AMT 33. Jahrgang Heft 11 November 2015

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtko
C. Unger

Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

Olaparib in der Erhaltungstherapie BRCA-mutierter Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinome

Blutungen und Notfalloperationen unter Dabigatran: Spezifisches Antidot Idarucizumab

Mukoviszidose: Neue Behandlungsoption

Zerebrale Blutungen unter Antikoagulanzien: Darf man erneut antikoagulieren?

Notizen

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

11

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

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 11
November 2015

Herausgegeben von
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko, Witten/Herdecke
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

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

Redaktion
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Solvejg Langer
Rika Rausch
Dr. Tanja Saußele
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Beirat
Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
ESC 2015 Highlights 369
Auch negative Studienergebnisse sind ein Fortschritt

Übersicht

Ulrich Laufs, Christian Werner, Florian Custodis und Michael Böhm, Homburg/Saar
Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) 371

Zertifizierte Fortbildung 379

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Tilman Schöning, Heidelberg
Olaparib in der Erhaltungstherapie BRCA-mutierter Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinome PraxisCheck 381
Aus Expertensicht

Klinische Studie

Blutungen und Notfalloperationen unter Dabigatran
Spezifisches Antidot Idarucizumab 384
Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 385

Duchenne-Muskeldystrophie: Behandlungserfolge mit Idebenon – Mukoviszidose: Lumacaftor kombiniert mit Ivacaftor als neue Behandlungsoption – Immunthrombozytopenie: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist Avatrombopag

Therapiehinweise 390

Zerebrale Blutungen unter Antikoagulanzien: Darf man erneut antikoagulieren? – Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten: Was ist besser? 4-Faktor-Prothrombinkomplex oder Fresh-frozen-Plasma?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 392

Orale Antikoagulation mit Edoxaban vs. Warfarin: NOAK verspricht mehr Sicherheit bei gleich guter Wirksamkeit – Fortgeschrittenes NSCLC: Effektiveres Taxan mit weniger Nebenwirkungen für Bronchialkarzinome zugelassen – Malignes Melanom: Umgang mit unerwünschten Wirkungen von PD1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren – CLL und follikuläres Lymphom: Aktualisierte Leitlinien und neue Studien – Polyzystische Nierenerkrankung: Tolvaptan verzögert die Progression – Onkologie: Umgang mit immer kleineren Patientengruppen

Notizen 402

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 401

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 125 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ESC 2015 Highlights

Auch negative Studienergebnisse sind ein Fortschritt

[Foto: privat]

Die Tagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die in diesem Jahr in London (29.8.–2.9.2015) stattfand, bietet alljährlich ein Forum, auf dem neueste wissenschaftliche Studienergebnisse vorgetragen und diskutiert werden. Nicht alle diesen Studien liefern das erhoffte Ergebnis, manche sind sogar sehr enttäuschend. Dabei zeigt sich, dass die Spielräume für weitere Verbesserungen immer kleiner werden. Aber zu erfahren, was nicht wirkt, ist ebenfalls ein Zugewinn an Wissen und somit auch ein Fortschritt.

Lässt sich die Erfolgsrate der Katheterablation bei Vorhofflimmern verbessern?

Die Pulmonalvenenisolation ist heute eine etablierte Behandlungsstrategie für Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Durch die erste Intervention wird jedoch nur in etwa 60 bis 70 % der Fälle das Therapieziel erreicht, das heißt, etwa ein Drittel der Betroffenen benötigt eine zweite Katheterablation. Dauerhaft werden beim paroxysmalen Vorhofflimmern über 90 % von der Rhythmusstörung geheilt, beim langjährig persistierenden Vorhofflimmern sind es dagegen nur circa 60 %. Somit besteht durchaus Bedarf für eine Optimierung der Behandlungsstrategie.

Adenosin ist eine Substanz, die in der Lage ist, noch bestehende, aber verborgene elektrische Verbindungen zwischen Pulmonalvenen und linkem Vorhof nach einer Pulmonalvenenisolation zu demaskieren. Im Rahmen einer Studie (*UNDER-ATP*) wurde bei 2113 Patienten untersucht, ob eine Adenosin-guided-Pulmonalvenenablation die Erfolgsrate des Eingriffs erhöhen kann. Doch die Hoffnungen wurden enttäuscht, das heißt, die Erfolgsrate war mit und ohne Adenosin gleich (68,7 % mit Adenosin vs. 67,1 % ohne Adenosin nach einem Jahr).

Ebenso enttäuschend sind die Ergebnisse der *EAST-AF-Studie*. Im Rahmen dieser Studie wurde bei 2044 Patienten untersucht, ob die 90-tägige Gabe eines Antiarrhythmikums nach der Pulmonalvenenisolation die Erfolgsrate langfristig verbessern kann. Dabei wurden randomisiert verschiedene Antiarrhythmika eingesetzt, vor allem Flecainid, Propafenon und Amiodaron. Solange das Antiarrhythmikum gegeben wurde, traten seltener Vorhofflimmernrezidive auf. Doch nach einem Jahr war kein Unterschied mehr nachweisbar, das heißt, rezidivfrei blieben 69,5 % in der Antiarrhythmika-Gruppe und 67,8 % in der Kontroll-Gruppe.

Bei lange bestehendem persistierendem Vorhofflimmern sind die Ablationsergebnisse besonders schlecht. Werden jedoch bei solchen Patienten nicht nur die Pulmonalvenen isoliert, sondern zusätzlich das Vorhofohr, so kann mit einem solchen erweiterten Eingriff die Erfolgsrate nach einem Jahr von 28 % auf 56 % gesteigert werden (*BELIEF-Studie*).

Lässt sich die Prognose des Herzinfarktes verbessern?

Trotz großer Fortschritte bleibt der Myokardinfarkt ein Krankheitsbild mit ernster Prognose. Dazu kommt, dass für das aktuelle Überleben oft der Preis einer sich später entwickelnden Herzinsuffizienz gezahlt werden muss. Die möglichst rasche Reperfusion der verschlossenen Koronararterie mittels perkutaner Koronarinterventionen (PCI) ist das vorrangige Ziel bei der Therapie des STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction). Doch die Reperfusion führt auch zu einer myokardialen Schädigung, was sich gelegentlich in vital bedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen zeigt. Experimentelle und erste klinische Untersuchungen hatten die Hoffnung geweckt, dass Cyclosporin dieser Reperfusionsschädigung entgegen wirken kann. Doch in einer klinischen Studie (*CIRCUS*) bei 791 STEMI-Patienten konnte mit dieser Substanz keiner der Endpunkte (Gesamt-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, kardiogener Schock, Herzinsuffizienz, Reinfarkt, Hospitalisierung) günstig beeinflusst werden.
Auch die sofortige Gabe eines Mineralocorticoid-Rezeptorblockers, nämlich initial 200 mg Kaliumcanrenoat i. v. gefolgt von 25 mg Spironolacton oral, entfaltete in der *ALBATROSS-Studie* bei der Gesamtauswertung von 1600 Infarktpatienten (STEMI + NSTEMI) ohne Herzinsuffizienz keine günstige Wirkung auf den kombinierten Endpunkt (Tod, Wiederbelebung, Indikation für ICD, Herzinsuffizienz) nach sechs Monaten. Hyperkaliämien (> 5,5 mmol/l) traten erwartungsgemäß unter dem Mineralocorticoid-Rezeptorblocker deutlich häufiger auf (3 % vs. 0,2 %). Doch bei STEMI-Patienten konnte der Mineralocorticoid-Rezeptorblocker die Mortalität statistisch signifikant senken.

Lässt sich die antihypertensive Therapie optimieren?

