellen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird bei neu diagnostizierten Patienten mit Herzinsuffizienz die parallele Abklärung eines Eisenmangels empfohlen [4]. Hilfreiche Parameter sind Serum-Ferritin und TSAT (Empfehlungsgrad I C). Einen Algorithmus für die Diagnostik gibt **Abbildung 1**.

Welche Eisensubstitution für welchen Patienten?

Über die Ernährung können CHI-Patienten einen ausgeprägten Eisenmangel praktisch nicht ausgleichen. Darauf wies *Mahir Karakas, Hamburg*, in seinem Vortrag hin. Die Eisenresorption im Zwölffingerdarm beträgt normalerweise 1 bis 2 mg/Tag. Über eine orale Medikation kann die Resorption auf 10 mg/Tag gesteigert werden. Eine chronische Inflammation erhöht jedoch unter anderem die Hcpidin-Produktion. Als Folge wird



* Sofern Hinweis auf relevante Anämie: Abklärung initiieren

** Beste klinische Evidenz/IIA-Empfehlung ESC: Eisen(III)-carboxymaltose

*** Siehe Dosierschema Fachinformation

Abb. 1. Diagnose-Algorithmus Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz [nach 2] ESC: Europäische Gesellschaft für Kardiologie; Hb: Hämoglobin; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; i. v.: intravenös; NYHA: New York Heart Association

Tab. 1. Ermittlung des Eisenbedarfs mit Eisen(III)-carboxymaltose nach Fachinforamtion [3]

Hämoglobin-Wert	Körpergewicht (KG) des Patienten		
	< 35 kg	35 bis < 70 kg	70 kg und mehr
< 10 g/dl (< 6,2 nmol/l)	500 mg	1500 mg	2000 mg
10–14 g/dl (6,2–8,7 nmol/l)	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 14 g/dl (> 8,7 nmol/l)	500 mg	500 mg	500 mg

Die maximale Dosis beträgt 20 mg/kg KG bei Infusion bzw. 15 mg/kg KG bei Injektion bei maximal 1000 mg pro Applikation und Woche. In der Hämodialyse beträgt die maximale Dosis/Tag 200 mg.

die Eisenaufnahme im Darm blockiert. Außerdem wird weniger Eisen aus den Speichern freigesetzt. Ob eine orale Eisengabe für Patienten mit CHI bei Eisenmangel ausreicht, sollte beispielsweise in der IRONOUT-HF-Studie getestet werden. Hier erreichte man mit einer oralen Eisengabe zwar gegenüber Placebo eine leichte Verbesserung von Laborparametern wie Ferritin und TSAT. Die Werte erreichten nach 16 Wochen aber kaum den Normbereich der einzelnen Parameter.

Der therapeutische Nutzen einer intravenösen Eisengabe bei CHI wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien untersucht, darunter FAIR-HF, CONFIRM-HF und EFFECT-HF. In FAIR-HF waren 459 Patienten mit CHI und Eisenmangel eingeschlossen und 2:1 randomisiert worden. Von den Patienten, die Eisen(III)-carboxymaltose (Ferinject®) erhielten, erreichte die Hälfte nach eigenem Urteil eine gute oder mäßige Verbesserung des Gesamtzustands, unter Placebo war dies

bei 27 % der Patienten der Fall. Auch beim 6-Minuten-Gehtest kam es mit intravenösem Eisen im Gegensatz zu Placebo zu einer Verbesserung [1]. Die Patienten hatten mit intravenösem Eisen nach 24 Wochen den Normbereich von 100 bis 300 ng/ml Ferritin und 25 bis 35 % TSAT erreicht.

ESC-Leitlinie empfiehlt Gabe von intravenösem Eisen

In der ESC-Leitlinie wird empfohlen, bei symptomatischen CHI-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und Eisenmangel eine Gabe von intravenösem Eisen in Form von Eisen(III)-carboxymaltose in Betracht zu ziehen, und zwar

- bei einem Serum-Ferritin-Wert < 100 ng/ml, oder
- bei einem Serum-Ferritin-Wert zwischen 100 und 299 ng/ml und einer TSAT < 20 %

(Empfehlungsgrad IIa A) [4].

Der Eisenbedarf richtet sich nach dem Körpergewicht und dem Hämoglobin-Wert (Tab. 1).

Ausblick: Werden harte Endpunkte erreicht?

Ob mit der intravenösen Gabe von Eisen(III)-carboxymaltose auch harte Endpunkte wie eine Verringerung des Herztods oder von erneuten Krankenhausaufenthalten erreicht werden können, soll derzeit mit der FAIR-HF-2-Studie gezeigt werden. Ergebnisse werden bis 2020 erwartet.

Quelle

Prof. Dr. Wolfram Döhner, Berlin, Prof. Dr. Malte Kelm, Düsseldorf, Priv.-Doz. Dr. Mahir Karakas, Hamburg, Symposium „Eisenmangeltherapie in der Herzinsuffizienz – von der Leitlinie in die Praxis“, veranstaltet von Vifor Pharma im Rahmen der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 20. April 2017.

Literatur

1. Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–48.
2. Doehner W, et al. Eisenmangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – diagnostische Algorithmen und therapeutische Optionen anhand der aktuellen Studienlage. *Dtsch med Wochenschr* 2017 Mar 16 [Epub ahead of print]. doi: 10.1055/s-0043-100900.
3. Fachinformation Ferinject®. Vifor Pharma. Stand September 2015.
4. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
5. von Haehling S, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol* 2017 Feb 22 [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s00392-016-1073-y.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

Substitutionstherapie wirkt mindestens vier Jahre

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Für die Behandlung eines schweren Alpha-1-Antitrypsin-Mangels (A1-AT-Mangels) steht eine Substitutionstherapie zur Verfügung, deren Wirksamkeit in einer Phase-III-Studie im Vergleich zu Placebo nachgewiesen ist. Aktuell publizierte Daten zu einer Verlängerung dieser Studie um weitere zwei Jahre belegen, dass der Effekt einer Substitutionsbehandlung mit Respreeza® auch über vier Jahre anhält. Diagnose und Therapie des A1-AT-Mangels wurden bei einem von CSL Behring veranstalteten Satellitensymposium beim DGP-Kongress 2017 in Stuttgart diskutiert.

Der A1-AT-Mangel ist eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel oder das vollständige Fehlen von Alpha-1-Antitrypsin (A1-AT) gekennzeichnet ist. A1-AT schützt in der Lunge das Gewebe vor dem körpereigenen Enzym Neutrophilen-Elastase, einem proteolytisch wirkenden Enzym, das neben bakteriellen Proteinen auch körpereigenes Elastin abbauen kann. Bei einem A1-AT-Mangel zerstört die Neutrophilen-Elastase das Lungengewebe.