Wenn mit drei Antihypertensiva keine zufriedenstellende Blutdrucksenkung erreicht wird, spricht man von einer therapierefraktären Hypertonie. Im Rahmen der *PATHWAY-2-Studie* konnte gezeigt werden, dass bei solchen Patienten die zusätzliche Gabe von Spironolacton zu RAS-Blocker plus Calciumkanalblocker plus Thiazid-Diuretikum effektiver ist als die von Bisoprolol oder Doxazosin. Mit Spironolacton konnte der systolische Wert um 8,7 mm Hg gesenkt werden, mit Bisoprolol nur um 4,5 mm Hg und mit Doxazosin nur um 4,0 mm Hg. Dies spricht dafür, dass bei diesen Patienten trotz bestehender Diuretikatherapie eine Natrium-Retention vorliegt. Weiterhin liegt möglicherweise bei einem Teil der Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie ein Hyperaldosteronismus vor.
Die Gabe eines Diuretikums als Kombinationspartner ist ein etabliertes Therapiekonzept bei der arteriellen Hypertonie. Doch Hydrochlorothiazid entfaltet ungünstige metabolische Wirkungen im Kohlenhydratstoffwechsel und führt nicht selten zu einer Hypokaliämie. Die zusätzliche Gabe des Kalium sparenden Diuretikums Amilorid kann diese ungünstigen Hydrochlorothiazid-Begleitwirkungen neutralisieren, so das Ergebnis der *PATHWAY-3-Studie*. Außerdem führt die duale Diuretika-Therapie in jeweils halber Dosierung (5 mg Amilorid plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid) zu einer doppelt so starken Blutdrucksenkung wie eine Monotherapie mit einem dieser Diuretika in voller Dosierung.
LCZ696, welches den Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan und den Neprilysin-Inhibitor Sacubitril enthält, konnte im Rahmen der Studie *PARADIGM HF* bei herzinsuffizienten Patienten seine überzeugende Wirkung unter Beweis stellen. Auch bei älteren Patienten mit systolischer Hypertonie entfaltet dieses Arzneimittel eine günstige Wirkung, so das Fazit der *PARAMETER-Studie*. Bei 454 älteren Hypertonikern mit großer Blutdruckamplitude als Hinweis auf einen Elastizitätsverlust der Aorta wurde mit LCZ696 im Vergleich zu Olmesartan der nächtliche aortale Blutdruckwert und auch der mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung ermittelte systolische Blutdruckwert stärker gesenkt.

Wie sieht es mit der kardialen Sicherheit der NSAR aus?

Schon seit vielen Jahren wird darüber diskutiert, ob NSAR kardiovaskuläre Ereignisse verursachen können und ob sich bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit selektive und nicht-selektive NSAR unterscheiden. Im Rahmen der *SCOT-Studie* wurde die kardiovaskuläre Sicherheit, aber auch das gastrointestinale Risiko des COX-2-Inhibitors Celecoxib im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR (Diclofenac, Ibuprofen und andere) bei 1385 Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis untersucht. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war in beiden Gruppen mit 1,8 % in der Celecoxib-Gruppe und 2,2 % in der nichtselektiven NSAR-Gruppe insgesamt sehr niedrig. Gleiches gilt für das Risiko für Schädigungen im oberen Gastrointestinaltrakt. Insgesamt traten schwere kardiovaskuläre oder gastrointestinale Komplikationen unter Celecoxib bei 5,2 %, unter einem nicht-selektiven NSAR bei 5,8 % der Patienten auf.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

Ulrich Laufs, Christian Werner, Florian Custodis und Michael Böhm, Homburg/Saar

Bei den PCSK9-Inhibitoren handelt es sich um eine der schnellsten Bench-to-Bedside-Entwicklungen in der Geschichte der Pharmakologie. Diese Übersichtsarbeit diskutiert den Wirkungsmechanismus, die vorliegenden klinischen Studiendaten zur LDL-Cholesterin-Senkung und das Nebenwirkungsprofil der PCSK9-Hemmer. Die zwei- oder vierwöchentliche subkutane Therapie mit den neu zugelassenen vollhumanen Antikörpern zur Hemmung von PCSK9 stellt eine zusätzliche Option für Patienten mit hohem Risiko dar, deren LDL-Cholesterin trotz einer optimalen oralen Therapie mit den bisher vorhandenen Lipidsenkern nicht ausreichend gesenkt werden kann. Die großen Endpunkt-Studien sind bereits fortgeschritten und werden in den nächsten Jahren die noch fehlenden Informationen bezüglich der Langzeit-Sicherheit und der Reduktion klinischer Ereignisse liefern.

Arzneimitteltherapie 2015;33:371–8.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

LDL-Cholesterin als Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen

Die pathophysiologische Bedeutung des LDL-Cholesterins für die Pathogenese der Atherosklerose ist auf molekularer und zellulärer Ebene charakterisiert. Epidemiologische Studien zeigen eine log-lineare Korrelation von Serum-LDL-Konzentrationen mit dem kardiovaskulären Risiko, insbesondere mit Myokardinfarkten [9]. Der Verlauf der Assoziation ist bei höheren LDL-Werten ausgeprägter und flacht bei niedrigen LDL-Werten (z. B. <50 mg/dl) ab. Im Unterschied zu anderen Risikofaktoren handelt es sich um eine J-Kurve, das heißt, es ist bisher kein Anstieg des Risikos bei sehr niedrigen LDL-Konzentrationen dokumentiert worden, wie es beispielsweise für die Serumglucose oder den Blutdruck bekannt ist (U-Kurve). Eine große Anzahl von prospektiven randomisierten Studien belegen, dass eine LDL-Senkung mit HMG-CoA-Reductasehemmern (Statinen) sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass genetische Veränderungen, die zu einer Erhöhung oder Erniedrigung des Serum-LDL führen, mit einer entsprechenden Veränderung des Herzinfarktrisikos assoziiert sind [14, 15]. Eine genetisch determinierte Veränderung von LDL führt zu einer gleichsinnigen Veränderung von kardiovaskulären Phänotypen (positive mendelsche Randomisierung). Auch eine nicht Statin-vermittelte LDL-Senkung reduziert pro LDL-Cholesterin-Senkung das kardiovaskuläre Risiko in gleicher Weise (aktuelles Beispiel: Ezetimib in der IMPROVE-IT-Studie) [6]. Zusammengefasst kennzeichnen diese Daten LDL-Cholesterin als einen kausalen Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen. Entsprechend stellt LDL-Cholesterin ein wichtiges Therapieziel in der Primär- und Sekundärprävention dar. Es besteht internationaler Konsens, dass Statine die Basistherapie für Patienten mit Hypercholesterinämie darstellen [13, 37]. Nicht alle Patienten erreichen jedoch mit der aktuell zur Verfügung stehenden oralen Medikation die empfohlenen Zielwerte, sodass Bedarf für weitere Therapieoptionen besteht.

Molekularer Mechanismus der PCSK9-Inhibition

Die PCSK9-Inhibitoren stellen ein Beispiel für eine sehr schnelle *Bench-to-Bedside-Entwicklung* ausgehend von molekularen und genetischen Befunden bis hin zur Zulassung dar (**Abb. 1**). Im Jahr 2003 wurde die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 erstmalig beschrieben [32, 34, 38]. PCSK9 wurde ursprünglich in neuronalen Zellen identifiziert (Synonym: neuronal apoptosis regulated convertase, NARC 1). Nach derzeitiger Kenntnis ist der primäre biologische Wirkort von PCSK9 die Leber. PCSK9 wird allerdings auch in mesenchymalen Zellen der Niere, dem Ileum- und Kolonepithel sowie in embryonalen Neuronen des Telencephalons exprimiert [34]. Im Jahr der Erstbeschreibung identifizierte die Arbeitsgruppe um C. Doileou PCSK9 als Regulator des LDL-Rezeptors (LDL-R) [1]. Die Arbeitsgruppe war

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Professur für Klinisch-Experimentelle Medizin, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar, E-Mail: Ulrich.Laufs@uks.eu
Dr. med. Christian Werner, Dr. med. Florian Custodis, Prof. Dr. med. Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

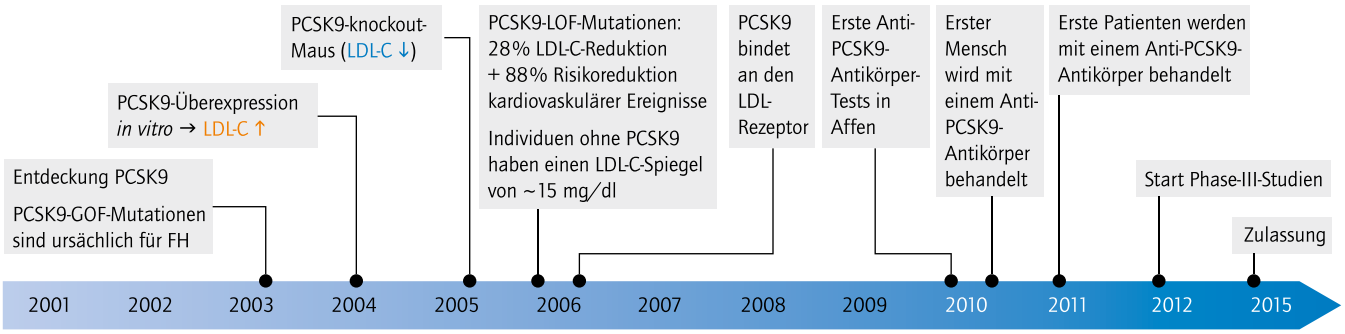


Abb. 1. Meilensteine der translationalen Forschung zu PCSK9 und PCSK9-Inhibitoren modifiziert nach [33]: in 12 Jahren von der Entdeckung von PCSK9 zur Zulassung von Anti-PCSK9-Antikörpern