Bei Erwachsenen manifestiert sich der A1-AT-Mangel vor allem an der Lunge, häufige Symptome sind Dyspnoe, Stenoseatmung und Husten. Etwa 85 % der Betroffenen entwickeln vor allem bei gleichzeitigem Tabakkonsum ein progressives schweres *Lungenemphysem*. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Rauchern mit A1-AT-Mangel liegt bei 48 bis 52 Jahren, von Nichtrauchern bei 60 bis 68 Jahren.

Der A1-AT-Mangel gehört zu den seltenen Erkrankungen. Unter diesen ist er jedoch eine der häufigsten potenziell lebensverkürzenden, chronischen angeborenen Störungen. Nach Schätzungen sind in Deutschland 8 000 bis 16 000 Menschen von einem

schweren A1-AT-Mangel betroffen, behandlungsbedürftig sollen etwa 3500 Personen sein. Tatsächlich therapiert werden etwa 1200 Patienten, sodass davon auszugehen ist, dass die Erkrankung häufig nicht richtig erkannt wird.

Alle COPD-Patienten testen

Die nationale COPD-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt bei allen COPD-Patienten einmal den A1-AT-Serumspiegel zu bestimmen. Falls erforderlich, können sich dann weiterführende genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen der Familienmitglieder anschließen.

Zur Therapie empfiehlt die COPD-Leitlinie eine wöchentliche Substitution mit Alpha-1-Antitrypsin (60 mg/kg Körpergewicht) bei homozygotem A1-AT-Mangel bei Patienten, deren A1-AT-Serumspiegel mindestens 35 % unter dem Normwert von 80 bis 200 mg/dl liegt mit mittelgradiger Funktionseinschränkung der Lunge ($FEV_1 < 50\%$ vom Sollwert) und/oder einem ausgeprägtem jährlichen Verlust der $FEV_1 > 50$ ml. Je früher die Therapie beginnt, umso größer sind die Überlebenschancen der Patienten.

Wirksamkeitsnachweis in Phase-III-Studie

In der RAPID-Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Behandlung mit Respreeza® über 24 Monate ($n = 93$) der Rückgang der Lungendichte im CT bei maximaler Inspiration [TLC] um im Mittel 34 % pro Jahr im Vergleich zu Placebo ($n = 87$) verringerte ($p = 0,03$) [1]. Damit konnte erstmals ein signifikanter Vorteil für die Substitutionstherapie nachgewiesen werden. Alle Teilnehmer wurden anschließend in der RAPID-Extension-Studie für weitere 24 Monate mit Respreeza® behandelt [2]. Es gab damit eine Frühstarter- und eine Spätstarter-Gruppe mit einer Behandlungsdauer von insgesamt 48 ($n = 76$) bzw. 24 Monaten ($n = 74$).

Bei den Patienten, die die Extension-Studie vollständig durchliefen, nahm die Lungendichte mit 1,44 bzw. 1,27 g/l pro Jahr („Frühstarter“ vs. „Spätstarter“) ebenfalls geringfügig ab. Die „Frühstarter“-Patienten konnten also von der Substitutionsbehandlung weiter profitieren. Vor allem aber verlangsamte sich der Abbau von Lungengewebe nun ebenso deutlich auch bei den Patienten, die in den ersten 24 Monaten Placebo erhalten hatten. Den in der ersten Phase erlittenen Verlust an Lungengewebe konnten die „Spätstarter“ allerdings nicht mehr aufholen. Die Studiendaten sprechen deshalb für einen möglichst frühen Therapiestart.

Sport und Singen zur Therapie

Zu den nicht medikamentösen Therapieverfahren gehören *körperliches Training* wie Ausdauer- und Krafttraining. Zum Ausdauertraining eignet sich beispielsweise Radfahren, das auch bei eingeschränkter Gehfähigkeit machbar ist und bei starker Dyspnoe von den Patienten dennoch toleriert wird. Alltagsnah ist das Gehtraining, das insgesamt die Koordination verbessert und im Prinzip jederzeit einsetzbar ist. Kraft kann

in Form von Hypertrophie-Training zwei bis drei Tage/Woche trainiert werden. Mit dem Training der unteren Extremitäten wird die Mobilität gefördert, während das Training der Arme eine größere Bedeutung für Alltagsfähigkeiten hat. Ein Kraftausdauer-Training muss vier- bis fünfmal pro Woche erfolgen. Wenn Sport nicht möglich ist (oder auch nach dem Sport), sollen die Patienten singen. Durch eine Stunde

Singen pro Woche verbessern sich bei COPD nach 4 und 12 Monaten die FEV1 und die 6-Minuten-Gehstrecke signifikant [3].

Quelle

Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg, Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg, Prof. Dr. Andreas Rembert Koczulla, Marburg; „Aktenzeichen COPD: klarer Sachverhalt oder Verdacht auf A1-AT-Mangel?“, Satellitensymposium beim 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Stuttgart, 22. März 2017, Veranstalter: CSL Behring.

Literatur

1. Chapman KR et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha 1 deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:360–68.
2. McElvaney NG, et al. Long-term efficacy and safety of alpha 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Resp Med.* 2017;5:51–60.
3. McNaughton A, et al. Sing Your Lungs Out: a qualitative study of a community singing group for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMJ Open* 2016;6:e012521. doi:10.1136/bmjopen-2016-012521.

Klug entscheiden

Gemeinsam mit dem Patienten

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Viele Maßnahmen in der inneren Medizin sind zwar evidenzbasiert und sogar in Leitlinien empfohlen, werden aber nicht ausreichend umgesetzt. Andere Behandlungskonzepte mit geringerer Evidenz werden dafür häufiger eingesetzt. Die DGiM (Deutsche Gesellschaft für innere Medizin) stellt sich dem mit ihrer Klug-entscheiden-Kampagne entgegen und geht damit über das amerikanische Choosing-wisely hinaus, das vor allem die Überversorgung adressiert. Auf der Jahrestagung 2017 der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) wurden im März ausgewählte Empfehlungen vorgestellt und diskutiert, die für die direkte Arzt-Patienten-Interaktion von unmittelbarer Relevanz sind.

Die einzelnen Fachgesellschaften der DGiM haben positive (Tab. 1) und negative (Tab. 2) Empfehlungen für ihr Fachgebiet erarbeitet. Es handelt sich dabei nicht um Alternativen zu Leitlinien, sondern um einzelne Empfehlungen, die mehr Beachtung erhalten sollten. Um zu identifizieren, was überhaupt sinnvoll sein kann, ist es sicherlich unerlässlich, dass sich Arzt und Patient gemeinsam über das Ziel der Therapie klar werden. Eine molekulare Tumordiagnostik soll durchgeführt werden, bevor die entsprechende Therapie begonnen wird. Allerdings soll der Patient auch vorher aufgeklärt werden, was er sich von einer weite-

Tab. 1. Ausgewählte Positivempfehlungen [nach Fölsch UR, Hasenfuß G]

Für über 65 Jahre alte Männer soll ein Screening auf ein Bauchaortenaneurysma mittels Ultraschall erfolgen.
Nach osteoporosetypischen Frakturen soll bei älteren Patienten in der Regel eine spezifische Osteoporosetherapie eingeleitet werden.
Alle Patienten mit Diabetes mellitus sollen bei Einleitung einer medikamentösen Therapie eine spezifische Schulung erhalten.
Eine molekulare Tumordiagnostik soll bei allen Patienten durchgeführt werden, bei denen dies eine relevante therapeutische Konsequenz hat.
Bei Erwachsenen > 60 Jahre, bei Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung oder erhöhter Exposition sowie bei Personen, die als mögliche Infektionsquelle für Risikopersonen fungieren, soll eine Influenza-Impfung durchgeführt werden.
Bei Intensivpatienten sollen frühzeitig das Therapieziel, die medizinische Indikation sowie der Patientenwillen evaluiert werden.
Bei Patienten mit Vorhofflimmern und dadurch erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score bei Frauen > 1, bei Männern ≥ 1) soll eine unbefristete Blutverdünnung (orale Antikoagulation) durchgeführt werden.
Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung sollen das Angebot einer vorausschauenden Versorgungsplanung (Advance Care Planning) erhalten. Die Gesprächsbegleitung zur vorausschauenden Versorgungsplanung soll frühzeitig im Verlauf sowie wiederholt bei wesentlichen Veränderungen von Befinden und Prognose angeboten werden.
Jedem Raucher mit einer chronischen Lungenerkrankung sollte eine strukturierte Tabakrauchentwöhnung angeboten werden.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Ausgewählte Negativempfehlungen [nach Fölsch UR, Hasenfuß G]

Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz soll eine Ernährung durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) nicht erfolgen.
Benzodiazepine oder andere Sedativa bzw. Hypnotika sollen bei älteren Patienten nicht als Mittel der ersten Wahl im Falle von Schlafstörungen, Agitation oder Delir eingesetzt werden.
Eine tumorspezifische Therapie bei Patienten mit soliden Tumoren und den folgenden Patientencharakteristika soll nicht durchgeführt werden, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt sind: a) schlechter Allgemeinzustand (WHO/ECOG > 2); b) kein Ansprechen bei vorherigen evidenzbasierten Tumortherapien; c) keine harte Evidenz, die den klinischen Nutzen einer weiteren Tumortherapie unterstützt.
Patienten mit unkomplizierten akuten oberen Atemwegsinfektionen inklusive Bronchitis sollen nicht mit Antibiotika behandelt werden.
Nach unkomplizierter perkutaner Koronarintervention (PCI) soll eine routinemäßige „Kontrollkoronarangiographie“ nicht durchgeführt werden.
Hohe orale Flüssigkeitsmengen sollen nicht eingesetzt werden, um die Nierenfunktion zu bessern oder „Nieren zu spülen“.
Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) soll eine langfristige systemische Corticosteroidtherapie als Rezidivprophylaxe nicht durchgeführt werden.

ren Therapielinie überhaupt versprechen kann.

Aber auch eigentlich offensichtliche Maßnahmen wie die Schulung von Diabetikern und das Angebot einer Tabakentwöhnung für Patienten mit chronischer Lungenerkrankung dürfen nicht im Rahmen der Routineabläufe untergehen.

Die Ernährung von dementen Patienten soll möglichst lange oral erfolgen. Eine eventuell leichtere Pflege bei Ernährung durch eine perkutane

endoskopische Gastrostomie wiegt nicht die potenziellen Komplikationen auf. Ebenfalls problematisch bei älteren Patienten ist die häufige Verordnung von Benzodiazepinen, insbesondere wegen des erhöhten Frakturrisikos.

Fazit

Es existieren viele, eigentlich bekannte Handlungsoptionen, die gemeinsam mit den Patienten besser umgesetzt werden könnten. Natürlich

muss die Honorierung ausreichend sein, um sie verwirklichen zu können. Umso wichtiger ist es, keine Ressourcen für wenig geeignete Interventionen einzusetzen.

Quellen

Ulrich Fölsch, Kiel; Symposium „Klug entscheiden in der inneren Medizin“, DPG-Jahrestagung 2017, Stuttgart, 24.03.2017.
 Fölsch UR, Hasenfuß G. Gemeinsam mit dem Patienten klug entscheiden. Internist 2016;57:540–50.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Entzündliche Dermatosen: Biologika-Therapie

Churg-Strauss-Syndrom: Grundlagen, Diagnostik, Behandlungszugänge

Im klinischen Alltag multiresistente Erreger berücksichtigen

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Infektionen mit multiresistenten Erregern bedeuten eine wachsende Herausforderung im klinischen Alltag. Wann sollte ein Patient auf Erreger gescreent werden? Welches Hygienemanagement ist sinnvoll, welches übertrieben? Welche Therapiemaßnahmen sollten wann zum Einsatz kommen? Diese und viele weitere Fragen diskutierten Mediziner und Pharmazeuten in Workshops und Vorträgen im Rahmen der von MSD veranstalteten Fortbildung „i3 – Impulse in der Infektiologie“ Anfang März in München.

Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Arzneimittelresistenzen von Krankheitserregern könnten im Jahr 2050 weltweit jährlich 10 Millionen Todesopfer fordern. So lautet eine Schätzung des „Review on Antimicrobial Resistance“ (AMR) unter der Annahme, dass keine Gegenmaßnahmen er-

griffen würden [5]. Die Entwicklung oder Entdeckung wirksamer Antinfektiva ist daher wichtig, ebenso wie ein vernünftiger Umgang mit ihnen. Häufiger als Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*(MRSA)-Stämme finden sich in Kliniken inzwischen multiresistente gramnegative Erreger (MRGN), erläuterte

Beatrice Grabein, München. Relevante Vertreter dieser Gruppe sind *Pseudomonas aeruginosa* oder *Klebsiella pneumoniae*, die beispielsweise auch nicht mehr auf Carbapeneme ansprechen (Glossar).

Nasszelle als besondere Herausforderung bei der Desinfektion

Mathias W. Pletz, Jena, stellte einen Patientenfall vor, an dem exemplarisch die Herangehensweise diskutiert wurde, wenn ein Patient möglicherweise mit 4MRGN infiziert ist oder es gar einen Ausbruch in einer Klinik gibt (Kasten Patientenfall).