GOF: Gain of Function; LOF: Loss of Function; FH: Familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

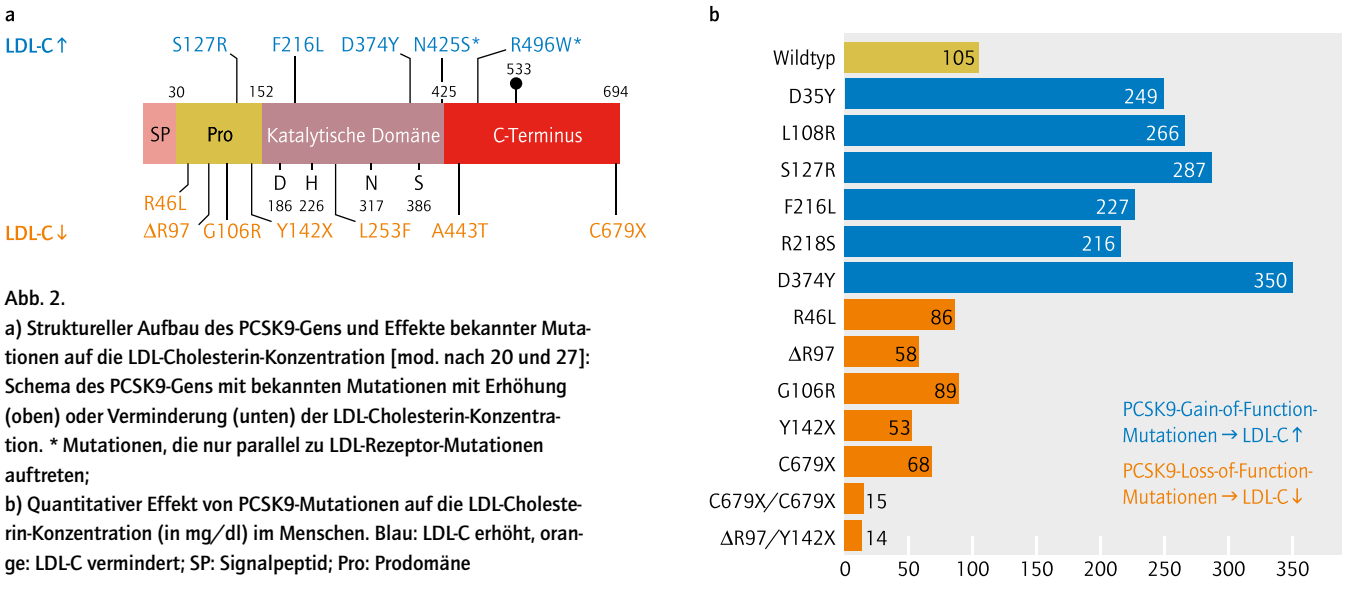


Abb. 2.
a) Struktureller Aufbau des PCSK9-Gens und Effekte bekannter Mutationen auf die LDL-Cholesterin-Konzentration [mod. nach 20 und 27]: Schema des PCSK9-Gens mit bekannten Mutationen mit Erhöhung (oben) oder Verminderung (unten) der LDL-Cholesterin-Konzentration. * Mutationen, die nur parallel zu LDL-Rezeptor-Mutationen auftreten;
b) Quantitativer Effekt von PCSK9-Mutationen auf die LDL-Cholesterin-Konzentration (in mg/dl) im Menschen. Blau: LDL-C erhöht, orange: LDL-C vermindert; SP: Signalpeptid; Pro: Prodomäne

auf der Suche nach Ursachen für die autosomal dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie. Es zeigte sich, dass Gain-of-Function-Punktmutationen (S127R und F216L) im PCSK9-Gen mit Hypercholesterinämie assoziiert sind, während Loss-of-Function-Punktmutationen zu niedrigen LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen führen [1] (**Abb. 2**).

Im weiteren Verlauf konnten experimentelle Studien die spezifische Funktion von PCSK9 für die Regulation der Cholesterinhomöostase charakterisieren. PCSK9 führt zu einer endosomalen und lysosomalen Degradation des LDL-Rezeptors [4, 25, 26]. LDL-Cholesterin wird im Wesentlichen durch Bindung an den LDL-Rezeptor und Endozytose intrazellulär aufgenommen. Nach intrazellulärer Dissoziation wird der LDL-Rezeptor zurück an die Plasmamembran transportiert. Dieser „Recycling-Mechanismus" findet bis zu 150-mal statt. Entsprechend kommt der Regulation dieser Re-Expression eine quantitativ relevante Bedeutung für die Regulation der LDL-Serumkonzentration zu [11, 18] (**Abb. 3**).

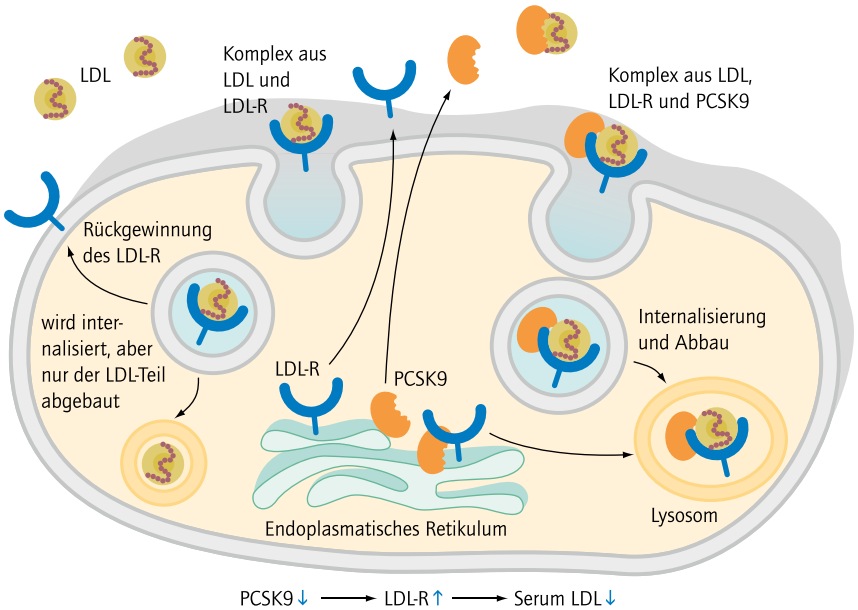


Abb. 3. Schematischer Überblick der Regulation des LDL-Rezeptors (LDL-R) durch die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) [mod. nach 32]

Sowohl die Expression des LDL-Rezeptors als auch die von PCSK9 wird durch das *Sterol Regulatory Element Binding Protein 2* (SREBP 2) reguliert [21, 25]. Die Funktion dieses selbst-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

regulierenden Systems ist es, eine übermäßige Cholesterinaufnahme zu verhindern und die Cholesterinhomöostase aufrecht zu erhalten. Experimentelle Arbeiten weisen darauf hin, dass die Regulation der hepatischen LDL-Rezeptoren nicht die einzige Funktion von PCSK9 darstellt [23]; möglicherweise kommt PCSK9 insbesondere in intestinalen Zellen eine weitere Bedeutung für die Regulation der Lipidabsorption zu. Experimentelle Studien ergaben, dass potenziell auch LDL-Rezeptor-unabhängige Funktionen (z. B. Inflammation, endotheliale Dysfunktion) durch PCSK9 beeinflusst werden können [32, 38]. Laufende präklinische Untersuchungen werden zu einem besseren Verständnis der Bedeutung von PCSK9 beitragen.

Die wesentliche biologische Funktion von PCSK9 liegt jedoch zweifellos im Hepatozyten: Erniedrigte PCSK9-Konzentrationen führen zu einer vermehrten transmembranären Expression des LDL-Rezeptors und einer nachfolgenden Reduktion der LDL-Cholesterin-Serumkonzentration. Die Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese durch Statine bedingt eine Hochregulation des LDL-Rezeptors, der wesentliche Mechanismus der LDL-Senkung durch Statine [18]. Allerdings führen Statine auch zu einer Hochregulation von PCSK9 [12]. Dieser Mechanismus limitiert potenziell die LDL-senkende Wirkung von Statinen und weist auf einen synergistischen Effekt von Statinen mit PCSK9-Inhibitoren hin. Patienten mit Loss-of-Function(LOF)-Mutationen im PCSK9-Gen sprechen tatsächlich besser auf eine Statin-Therapie an [5].

Positive mendelsche Randomisierung

Entscheidend für die Identifizierung von PCSK9 als Zielstruktur für eine medikamentöse Therapie ist die positive mendelsche Randomisierung. Personen mit genetisch niedrigen PCSK9-Konzentrationen weisen nicht nur niedrige LDL-Cholesterin-Spiegel auf, sondern zeigen ein proportional reduziertes kardiovaskuläres Risiko (**Abb. 4**). Umgekehrt sind erhöhte PCSK9-Konzentrationen mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko vergesellschaftet [7, 8].

Die Betrachtung von Individuen und Familien mit sehr niedrigen PCSK9-Serumkonzentrationen geben keinen Hinweis auf einen assoziierten pathologischen Phänotyp [39]. Zhao et al. berichten von einer 32-jährigen Afroamerikanerin mit heterozygoter *Loss-of-Function*-Punktmutation im PCS-Gen mit der Folge einer gestörten Synthese (mütterliches Allel) und gleichzeitig gestörter Prozessierung sowie Sekretion (väterliches Allel) von PCSK9. Trotz einer extrem niedrigen PCSK9-Konzentration und einer LDL-Konzentration im Serum um 14 mg/dl ist die Frau gesund (normale Funktion von Leber, Niere, Fruchtbarkeit, Glucosestoffwechsel, normotensiv) [39].

Ferner wurden in einer weiteren Studie mit einer homozygoten afrikanischen Trägerin einer Nonsense-Mutation (C679x) mit einer LDL-Konzentration von 7 mg/dl keine Hinweise auf gesundheitliche Probleme gefunden [19].

Tierexperimente an PCSK9-defizienten Mäusen zeigen eine Reduktion der Entwicklung einer Atherosklerose [10]. Die entsprechende Assoziation von PCSK9 mit Atherosklerose im Tiermodell gilt auch für andere genetische und therapeutische Ansätze der PCSK9-Hemmung [2, 22].

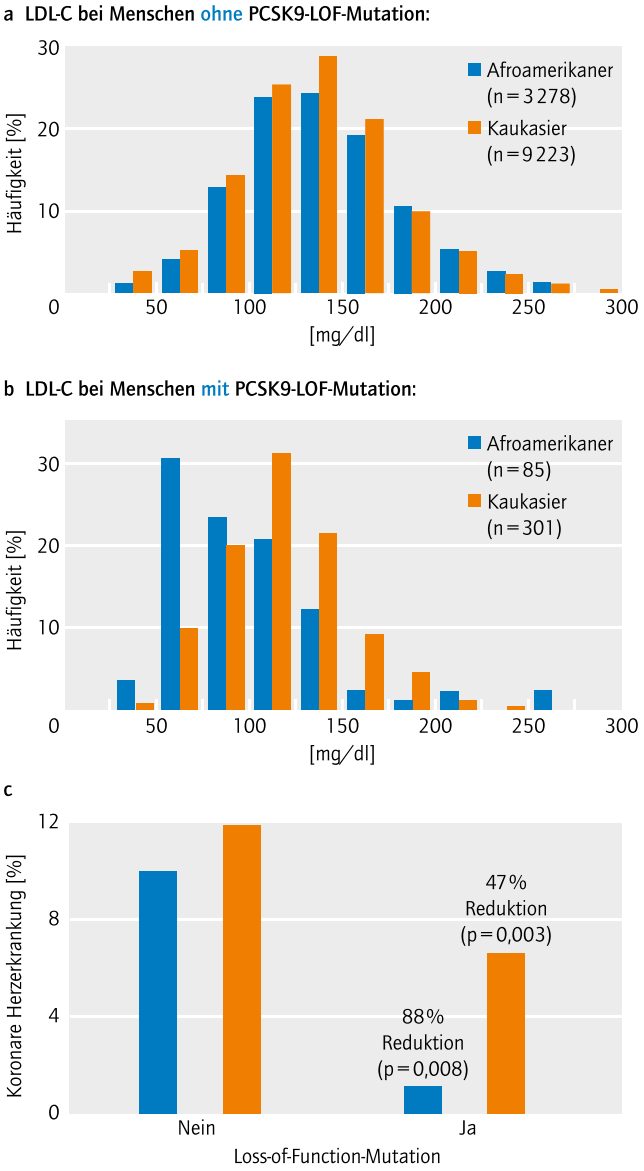


Abb. 4. Positive mendelsche Randomisierung: PCSK9-Loss-of-Function(LOF)-Mutationen führen zu reduzierten LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentrationen und verringern die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [mod. nach 8].
(a) Verteilung des LDL-Cholesterins bei 3278 Afroamerikanern und 9223 Kaukasiern ohne Loss-of-Function-PCSK9-Mutation.
(b) Vergleich von 85 Afroamerikanern und 301 Kaukasiern mit PCSK9-LOF-Mutation.
(c) Träger einer PCSK9-Loss-of-Function-Mutation entwickeln seltener eine koronare Herzerkrankung im Follow-up von 15 Jahren.

Zwischenfazit

Hohe PCSK9-Konzentrationen fördern den Abbau des LDL-Rezeptors und erhöhen die LDL-Cholesterin-Serumkonzentration. Personen, die durch Mutationen erniedrigte PCSK9-Konzentrationen aufweisen, zeigen auch ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko.

Pharmakologische Strategien zur PCSK9-Hemmung

Tabelle 1 listet verschiedene Möglichkeiten einer pharmakologischen Intervention zur Hemmung von PCSK9 auf. Die Optionen umfassen kleine Moleküle (small-molecule

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

inhibitors), Antisense-RNA-Strategien, Adnectin und mimetische Peptide. Auch eine Immunisierung mit einem Peptid-basierten Anti-PCSK9-Impfstoff wurde präklinisch untersucht [16]. Mit Abstand am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung sind Antikörper-basierte Therapiestrategien. Drei Antikörper – Evolocumab, Alirocumab und Bococizumab – werden in großen klinischen Studienprogrammen in Bezug auf ihre Wirksamkeit zur Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte untersucht.

Das Phase-III-Studienprogramm der Firma Amgen heißt PROFICIO, die geprüfte Substanz ist der vollhumane Antikörper Evolocumab (Repatha®), die Endpunktstudie heißt FOURIER (**Abb. 5**). Die Firma Sanofi/Regeneron testet den ebenfalls vollhumanen Antikörper Alirocumab (vorgesehener Handelsname Praluent®) im ODYSSEY-Studienprogramm; die große Outcome-Studie nennt sich ODYSSEY Outcomes. Die Firma Pfizer prüft den humanisierten Antikörper Bococizumab in den SPIRE-Programmen, die Outcome-Studien heißen SPIRE 1 und SPIRE 2.

Evolocumab und Alirocumab wurden von der FDA in den USA und der EMA in Europa zugelassen.