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) empfiehlt, Patienten mit Risiko für eine Besiedelung oder Infektion mit 4MRGN *Klebsiella* spp. zu screenen (Rektalabstrich, ggf. Urin und chronische Wunden) und bis zum Vorliegen der Ergebnisse zu isolieren [2]. Das gleiche gilt für Patienten mit Risiko für eine Besiedelung, die

Patientenfall: 4MRGN – *Klebsiella pneumoniae*

Im Sommer 2015 wird eine 34-jährige Patientin (diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, Erstdiagnose 2014, Zustand nach 4xR-CHOP [Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison] 2014 in Tunesien) wegen Dyspnoe und beginnender oberer Einflusstauung in die Klinik aufgenommen, MRGN-Status ist nicht bekannt. Sie erhält nach PET-CT (Ann Arbor Stadium IV) R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) und Prophylaxe mit Ciprofloxacin bei Neutropenie. 14 Tage später entwickelt sie Fieber (40 °C), Blutdruck (RR) 90/60 mm Hg trotz Volumengabe, Herzfrequenz 140/min, Sättigung 80 % bei RL, Verlegung auf Intensivstation, Catecholamine, Intubation nicht erforderlich.

Sie erhält Vancomycin/Meropenem, es erfolgt ein Wechsel des zentralen Venenkatheters (ZVK). Der Urin ist unauffällig, in der Blutkultur des ZVK finden sich multiresistente *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae*. Die Vancomycin-Gabe wird gestoppt (Rationale: Nephrotoxizität in Kombination mit Colistin), Meropenem (1 g 1–1–1) wird fortgeführt, zusätzlich erhält sie Colistin (Loading-Dose 5 Mio E i. v. über 2 h, 12 h nach Loading-Dose 2,5 Mio E 1–0–1)/Tigecyclin (100 mg 1–0–1 i. v.) und wird isoliert. Kontaktpersonen werden ebenfalls gescreent. Die Antibiotikagabe erfolgt über 14 Tage, Folgeblutkulturen von Tag 3 sind negativ, 4MRGN *K. pneumoniae* im Stuhl nicht sanierbar. Die Patientin wird drei Tage nach Ende der Antibiotikatherapie entlassen.

Das Zimmer auf der Normalstation wird nach Verlegung der Patientin desinfiziert. Es werden zwölf Umgebungsabstriche genommen (Türklinken, Waschbecken, Toilettenrand etc.) – ohne Nachweis von 4MRGN *K. pneumoniae*. Kurze Zeit später wird ein neuer Patient in das Zimmer verlegt (Vancomycin-resistente Enterokokken im Aufnahmescreening, 86 Jahre alt, Plasmozytom-Erstdiagnose, Ulkus am rechten Unterschenkel bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit). Im Wundabstrich finden sich 4MRGN *K. pneumoniae*. Der Patient wird mit Tigecyclin/Meropenem therapiert. Der Erreger kann aus der Wunde, aber nicht aus dem Stuhl eliminiert werden. Der Patient verstirbt an Lungenembolie.

Es erfolgt eine H₂O₂-Raum-Vernebelung, v. a. der Nasszelle. Ein Screening der Station auf 4MRGN über vier Wochen ergibt keine weiteren Fälle.

Glossar

3MRGN: Multiresistente gram-negative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz gegen drei der vier Antibiotikagruppen Acylaminopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Chinolone

4MRGN: MRGN mit Resistenz gegen alle vier oben genannten Antibiotikagruppen

beispielsweise im gleichen Zimmer gepflegt wurden. Ein Problem kann die anschließende Desinfektion des Zimmers darstellen: Im vorgestellten Fall hatte sich ein Patient mit 4MRGN *K. pneumoniae* infiziert, obwohl er keinen Kontakt zur infizierten Patientin hatte, die zuvor in dem Zimmer lag, und obwohl das Zimmer einer Schlussdesinfektion unterzogen worden war. Da mehr als ein Patient betroffen war, handelte es sich in diesem Fall um einen meldepflichtigen Ausbruch [1]. Zur Meldung verpflichtet ist in der Regel der feststellende Arzt. Bei der Desinfektion ist vor allem die Nasszelle problematisch. Bei 4MRGN Klebsiellen und *Acinetobacter* sollte eine H₂O₂-Raum-Vernebelung erfolgen. Außerdem sollten unterschrittpflichtige Schulungen des Personals in Händehygiene durchgeführt werden. Ein generelles Screening des Pflegepersonals ist nicht sinnvoll. War ein Patient im letzten Jahr in einer Klinik im Ausland, sollte er bei der Aufnahme auf 4MRGN gescreent werden.

Antimykotika im klinischen Alltag

Auch die Inzidenz von Pilzinfektionen nimmt zu. Vor allem auf Intensivstationen zeigt sich eine Zunahme von

Pilzinfektionen mit hoher Mortalität. Das läge unter anderem am steigenden Alter der Bevölkerung, sagte *Stefan Kluge, Hamburg*. Ein hohes Risiko, eine invasive Aspergillose zu entwickeln, besteht bei Neutropenie, hämatologischer Erkrankung, allogener Stammzelltransplantation oder Lungentransplantation ohne Prophylaxe. Um die Sterblichkeit bei Pilzinfektionen zu reduzieren, ist eine rasche Einleitung der antifungalen Therapie wichtig. Arzneimittel der ersten Wahl bei invasiver Aspergillose ist Voriconazol, gegebenenfalls auch liposomales Amphotericin B. Vor allem bei Voriconazol ist auf die Plasmaspiegel zu achten. Als Zweitlinien-Therapie stehen Casofungin und Posaconazol zur Verfügung.

Bei Hefepilzinfektionen sind Echinocandine Mittel der ersten Wahl. Azole der zweiten Generation (Posaconazol [Noxafil®], Isavuconazol [Cresemba®]) scheinen gegenüber Voriconazol Vorteile zu haben: In Studien zeigte sich Isavuconazol Voriconazol in der Wirksamkeit nicht unterlegen – bei einem besseren Nebenwirkungsprofil [4]. Problematisch sind allerdings die hohen Kosten.

Jörg Janne Vehreschild, Köln, stellte einen Fall vor, bei dem ein Patient mit akuter myeloischer Leukämie eine Pilzpneumonie entwickelt hatte (Nachweis von *Aspergillus fumigatus* und vereinzelt *Candida glabrata*). Er wurde von der Posaconazol-Prophylaxe auf Amphotericin B umgestellt und nach klinischer und bildmorphologischer Verbesserung mit Voriconazol entlassen. Sein Zustand verschlechterte sich und er wurde erneut aufgenommen. Er erhielt zunächst Amphotericin B, entwickelte dann aber ein akutes Nierenversagen. Die weitere Therapie nach Herdresektion erfolgte mit Isavuconazol.