Effektivität der LDL-Cholesterin-Senkung mit den Anti-PCSK9-Antikörpern Alirocumab und Evolocumab

In **Abbildung 5** sind die Phase-II- und Phase-III-Studien für Evolocumab und Alirocumab zusammengestellt. Es wird

Tab 1. In Entwicklung befindliche PCSK9-Inhibitoren [mod. nach 38]

Typ	Substanz	Hersteller	Klinische Prüfung
Monoklonale Antikörper	Evolocumab AMG145	Amgen	Phase III **PROFICIO**
	Alirocumab REGN7272/SAR236553	Sanofi/Regeneron	Phase III **ODYSSEY**
	Bococizumab RN-316; PF-04950615	Pfizer/Rinat	Phase III **SPIRE**
	RG7652	Roche/Genentech	Phase II
	LY3015014	Eli Lilly	Phase II
	LGT209	Novartis	Phase II
Adnectin	Ad. BMS-962476	BMS-Adnexus	Phase II
siRNA	ALN-PCS	Alnylam Pharmaceuticals	Präklinisch/Phase I
Small Molecule	–	Cadila Healthcare Shifa Biomedical Corp	Präklinisch
Mimetisches Peptid	EGF-A-Peptid	Merck & Co.	Präklinisch
	Unterbrechung der Interaktion zwischen Prodomäne und C-terminaler Domäne	School of Medicine, University of South Carolina, USA	Präklinisch
Impfung	Peptid-basierter Anti-PCSK9-Impfstoff	Galabova et al., PLoS One 2014;9:e114469	Präklinisch

siRNA: small-inhibiting RNA

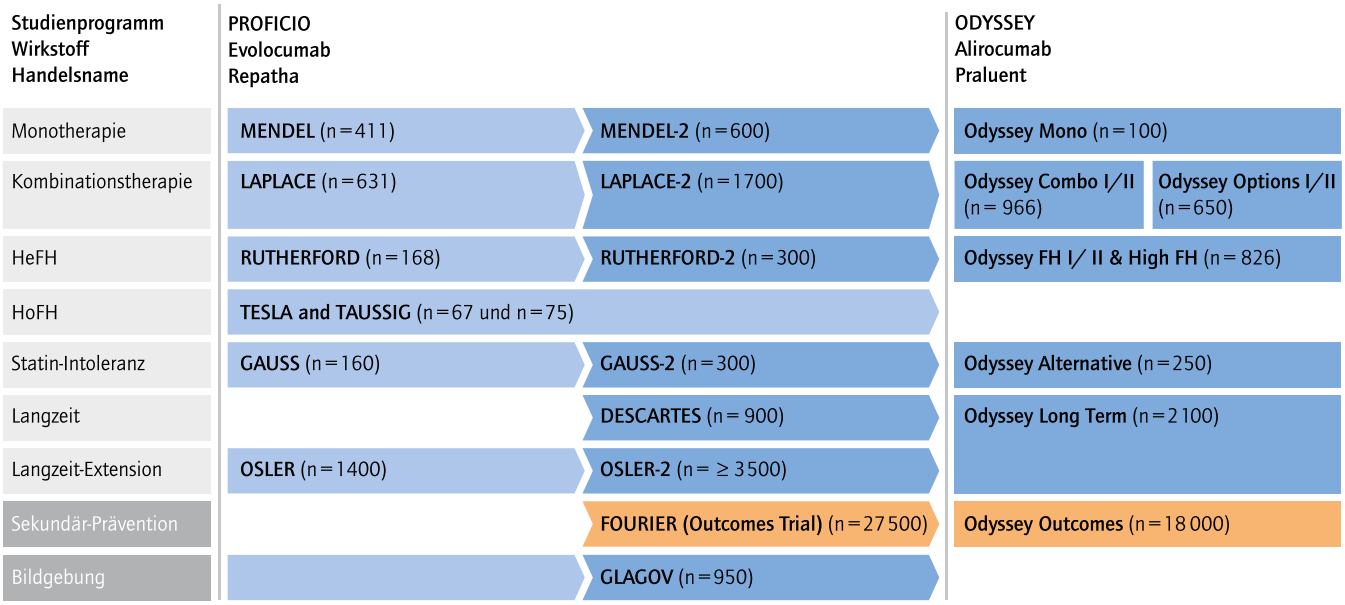


Abb. 5. Klinische Phase-II- und -III-Studienprogramme für die Anti-PCSK9-Antikörper Evolocumab und Alirocumab

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

deutlich, dass bereits zu einem frühen Entwicklungszeitpunkt ein breites Spektrum an Lipidstoffwechselstörungen untersucht wurde. Dieses umfasst neben der Monotherapie verschiedene Formen der Kombinationstherapie, spezielle Patientenkollektive wie heterozygote und homozygote Patienten mit autosomal dominanter Hypercholesterinämie (sog. familiäre Hypercholesterinämie, FH), Patienten mit Statin-assoziierten Muskelschmerzen sowie Phase-II-Studien mit längerer Beobachtungszeit.

Beide Antikörper werden in einem Einmal-Autoinjektor zur Verfügung gestellt und alle zwei Wochen bzw. vier Wochen subkutan injiziert. **Abbildung 6** zeigt exemplarisch die Wirkung von verschiedenen Dosierungen und Applikationsintervallen eines PCSK9-Inhibitors bei Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie. Bereits nach wenigen Tagen kommt es zu einem deutlichen Abfall des LDL-Cholesterins, welcher nach etwa 8 bis 10 Tagen sein Maximum erreicht. Über alle Studien hinweg wird eine LDL-Cholesterinsenkung von 50 bis 60% beobachtet, die im Verlauf der Studiendauer erhalten bleibt. Dies gilt in der Monotherapie sowie in Kombination mit verschiedenen Statinen, der Kombination aus Statin und Ezetimib sowie anderen lipidsenkenden Substanzen. Entsprechende Senkungen zeigen sich für ApoB und non-HDL-Cholesterin. Bemerkenswert im Hinblick auf das bereits zur Verfügung stehende umfangreiche publizierte Studienprogramm ist die Homogenität der Befunde zwischen den verschiedenen Studien, welche international von unterschiedlichen Studiengruppen und in unterschiedlichen Populationen durchgeführt wurden. Weiterhin ist die große Homogenität der Ergebnisse zwischen Evolocumab und Alirocumab hervorzuheben.

Der Wirkungsmechanismus der PCSK9-Inhibitoren betrifft den LDL-Rezeptor. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) liegen in den meisten Fällen Mutationen des LDL-Rezeptors in heterozygoter oder homozygoter Form vor. Daher war es wichtig zu prüfen, inwieweit PCSK9-Inhibitoren bei FH-Patienten effektiv sind. Es zeigt sich eine 50- bis 60%ige LDL-Reduktion bei Patienten mit heterozygoter FH. Auch bei homozygoter FH kommt es zu einer LDL-Senkung, das Ausmaß hängt von der Zahl und der Funktion der verbleibenden LDL-Rezeptoren ab. Bei Patienten mit vollständigem Fehlen funktionierender LDL-Rezeptoren wird entsprechend auch keine LDL-Reduktion beobachtet [36].

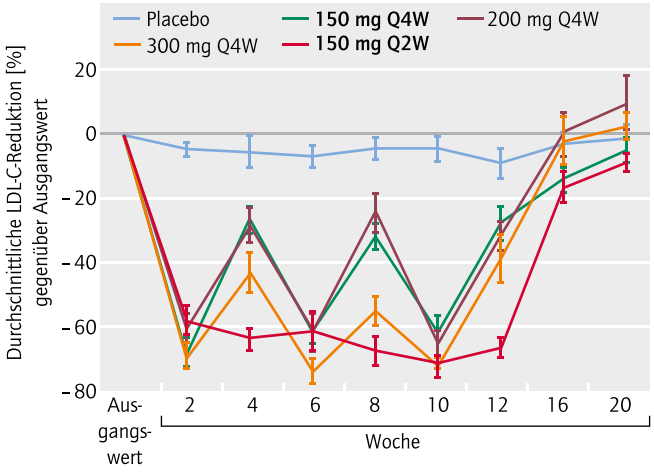


Abb. 6. Wirkung von verschiedenen Dosierungen und Applikationsintervallen des PCSK9-Inhibitors Alirocumab, zusätzlich zu Statin/Ezetimib, auf die LDL-Cholesterin(LDL-C)-Konzentration bei Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie (n=77) [mod. nach 35]

Fettgedruckt sind die Dosierungen im Zulassungsverfahren.