Leitlinienempfehlungen uneinheitlich
Vehreschild wies darauf hin, dass die Empfehlungen in internationalen wie nationalen Leitlinien oft nicht einheitlich sind – selbst bei Heranziehen identischer Studien zur Bewertung. Außerdem decken sich die Empfehlungen nicht immer mit der Zulassung der Arzneimittel.

Fazit

Infektionen, sei es durch Pilze oder multiresistente Bakterien, bleiben eine Herausforderung im klinischen Alltag. Ihre Prophylaxe und auch die Therapie erfordern eine gute Abstimmung der einzelnen Fachkräfte.

Quelle

Dr. med. Beatrice Grabein, München, Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Jena, „3 – 4 MRGN: positiv gescreent – was tun?“; Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild, Köln, „Antimykotika im klinischen Alltag: alles easy oder was?“, Workshops im Rahmen der MSD-Veranstaltung „i3 – Impulse in der Infektiologie“, München, 10. März 2017.

Literatur

1. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Ausbruchmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen. Bundesgesundheitsbl 2002;45:180–6.
2. Empfehlung der KRINKO beim RKI. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Bundesgesundheitsbl 2012;55:1311–54.
3. Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. Rev Esp Quimioter 2013;26:173–88.
4. Maertens JA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:760–9.
5. O'Neill J (Chair). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. May 2016. <https://amr-review.org/Publications.html> (Letzter Zugriff am 24.03.2017).

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Parathyroidhormon** (Natpar, Shire) zur parenteralen Substitutionsbehandlung bei chronischem Hypoparathyreoidismus (siehe Notizen Nr. 4/2016)

■ **Rolapitant** (Varuby, Tesaro UK) zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen mit mäßig bis hoch emetogener Chemotherapie (siehe Notizen Nr. 4/2016)

Zulassungsempfehlung für Cerliponase alfa (Brineura, BioMarin): Das Enzym Cerliponase alfa soll als Enzymersatzbehandlung zugelassen werden bei neuronaler Ceroid-Lipofuszinose-Typ-2 (CLN2)-Krankheit, auch bekannt als Tripeptidyl-Peptidase-1 (TPP1)-Mangel, einer sehr seltenen, neurodegenerativen, tödlich verlaufenden Erkrankung im Kindesalter. Die Substanz wird mittels intrazerebroventrikulärer Infusion verabreicht. Die Therapie hat Orphan-Drug-Status und soll die Symptome der Erkrankung lindern und möglicherweise den Verlauf bremsen.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungsempfehlung für Dimethylfumarat (Skilarence, Almirall): Das Antipsoriatikum soll für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen angewendet werden, die eine systemische Therapie benötigen. Dimethylfumarat ist bereits zur Behandlung der multiplen Sklerose und als Bestandteil von Fumaderm bei Psoriasis vulgaris zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungsempfehlung für Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa, Pfizer): Die seit Juni 2013 als Orphan-Drug designierte Substanz soll nun zugelassen werden als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Patienten mit Philadelphia-Chromosom-

positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL sollten auf mindestens eine Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer nicht angesprochen haben.

Inotuzumab Ozogamicin ist ein humanisierter IgG4-Antikörper, der speziell humanes CD22 erkennt.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungsempfehlung für Nusinersen (Spinraza, Biogen Idec): Das Antisense-Oligonukleotid wird alle vier Monate im Rahmen einer Lumbalpunktion in den Liquorraum injiziert bei Patienten mit 5q-spinaler Muskelatrophie, einer seltenen häufig tödlich verlaufenden Erbkrankheit, die mit fortschreitender Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen einhergeht. Nusinersen ist die erste zugelassene Substanz in der EU bei spinaler Muskelatrophie. Die therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich bisher auf unterstützende Maßnahmen für die Patienten und ihre Angehörigen, um den Alltag mit den Symptomen bewältigen zu können, zum Beispiel Physiotherapie oder künstliche Beatmung, wenn nötig.

Das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen erhöht auf der Ebene des Spleißens im Zellkern die Produktion des SMN-Proteins (Survival Motor Neuron), dessen Mangel die Symptome der spinalen Muskeldystrophie bedingt.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungsempfehlung für Trientintetrahydrochlorid (Cuprior, GMP-OrphanSA): Der Kupfer-Chelatbildner soll für die Behandlung der Wilson-Krankheit bei Patienten ab 5 Jahren eingesetzt werden, wenn D-Penicillamin nicht vertragen wird. Der Wirkstoff bindet Kupfer aus dem Körper in einem stabilen Komplex, der über den Harn ausgeschieden werden kann. Zudem wird auch die Kupferabsorption aus dem Darm gehemmt. Der Zulassungsantrag erfolgte als sogenannter Hybrid-Antrag, das heißt unter Bezugnahme auf ein Referenzarzneimittel, in diesem Fall von Trientindihydrochlorid 300 mg Kapseln, das seit 1985 in der EU

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

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products). Das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

IQWiG www.iqwig.de

G-BA www.g-ba.de

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

zugelassen ist. Die Wirkung basiert auf dem gleichen Mechanismus, jedoch ist bei Cuprior im Gegensatz zum Referenz-

Notizen

produkt keine gekühlte Lagerung erforderlich.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungsempfehlung für Sarilumab (Kevzara, Sanofi-Aventis): Der Interleukin-6-Inhibitor soll angewendet werden in Kombination mit Methotrexat bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend angesprochen haben auf oder intolerant sind gegenüber einem oder mehreren DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs). Sarilumab kann auch als Monotherapie gegeben werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat besteht oder dieses aus anderen Gründen nicht angewendet werden kann.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) *empfohlen*: Der Angiogenesehemmer soll zukünftig bei der Behandlung des ersten Rezidivs eines Platin-sensiblen Ovarialkarzinoms auch in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungserweiterung für Maraviroc (Celsenti, ViiV) *empfohlen*: Der Entry-Inhibitor soll zur antiretroviralen Kombinationstherapie künftig ab einem Alter von zwei Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, BMS) *empfohlen*: Das Immuntherapeutikum soll künftig auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem urotheliale Karzinom nach Versagen einer Platin-haltigen Therapie eingesetzt werden können. Die Immuntherapie ist bereits zugelassen bei Melanom, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom,

klassischem Hodgkin-Lymphom und Kopf-Hals-Tumoren.