Q4W: vierwöchentliche s.c. Applikation; Q2W: zweiwöchentliche s.c. Applikation

Effekt von PCSK9-Inhibition auf Lipoprotein (a)

Derzeit steht nach Marktrücknahme der Nicotinsäure in Deutschland kein Arzneimittel mit Wirksamkeit auf Lipoprotein (a) [Lp(a)] zur Verfügung. Statine haben keinen Einfluss auf Lp(a)-Serumkonzentrationen. Interessanterweise führt die PCSK9-Inhibition zu einer konsistenten etwa 20- bis 30%igen Senkung von Lp(a) [17, 28]. Der Mechanismus der Lp(a)-Senkung durch PCSK9-Inhibition ist noch nicht vollständig verstanden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, welche LDL-Rezeptor-negativ sind, das heißt, keinen funktionellen LDL-Rezeptor besitzen, führt PCSK9-Inhibition – wie erwartet – auch nicht zu einer Senkung des LDL-Cholesterins. Interessanterweise wird bei diesen Patienten jedoch eine relevante 15- bis 20%ige Senkung von Lp(a) dokumentiert [36]. Aktuelle Theorien zur Erklärung für diesen offenbar LDL-Rezeptor-unabhängigen Effekt beziehen sich auf eine PCSK9-vermittelte Reduktion von ApoB, dem Assembly von ApoB an der Hepatozytenmembran bzw. einer Reduktion der Apo(a)-Synthese. Weiterhin diskutiert wurden Effekte auf die Lp(a)-Aufnahme in Nieren, Leber und peripherem Gewebe. Potenziell existieren weitere Rezeptoren für Lipoprotein (a) (Sortilin, Syndikan, Heparansulfat, Proteoglykan). Der intestinale Lipoprotein-Metabolismus stellt ebenfalls ein neues Forschungsfeld dar. Präklinische Studien zeigen, dass PCSK9 die transintestinale Cholesterinexkretion in einer LDL-Rezeptor-unabhängigen Weise reguliert [23]. PCSK9 ist an der Regulation des Lipidtransports in den intestinalen Epithelzellen beteiligt [24]. Weiterhin fördert PCSK9 die intestinale Produktion Triglycerid-reicher ApoB-Lipoproteine durch LDL-Rezeptor-abhängige und LDL-Rezeptor-unabhängige Mechanismen [29].

Aus der klinischen Perspektive stellt die Lipoprotein-(a)-Senkung ein Alleinstellungsmerkmal der PCSK9-Inhibitoren dar. Inwieweit die Lipoprotein-(a)-Senkung zu einer Reduktion von klinischen Ereignissen führt, ist unbekannt.

Zwischenfazit

Die Anti-PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocomab sind die am weitesten entwickelten Optionen zur Inhibition von PCSK9. Der Wirkungsmechanismus ist abhängig vom LDL-Rezeptor. Demnach wird das LDL-Cholesterin bei vollständigem Fehlen von funktionierenden LDL-Rezeptoren nicht beeinflusst. Das Lipoprotein (a) wird bei diesen Patienten jedoch gesenkt. Der Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Verträglichkeit und Sicherheit der PCSK9-Inhibitoren

Eine weitere Übereinstimmung der verschiedenen Studien mit Evolocumab und Alirocumab liegt in der guten Verträglichkeit der Therapie. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse wurden sehr selten registriert und unterschieden sich insgesamt statistisch nicht von der Placebo-Gruppe. Als Beispiel für eine etwas längere Beobachtung kann die ODYSSEY-LONG-TERM-Studie mit 2341 Patienten und einer Beobachtungszeit von 78 Wochen dienen [30]. Insgesamt war die Anzahl der registrierten unerwünschten Ereignisse in der Verum- und Placebo-Gruppe gleich. 7,2 % der PCSK9-Inhibitor-Patienten und 5,8 % der Placebo-Patienten beendeten die Studienmedikation vorzeitig. Hautreizungen an der Einstichstelle wurden in 5,9 % versus 4,2 % beobachtet. Muskelschmerzen traten in 5,4 % im Vergleich zu 2,9 % unter Placebo auf. Ereignisse des neurologisch-kognitiven Formenkreises wurden in 1,2 % versus 0,5 % beobachtet, allerdings wurden in den bisherigen PCSK9-Studien keine spezifischen kognitiven Tests durchgeführt. Ophthalmologische Beschwerden traten in 2,9 % versus 1,9 % auf. Die großen PCSK9-Outcome-Studien, welche bereits vollständig oder weitgehend rekrutiert sind, müssen für eine endgültige Bewertung abgewartet werden und die entscheidenden Informationen bezüglich Sicherheit liefern.

Aufgrund der LDL-senkenden Potenz kommt es unter der Behandlung mit PCSK9-inhibierenden Antikörpern bei einzelnen Patienten zu sehr niedrigen LDL-Serumkonzentrationen, deren langfristige Bedeutung beobachtet werden muss. In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie [30] wurden bei 575 Patienten (38 %) bei zwei konsekutiven Messungen LDL-Cholesterin-Werte <25 mg/dl gemessen. Nach den bisher zur Verfügung stehenden Informationen gibt es kein spezifisches Sicherheitssignal in dieser Patientengruppe. Substudien haben insbesondere keinen negativen Effekt auf Hormonsynthese oder Vitamine beobachtet. Selbstverständlich liegen diesbezüglich nur Aussagen für eine Beobachtungszeit von ein bis zwei Jahren vor, auch hier sind die Sicherheitsdaten der großen Outcome-Studien für eine klinische Beurteilung notwendig.

Zusammengefasst zeigen die Studienprogramme eine homogene und gute Verträglichkeit der PCSK9-Inhibitoren ohne statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen Placebo und Verum. In der Vergangenheit sind zahlreiche Arzneimittel mit Angriffspunkten im Lipidstoffwechsel aufgrund von Sicherheitsproblemen in der klinischen Entwicklung gescheitert. Auf dem guten Verträglichkeitsprofil der Anti-PCSK9-Antikörper begründet sich der Optimismus der verschiedenen Hersteller. Dieser Optimismus wird weiterhin durch die Beobachtungen aus genetischen Studien unterstrichen, denn Patienten mit genetisch determiniert sehr niedrigen PCSK9-Serumkonzentrationen weisen keinen pathologischen Phänotyp auf (s. oben). Selbstverständlich gilt für jede neue Therapie die Notwendigkeit einer sehr sorgfältigen und langfristigen Beobachtung auch seltener klinischer Ereignisse.

Effekte von Alirocumab und Evolocumab auf kardiovaskuläre Ereignisse

Bisher liegen keine Endpunkt-Studiendaten zu klinischen Ereignissen für PCSK9-Inhibitoren vor, die publizierten Studien beziehen sich auf die Cholesterinsenkung. Im März 2015 wurden jedoch erste Zahlen zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen mit Alirocumab und Evolocumab im New England Journal of Medicine publiziert (**Abb. 7**) [30, 31].

In der OSLER-1- und OSLER-2-Studie [31] mit Evolocumab wurden 4465 Patienten beobachtet, welche an Phase-II- oder Phase-III-Studien teilgenommen hatten und in einem Open-Label-Design weiterverfolgt wurden. Es handelt sich bei dieser Nachbeobachtungsphase also nicht um eine verblindete Studie. Alle Patienten wurden mit einer optimierten Standardtherapie behandelt, das heißt, alle Patienten erhielten Statine und andere Lipidsenker. Es erfolgte eine 2:1-Randomisierung auf 140 mg Evolocumab alle zwei Wochen oder 420 mg Evolocumab s.c. einmal pro Monat oder die Standardtherapie allein (kein Placebo). Die Beobachtungszeit betrug im Mittel elf Monate. Im Rahmen einer präspezifizierten exploratorischen Analyse wurden kardiovaskuläre Ereignisse adjudiziert. Es bestätigte sich

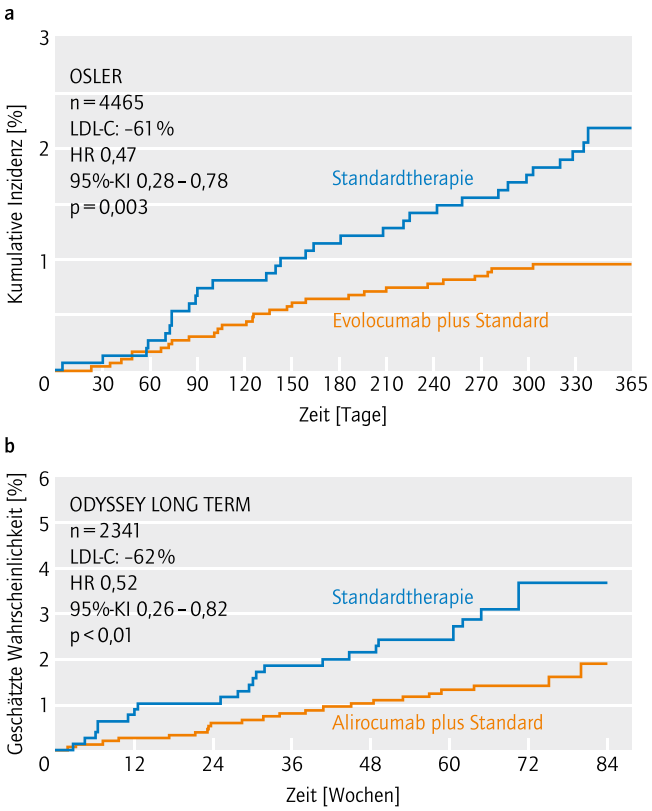


Abb. 7. Kardiovaskuläre Ereignisse in OSLER (Open label study of long term evaluation against LDL-C trial) (a) und ODYSSEY LONG TERM (b) [mod. nach 30 und31]