Mitteilung der EMA vom 21.4.2017

Abschluss der Sicherheitsüberprüfung von Selexipag (Uptravi, Actelion): Der bei pulmonaler arterieller Hypertonie eingesetzte Prostacyclin-Rezeptoragonist soll wie bisher verwendet werden. Es sind keine Änderungen der Packungsbeilage erforderlich. So lautet das Ergebnis der Sicherheitsüberprüfung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Die Überprüfung war durchgeführt worden, nachdem in Frankreich fünf Todesfälle aufgetreten waren. Es wurde jedoch keine erhöhte Sterberate durch die Verwendung von Selexipag beobachtet.

Mitteilung der EMA vom 7.4.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Sofosbuvir (Sovosbuvir, Gilead) und **Ledipasvir plus Sofosbuvir** (Harvoni, Gilead) bei jüngeren Patienten: Die antiviralen Therapien sind nun auch zur Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion bei Patienten ab 12 Jahren und 35 kg Körpergewicht zugelassen. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der FDA vom 7.4.2017

Zulassung für Deutetrabenazin (Austedo, Teva): Der Monoamin-Aufnahmehemmer wurde zugelassen zur Therapie von Patienten mit Huntington-Krankheit (Chorea Huntington), einer seltenen autosomal-dominant vererbten neurologischen Erkrankung. Deutetrabenazin ist strukturell verwandt mit dem bereits zugelassenen Wirkstoff Tetrabenazin, hat aber eine andere Pharmakokinetik und muss daher nur zwei- statt dreimal täglich eingenommen werden. Zudem erhofft man sich durch geringere Wirkstoffspiegelschwankungen weniger unerwünschte Wirkungen.

Mitteilung der FDA vom 3.4.2017

Zulassung für Valbenazin (Ingrezza, Neurocrine Biosciences): Valbenazin ist die erste zugelassene Therapie für Patienten mit Spätdyskinesien oder tardiver Dyskinesie. Die Patienten mit dieser neurologischen Störung leiden unter unfreiwilligen Bewegungen, vor allem des Kiefers, der Lippen und der Zunge. Die Betroffenen ziehen Grimassen, strecken die Zunge heraus und schmatzen. Auch unwillkürliche Bewegungen von Armen und Beinen oder Atembeschwerden können auftreten. Spätdyskinesien treten beispielsweise als unerwünschte Wirkung im Rahmen einer längerfristigen Therapie mit Neuroleptika der älteren Generation auf.

Mitteilung der FDA vom 11.4.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Cobimetinib (Cotellic, Roche) wegen zusätzlichen Warnhinweisen und neuen Empfehlungen zu Dosisanpassungen: Cobimetinib ist in Kombination mit Vemurafenib zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Cobimetinib blockiert eine Zellproliferation, die über die MAPK-Signalkaskade (MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase) angeregt wird. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über schwere Blutungsereignisse (einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen) sowie erhöhte Creatinphosphokinase (CPK)-Spiegel und Rhabdomyolysen unter Behandlung mit Cobimetinib, die nach Markteinführung und in laufenden klinischen Studien berichtet wurden. Es werden zusätzliche Warnhinweise und neue Empfehlungen zum klinischen Vorgehen bei Auftreten dieser Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom jeweiligen Schweregrad gegeben.

AkdÄ Drug Safety Mail 12-2017 vom 26.4.2017

Informationsbrief zu Enoxaparin-Natrium (Clexane, Sanofi) wegen Aktualisierung

der Angabe der Arzneimittelstärke, Erweiterung des Dosisregimes bei tiefen Venenthrombosen/Lungenembolie und Empfehlungen zur Anwendung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion zum Zweck der Harmonisierung der Produktinformationen in allen Mitgliedsstaaten der EU: Die Stärke von Enoxaparin-Natrium wird zukünftig sowohl in internationalen Einheiten (I. E.) Anti-Xa-Aktivität als auch in Milligramm (mg) angegeben: 1 mg Enoxaparin-Natrium entspricht 100 I. E. Anti-Xa-Aktivität.

Die Dosierungsempfehlungen zur Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien wurden erweitert: Enoxaparin-Natrium kann subkutan injiziert werden in einer Dosis von entweder einmal täglich 150 I. E./kg (1,5 mg/kg) Körpergewicht, empfohlen für Patienten ohne Komplikationen mit niedrigem Risiko für ein Rezidiv venöser Thromboembolien oder zweimal täglich 100 I. E./kg (1 mg/kg) Körpergewicht, für alle anderen Patienten, z. B. Patienten mit Adipositas, symptomatischer Lungenembolie, Tumorerkrankung, rezidivierender venöser Thromboembolie oder proximaler Thrombose (Vena iliaca). Bei terminaler Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 15 ml/min) wird die Anwendung nur zur Prävention einer Thrombusbildung während der Hämodialyse empfohlen.

AkdÄ Drug Safety Mail 11–2017 vom 13.4.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Cabozantinib (Cabometyx, Ipsen Pharma) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach zielgerichteter Therapie gegen VEGF: Das IQWiG bleibt nach einer neuerlichen Prüfung bei seiner bisherigen Einordnung und bescheinigt einen *Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Everolimus. In der Kategorie *Mortalität* ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß *erheblich*. Aufgrund der fehlen-

den Daten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und insbesondere auch zu den Nebenwirkungen ist eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich. Es wird aber davon ausgegangen, dass die negativen Effekte den Überlebensvorteil von Cabozantinib nicht infrage stellen.

Mitteilung des IQWiG vom 20.4.2017

Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) bei Hodgkin-Lymphom: Ein Zusatznutzen ist weder für Patienten belegt, die für eine weitere Stammzelltransplantation infrage kommen, noch für solche, bei denen das nicht der Fall ist.

Mitteilung des IQWiG vom 3.4.2017

Reslizumab (Cinqaero, Teva GmbH) bei schwerem eosinophilem Asthma: Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 18.4.2017

Vandetanib (Caprelsa, Genzyme) bei medullärem Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren: Ein Zusatznutzen ist mangels geeigneter Daten für Kinder und Jugendliche nicht belegt, da die Umsetzung der Extrapolation von Erwachsenen-Daten unzureichend ist.

Mitteilung des IQWiG vom 18.4.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma): für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF: *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen* (siehe Mitteilungen des IQWiG und Notizen Nr. 4/2016)

G-BA-Beschluss vom 20.4.2017

Neubewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie des Orphan-Drug **Macitentan** (Opsumit, Actelion – nach

Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze) zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO Funktionsklasse II bis III: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus (siehe Notizen Nr. 3/2016).

G-BA-Beschluss vom 6.4.2017

Bettina Christine Martini, Legau

Pressekonferenz

Antikörper-Therapie beim multiplen Myelom

Kombinationen mit Daratumumab sind hochwirksam

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Der monoklonale Antikörper Daratumumab konnte in zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit einem refraktären oder rezidivierten multiplen Myelom sowohl in Kombination mit Lenalidomid plus Dexamethason als auch in der Kombination mit Bortezomib plus Dexamethason die Behandlungsergebnisse deutlich verbessern. Die Daten wurden auf einer von der Firma Janssen veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Auf der Oberfläche der malignen Zellen beim multiplen Myelom ist CD38 überexprimiert und zwar über den gesamten Krankheitsverlauf. CD38 ist ein multifunktionales Enzym, das eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion und der Signalweiterleitung spielt und somit an zahlreichen Prozessen beteiligt ist, die für die Proliferation und das Überleben maligner Zellen von Bedeutung sind. Der vollhumane monoklonale Antikörper Daratumumab (Darzalex®) bindet an die Myelomzellen und induziert durch direkte und indirekte Mechanismen den Tod der Tumorzellen. Bisher war die Substanz als Monotherapie für Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor oder einem Immunmodulator zugelassen [2]. Im Rahmen zweier kontrollierter randomisierter Phase-III-Studien wurde der Antikörper jetzt als Kombinationspartner mit Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason (DRd) beziehungsweise mit Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason (DVd) bei Patienten mit einem multiplen Myelom nach einer Progression während der letzten Therapie untersucht.

thason (DVd) bei Patienten mit einem multiplen Myelom nach einer Progression während der letzten Therapie untersucht.

POLLUX-Studie

Im Rahmen der POLLUX-Studie wurde bei 569 Patienten mit multiplem Myelom die Kombination DRd mit Lenalidomid plus Dexamethason (Rd) verglichen. Durch Daratumumab konnte das progressionsfreie Überleben (PFS) nach einem medianen Follow-up von 17,3 Monaten von 49 % auf 76 % gesteigert werden (Hazard-Ratio [HR] 0,37; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,28–1,50; $p < 0,0001$). Auch die Gesamtansprechrate (ORR) stieg unter dem Antikörper von 76 % auf 93 % ($p < 0,0001$). Die Rate an kompletten und stringent kompletten Remissionen konnte mehr als verdoppelt werden, nämlich von 20 % auf 46 %, wobei sich diese im längeren Follow-up erhöhte. Auch konnte unter dem Antikörper fast jeder vierte Patient eine MRD-Negativität (Sensitivität 10^{-5}) erreichen (24,8 % vs. 5,7 %). Das Erreichen einer MRD-Negativität korrelierte mit

einem längeren PFS und auch einem längeren Gesamtüberleben. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie betrug einen Monat. Die mediane Ansprechdauer lag unter Rd bei 17,4 Monaten und war bei DRd noch nicht erreicht. Auch das Gesamtüberleben (OS) scheint einer vorläufigen Analyse zufolge unter Daratumumab zuzunehmen, wobei aber angesichts des kurzen Follow-up bisher keine statistische Signifikanz erreicht wurde (HR 0,63; 95%-KI 0,42–0,95). In allen Subgruppen (Alter, Dauer und Art der Vortherapie, Knochenmarktransplantation, Zytogenetik) war der Benefit von Daratumumab nachweisbar; es profitierten also auch Hochrisikogruppen [1, 3, 4, 6, 7].

CASTOR-Studie

In dieser Studie wurde bei 498 Patienten die Kombination DVd mit Bortezomib plus Dexamethason (Vd) verglichen. Nach einem medianen Follow-up von 13 Monaten wurde das PFS unter DVd nicht erreicht, im Kontrollarm unter Vd lag es bei 7,1 Monaten. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde durch Daratumumab um 67 % gesenkt (HR 0,33; 95%-KI 0,26–0,43; $p < 0,0001$). Die ORR stieg unter dem Antikörper von 63 % auf 84 % ($p < 0,0001$). Auch in dieser Studie konnte die Rate an kompletten und stringent kompletten Remissionen mehr als verdoppelt werden, nämlich von 10 % auf 26 %. Zudem wurden viermal so viele Patienten MRD-negativ (Sensitivität 10^{-5}), nämlich 10,4 % im Vergleich zu 2,4 % unter Vd ($p < 0,01$). Auch hier war MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und einem längeren OS assoziiert. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf DVd betrug 0,9 Monate [5].

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

Gute Verträglichkeit

Insgesamt erwies sich Daratumumab in beiden Studien als gut verträglich, Die Gesamt-Abbruchraten betragen in der POLLUX-Studie bei DRd 23 % im Vergleich zu 47 % bei Rd und in der CASTOR-Studie bei DVd 31 % versus 44 % unter Vd. Bei den Therapie-abhängigen Abbruchraten gab es keinen Unterschied. Sie betragen in der POLLUX-Studie 6,7 % unter DRd versus 8,2 % unter Rd, in der CASTOR-Studie waren es in beiden Gruppen 9 %. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4 waren Neutropenie, Thrombopenie und Anämie, wobei in der POLLUX-Studie im Vergleich zum Kontroll-Arm etwas häufiger Neutropenien (53 % vs. 38 %), in der CASTOR-Studie etwas häufiger Neutropenien (13 % vs. 5 %) und Thrombozytopenien (45 % vs. 33 %) auftraten. In beiden Studien fanden sich keine klinisch relevanten kumulativen Toxizitäten.

Fazit

Sowohl in der Kombination mit Lenalidomid plus Dexamethason (POLLUX-Studie) als auch in der Kombination mit Bortezomib (CASTOR-Studie) erwies sich der monoklonale Antikörper Daratumumab bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären multiplen Myelom als hocheffektiv. Die Rate an kompletten Remissionen wurde mehr als verdoppelt und die MRD-Negativität wurde vervierfacht. Das Risiko für Progression oder Tod wurde um mehr als 60 % reduziert. Die Substanz wurde gut vertragen, kumulative Toxizitäten wurden nicht beobachtet.

Quelle

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg, Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg, Pressekonferenz „Darzalex® – Zeit für einen neuen Standard in der Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms“, Frankfurt a. M., 25. April 2017, veranstaltet von Janssen-Cilag.

Literatur

1. Dimopoulos MA, et al. N Engl J Med 2016;375:1319–31.
2. Janssen. Aktuelle DARZALEX®-Fachinformation.
3. Kumar S, et al. Lancet Oncol 2016;17:e328–46.
4. Landgren O, et al. Bone Marrow Transplant 2016;51:1565–8.
5. Mateos MV, et al. Oral presentation, ASH 2016, San Diego, USA.
6. Munshi, et al. JAMA Oncol 2016;3:28–35.
7. Usmani S, et al. Oral presentation, ASH 2016, San Diego, USA.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Alectinib für Patienten mit ALK-positivem Lungenkrebs

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Seit Mai 2017 steht mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Alectinib für Patienten mit ALK-positivem Bronchialkarzinom nach Progression unter Crizotinib eine neue Therapieoption zur Verfügung. Die Daten der Zulassungsstudie wurden auf der von der Firma Roche veranstalteten Launch-Presskonferenz vorgestellt.