Verglichen wurden Patienten mit maximaler lipidsenkender Therapie mit und ohne zusätzliche PCSK9-Inhibition durch Evolocumab (OSLER) bzw. Alirocumab (ODYSSEY LONG TERM). Die Abbildung zeigt Kaplan-Meier-Überlebenskurven für den kombinierten Endpunkt aus koronar bedingtem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und tödlichem/nichttödlichem Schlaganfall sowie instabiler Angina pectoris mit Krankenhausaufnahme; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzinterval; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

erwartungsgemäß die potente LDL-Senkung der Substanz mit einer Erniedrigung um 61% von im Mittel 120 mg/dl auf 48 mg/dl. Unerwünschte Ereignisse einschließlich kognitiver unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Das wichtigste Ergebnis war das Auftreten eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (s. Legende **Abb. 7**) nach einem Jahr: kardiovaskuläre Ereignisse traten in 2,18% der Fälle in der Standardtherapie-Gruppe im Vergleich zu 0,95% in der Evolocumab-Gruppe auf (Hazard-Ratio [HR] 0,47).

In der ODYSSEY-LONG-TERM–Studie [30] wurden 2341 Patienten 2:1 auf Alirocumab 150 mg s.c. alle zwei Wochen oder Placebo randomisiert und 78 Wochen beobachtet. Der primäre Endpunkt war die Cholesterinsenkung. Es zeigte sich eine LDL-Senkung um 62%. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurde die Anzahl von adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen analysiert. Die Anzahl betrug 3,3% in der Placebo- und 1,7% in der Alirocumab-Gruppe (HR 0,52).

In der Zusammenschau fällt erneut die große Homogenität der Studien auf. Sowohl die LDL-Senkung als auch die deutliche Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse ist praktisch identisch. Selbstverständlich handelt es sich hier nicht um randomisierte prospektive Endpunktstudien. Entsprechend dem Design traten insgesamt auch nur sehr wenige kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dass beide Publikationen (einschließlich der Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven) als Veröffentlichung im New England Journal of Medicine akzeptiert wurden, ist sicher auch der Homogenität dieser Datensätze untereinander und mit dem übrigen Studienprogramm geschuldet. Falls sich diese Beobachtung bestätigt, würden die Befunde in Extrapolation fast eine Halbierung des kardiovaskulären Risikos bedeuten. Diese Daten tragen weiter zu der bestehenden Euphorie bezüglich der PCSK9-Inhibitoren bei. Es ist jedoch ausdrücklich zu betonen, dass eine Beurteilung in Bezug auf klinische Ereignisse erst anhand der Datensätze der laufenden Endpunktstudien vorgenommen werden kann.

Anwendungsgebiete für Evolocumab und Alirocumab

Auf dem Boden der vorgelegten Phase-I-, -II- und -III-Studien haben Evolocumab und Alirocumab von der Europäischen Kommission eine sehr breite Zulassung erhalten (**Kasten**). Danach wird die PCSK9-Inhibition für Erwachsene mit primärer oder gemischter Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und in Kombination mit einem Statin zugelassen, welche mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-Ziele nicht erreichen. Als eine Ursache für das Nicht-Erreichen der Zielwerte werden speziell die sogenannte „Statin-Intoleranz“ und Kontraindikationen gegen Statine aufgelistet.
Die bisher vorliegenden Daten zu Alirocumab und Evolocumab belegen eine sehr potente Senkung des LDL-Cholesterins. Daher stellen die PCSK9-Hemmer insbesondere eine zusätzliche Therapieoption für Patienten mit stark erhöhtem LDL-Cholesterin dar, welche mit der zur Verfügung stehenden oralen Therapie deutlich von ihrem Zielwert entfernt sind. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie. Für diese Patienten steht derzeit alternativ vielfach nur eine LDL-Apherese als Therapieoption zur Verfügung. Eine zweite Gruppe sind Patienten mit hohem Risiko, die trotz maximaler oraler Therapie erhöhte LDL-Cholesterin-Werte aufweisen. Hierzu gehören auch Patienten mit Statin-assoziierten Muskelbeschwerden. Diese komplexe Patientengruppe sollte jedoch vor der Initiierung einer Antikörpertherapie fachärztlich diagnostiziert und betreut werden. Die Mehrheit der Patienten mit einer sogenannten „Statin-Intoleranz“ kann mit einem Statin behandelt werden, allerdings manchmal nicht in einer ausreichenden Dosierung. Vor einer Ausweitung des Einsatzes in die breite Sekundärprävention ist die Betrachtung der Outcome-Studien wichtig. Für komplexe Patienten sollte die Vorstellung in einer Lipidambulanz erwogen werden.

Anwendungsgebiete für Evolocumab/Alirocumab

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie
Repatha/Praluent wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- In Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, **die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen** oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit **Statinintoleranz** oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Die Wirkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

Interessenskonflikterklärung

Die Autoren (und/oder ihre Mitarbeiter) erhielten Berater- und/oder Vortragshonorare, Studienunterstützung (Drittmittel), Reisekosten- oder Kongressgebührenerstattung u.a. von ABDA, AkdÄ, Amgen, AMT, AstraZeneca, Bayer, Berlin-Chemie, BNK, Boehringer-Ingelheim, DACH, Daiichi-Sankyo, DFG, DGK, DGIM, EU, i-cor, Lilly, Medtronic, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Stifterverband, Synlab, UdS und UKS.

Inhibitors of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)

The development of PCSK9 inhibitors is one of the fastest „bench-to-bedside“-developments in the history of pharmacology. This review describes the molecular mechanism, the available clinical data on LDL-cholesterol lowering and potential side effects. The two- or four-weekly subcutaneous application of human antibodies to inhibit PCSK9 has been approved in Europe and the USA. The treatment emerges as an additional option for patients that do not reach their LDL-targets despite optimal therapy with existing lipid-lowering drugs (e.g. statins, ezetimibe). Large randomized outcome trials are ongoing and will soon provide the necessary information regarding safety and reduction of cardiovascular outcome events.
Key words: PCSK9, review, LDL, statins

Literatur

1. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154–6.
2. Al-Mashhadi RH, Sorensen CB, Kragh PM, Christoffersen C, et al. Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis in cloned minipigs created by DNA transposition of a human PCSK9 gain-of-function mutant. Sci Transl Med 2013;5:166ra1.
3. Amgen. Fachinformation Repatha® (Stand Juli 2015).

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

4. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. J Biol Chem 2004;279:48865–75.
5. Berge KE, Ose L, Leren TP. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1094–100.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, et al., Investigators I-I. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387–97.
7. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet 2005;37:161–5.
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264–72.
9. Custodis F, Laufs U. LDL-Cholesterol – Is there an „LDL hypothesis"?. Dtsch Med Wochenschr 2015;140:761–4.
10. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. Circulation 2012;125:894–901.
11. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. J Lipid Res 1993;34:1637–59.
12. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1454–9.
13. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al., Guidelines ESCCfP Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769–818.
14. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015;65:1552–61.
15. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol 2012;60:2631–9.
16. Galabova G, Brunner S, Winsauer G, Juno C, et al. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines – an approach for long-term LDLc management. PLoS One 2014;9:e114469.
17. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, Roth EM, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). Am J Cardiol 2014;114:711–5.
18. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, et al. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. Annu Rev Cell Biol 1985;1:1–39.
19. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. Atherosclerosis 2007;193:445–8.
20. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK 9: its role in LDL metabolism. Trends Biochem Sci 2007;2:71–7.
21. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:12027–32.
22. Kuhnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, van den Hoek AM, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. J Lipid Res 2014;55:2103–12.
23. Le May C, Kourimate S, Langhi C, Chetiveaux M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:684–90.
24. Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S, Sane AT, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. Atherosclerosis 2013;227:297–306.
25. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. J Lipid Res 2003;44:2109–19.
26. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. J Biol Chem 2004;279:50630–8.
27. Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. Drug Des Devel Ther 2013;7:1135–48.
28. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. J Am Coll Cardiol 2014;63:1278–88.
29. Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. Circulation 2014;130:431–41.
30. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, et al., Investigators OLT. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489–99.
31. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, et al. Open-label study of long-term evaluation against LDLCI. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500–9.
32. Schulz R, Schlüter KD, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Basic Res Cardiol 2015;110:4.
33. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9 – A key modultor of cardiovascular health. Circ Res 2014;114:1022–36.
34. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:928–33.
35. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, et al. Effect of monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SASR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:29–36.
36. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2013;128:2113–20.
37. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(Suppl 2):S1–45.
38. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2013;62:1401–8.
39. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. Am J Hum Genet 2006;79:514–23.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

PCSK9-Inhibitoren

Fragen zum Thema

1. Risikofaktor LDL. Was stimmt?

A Die LDL-Konzentrationen korrelieren log-linear mit dem kardiovaskulären Risiko
B Das kardiovaskuläre Risiko steigt bei LDL-Werten unter 15 mg/dl wieder an
C Die LDL-Senkung durch Statine reduziert nur in der Primärprävention das kardiovaskuläre Risiko
D Eine nicht Statin-vermittelte LDL-Senkung (z. B. Ezetimib) führt in der Regel bei gleicher LDL-Senkung zu einer geringeren Senkung des kardiovaskulären Risikos

2. PCSK9

A wird ausschließlich in der Leber exprimiert
B bindet nicht an den LDL-Rezeptor
C erhöht die LDL-Aufnahme in die Leber
D wird durch Statine verstärkt exprimiert

3. Welche Aussage zur prognostischen Bedeutung von PCSK9 ist korrekt?

A Genetisch determiniert niedriges PCSK9 korreliert mit niedrigem LDL-C und niedrigem KHK-Risiko
B Mäuse mit einem kompletten Funktionsverlust des PCSK9-Gens sind nicht lebensfähig
C Menschen mit niedriger PCSK9-Serumkonzentration zeigen einen gestörten Glucosehaushalt
D Eine Reduktion von PCSK9 zeigte im Tiermodell eine Beschleunigung der Atherosklerose

4. Genetik. Was ist falsch?

A Gain-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen führen zu niedrigen LDL-C-Serumkonzentrationen
B Die Expression des LDL-Rezeptors wird durch SREBP 2 reguliert
C Die Expression von PCSK9 wird durch SREBP 2 reguliert
D Mutationen von PCSK9 sind ursächlich für familiäre Hypercholesterinämie

5. Welche Strategie wird nicht zur Inhibierung von PCSK9 verfolgt?

A Anti-PCSK9-Antikörper
B Insulin-Analoga mit Bindung an PCSK9
C Small-molecule Inhibitors
D Antisense-RNA

6. Anti-PCSK9-Antikörper. Was ist falsch?

A Alirocumab und Evolocumab sind vollhumane Antikörper
B In Studien wurde eine LDL-Cholesterinsenkung von 50 bis 60 % bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet
C Bei vollständigem Fehlen von LDL-Rezeptoren haben Anti-PCSK9-Antikörper keinen Einfluss auf die LDL-C-Konzentration
D Das ApoB wird durch Anti-PCSK9-Antikörper nicht gesenkt

7. Lipoproteine. Was ist falsch?

A Statine haben keinen Einfluss auf die Lp(a)-Serumkonzentrationen
B PCSK9-Inhibition führt zu einer 20- bis 30%igen Senkung von Lp(a)
C Bei Patienten ohne funktionellen LDL-Rezeptor bleibt PCSK9-Inhibition ohne Einfluss auf Lp(a)
D PCSK9 fördert die Produktion Triglycerid-reicher ApoB-Lipoproteine

8. Welche Aussage zur Verträglichkeit der PCSK9-Inhibitoren stimmt?

A Die Verträglichkeitsaussagen stützen sich auf eine Beobachtungszeit in und nach klinischen Studien von bis zu fünf Jahren
B Insgesamt war bisher die Rate behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse ähnlich wie unter Placebo
C Bei sehr niedrigen LDL-C-Werten wurde eine Abnahme der Vitamin-D-Serumkonzentration beobachtet
D In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie beendeten weniger Verum- als Placebo-Patienten vorzeitig die Studienmedikation

9. Ein Patient zeigt eine LDL-Cholesterin-Konzentration von 180 mg/dl. Er erhält ein Statin in maximaler Dosierung. Was stimmt?

A Er kann zusätzlich mit Evolocumab behandelt werden
B Er sollte mit einer Evolocumab-Monotherapie behandelt werden
C Er sollte mit einer Evolocumab-Monotherapie behandelt werden, aber nur, wenn ein Risikofaktor (z. B. Atherosklerose) vorliegt
D Er kann lediglich der LDL-Apherese zugeführt werden

10. Was ist kein Anwendungsgebiet von PCSK9-hemmenden Antikörpern?

A Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, wenn trotz maximaler Therapie die LDL-Zielwerte nicht erreicht werden
B Monotherapie bei Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie
C Gemischte Dyslipidämie mit Statin-Intoleranz
D Manifeste koronare Herzkrankheit mit niedrigem HDL-Cholesterin (< 30 mg/dl)

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

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

Lernen + Punkten mit der AMT

PCSK9-Inhibitoren

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 2014/358**; 1.1.2015–15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.
Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. November 2015 bis 15. Dezember 2015)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Dezember 2015** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Olaparib in der Erhaltungstherapie BRCA-mutierter Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinome

Aus Expertensicht

Neue Arzneimittel PraxisCheck in der Diskussion

Tilman Schöning, Heidelberg

Arzneimitteltherapie 2015;33:381–3.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

BRCA1 und *BRCA2* werden als Tumorsuppressorgene bezeichnet, da sie eine wichtige Funktion in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen (homologe Rekombination, HR) besitzen [5, 14, 22]. Zudem spielt insbesondere BRCA 1 im Falle von DNA-Schäden eine Rolle in der G1/S- und G2/M-Checkpunkt-Regulation des Zellzyklus [7]. Inaktivierung von BRCA-1/2-Genen in Keimbahnen geht mit einer Prädisposition für die Entwicklung von Brust- und Ovarialkarzinomen sowie weiteren Tumorentitäten einher [24]. Nach aktuellen Schätzungen, beruhend auf populationsbasierten Daten, haben Trägerinnen einer BRCA1-Mutation bis zum 69. Lebensjahr ein kumulatives Risiko von 46–65 % für Brust- und 39 % für Eierstockkrebs. Gleichzeitig ist bei BRCA2-Mutationen die Wahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom mit 11–22 % erheblich niedriger [2].

In Tumorzellen, die durch den Verlust der homologen Rekombination wegen einer Mutation der BRCA-Gene gekennzeichnet sind, kommt es im Falle von Doppelstrangbrüchen stattdessen mittels der sogenannten *Nukleotid-Exzisionsreparatur* (NER) zur Wiederherstellung der DNA. Dieser NER-Multiprotein-Komplex entsteht unter anderem über die Zink-Finger-Domäne des *PARP1-Enzyms* [6, 21].

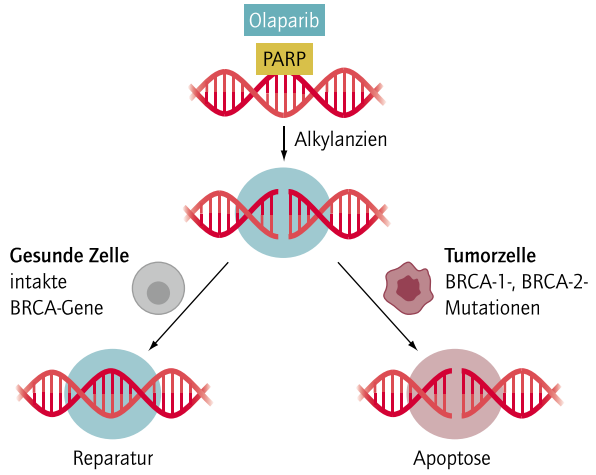


Abb. 1. Olaparib hemmt PARP und damit einen Mechanismus zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen (NER, Nukleotid-Exzisionsreparatur). Kommt es (z. B. infolge einer Alkylanzien-Therapie) zu einem Doppelstrangbruch, können diese in gesunden Zellen trotzdem durch homologe Rekombination behoben werden. Die Zellen überleben. Bei Tumoren mit BRCA-Mutationen erfolgt ein Verlust der homologen Rekombination. Die Tumorzellen werden apoptotisch. [mod. nach 17]

Das Vorhandensein mindestens eines dieser Reparaturmechanismen ist für die Zelle überlebenswichtig. Dies wird im Falle des Verlusts dieser Gene durch die Begrifflichkeit „synthetisch letal" beschrieben