Die anaplastische Lymphomkinase (ALK) wurde als onkogenes Fusionsprotein erstmals beim anaplastischen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom beschrieben. Sie wird aber auch bei etwa 3 bis 5 % der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungentumor (NSCLC) überexprimiert. ALK ist neben weiteren Funktionen an der Entwicklung von Zellen des Zentralnervensystems (ZNS)

beteiligt. Dies ist ein Grund dafür, dass Patienten mit ALK-positivem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium häufig Hirnmetastasen entwickeln. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose. Die Inzidenz des ALK-positiven NSCLC ist höher bei Patienten mit Adenokarzinom, bei Patienten, die nie geraucht haben oder Ex-Raucher sind, bei jüngeren Patienten und bei Frauen. Die ALK-Gen-

Tab. 1. Studiendesign von NP28673 und NP28761 [nach 3, 4]

Erkrankung	ALK+ nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK+ NSCLC, nach Crizotinib-Progression
Studientyp/-phase	Interventionell/ Phase I/II
Studiendesign	Multizentrisch, einarmig
Eingeschlossene Patienten	138 Patienten (NP28673) / 87 Patienten (NP28761)
Intervention	Alectinib 600 mg BID oral
Primäre Endpunkte	Gesamtansprechrate, bestimmt durch unabhängiges Prüfkomitee nach RECIST
Sponsor	Hoffmann-La Roche
Studienregis-ter-Nr.	NCT01801111/NCT01871805 (ClinicalTrials.gov)

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BID: zweimal täglich; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Translokationen treten hingegen selten zusammen mit *EGFR*-, *HER2*- oder *KRAS*-Mutationen auf.

Die Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) spricht sich in ihren Leitlinien für die ALK-Testung bei allen NSCLC-Patienten aus [2]. In der S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wird empfohlen, alle Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom unabhängig vom Raucherstatus und Patienten mit Plattenepithelkarzinom, die wenig oder nie geraucht haben, auf ALK zu testen [1].

Alectinib bindet selektiv an ALK

Alectinib (Alecensa®) ist ein oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der hochselektiv an ALK bindet. Der TKI hat eine hohe antitumorale Wirksamkeit und ist bei unterschiedlichen ALK-Translokationen aktiv. Im Unterschied zu anderen ALK-Inhibitoren wie Crizotinib und Ceritinib ist Alectinib kein Substrat des P-Glykoprotein-Effluxtransporters der Blut-Hirn-Schranke. Daher wird es nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust und ist auch dort wirksam.

Klinisches Studienprogramm

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib wurden in den Studien NP28673 und NP28761 untersucht (Tab. 1). Es handelte sich um einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studien, wobei die eine global, die andere nur in Nordamerika Patienten rekrutierte. Insgesamt wurden 225 Patienten eingeschlossen. Auf der „World Conference on Lung Cancer“ (WCLC) Ende 2016 waren die Ergebnisse einer gepoolten Analyse der beiden Studien mit 189 Patienten vorgestellt worden. 60% wiesen zu Studienbeginn Hirnmetastasen auf. 77% hatten zunächst eine Chemo- und anschließend eine Crizotinib-Therapie erhalten. Primärer Endpunkt bei

Tab. 2. Studienergebnisse: Gepoolte Analyse der ZNS-Endpunkte mit 189 Patienten aus NP28673 und NP28761 [nach 5]

Outcome	Alectinib 600 mg BID (n = 189*)	95%-KI
Gesamtansprechrte (ORR)	51,3	44,0–58,6
Intrakranielle ORR bei Hirnmetastasen [%]	64	49,2–77,1
Komplettremission (CR) der Hirnmetastasen [%]	22	–
Gesamt-Krankheitskontrollrate (DCR) [%]	78,8	72,3–84,4
Mediane Dauer des Ansprechens (DOR) [Monate]	14,9	11,1–20,4

*Daten-cut-off: 22. Januar 2016 (NP28761) bzw. 1. Februar 2016 (NP28673), Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall

der Studien war die Gesamtansprechrte (ORR).

Das mediane Follow-up lag bei 18,8 Monaten (0,6–29,7). Die ORR betrug 51% (Tab. 2). Die intrakranielle ORR bei Patienten mit ZNS-Metastasierung lag bei 64%. 22% der Patienten erreichten eine Komplettremission der Hirnmetastasen. Die Krankheitskontrollrate lag bei 79%, die mediane Dauer des Ansprechens bei knapp 15 Monaten. In der gesamten Population (n = 225) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 8,3 Monate.

Sicherheitsprofil von Alectinib

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Beschwerden, darunter Obstipation (36%), Übelkeit (22%), Diarrhö (18%) und Erbrechen (13%), jedoch meist mit Grad 1 oder 2. Sehr häufig traten außerdem Anämie und erhöhte Leberwerte auf. Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 waren mit 3 bis 4% Häufigkeit ein Anstieg des Muskelenzyms Creatinphosphokinase sowie erhöhte Leberwerte, darunter Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin.

Fazit und Ausblick

Alectinib zeigte in den zulassungsrelevanten Studien bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Crizotinib-Vorbehandlung eine anhaltende Remission, sowohl systemisch als auch zentralnervös.

Der TKI wies eine gute Verträglichkeit auf, vergleichsweise wenige Patienten mussten bislang die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduzieren. Zu den Tagestherapiekosten konnten im Rahmen der Launch-Presskonferenz noch keine Aussage gemacht werden.

Derzeit laufen weitere Studien, darunter Phase-III-Studien mit vorbehandelten Patienten, aber auch Studien, in denen Alectinib in der Erstlinientherapie getestet wird.

Quelle

Prof. Dr. Michael Thomas, Heidelberg, Dr. Claus-Peter Schneider, Bad Frankenhausen; Launch-Presskonferenz „Alecensa: die neue Therapieoption für Patienten mit ALK-positivem Lungenkrebs“, Frankfurt am Main, 04. April 2017, veranstaltet von Roche.

Literatur

- Griesinger F, et al. DGHO. Onkopedia-Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand April 2017. www.onkopedia.com [Letzter Zugriff am 19.04.2017].
- Novello S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5):v1–27.
- Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol 2016;34:661–8.
- Shaw AT, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:234–42.
- Yang JCH et al. Pooled efficacy and safety data from two phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2017;12(S1):614.

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

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs
Homburg



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



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



Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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

Gelistet in:



Chemical Abstracts



EMBASE/Excerpta Medica



Scopus

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



Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:

Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart

Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart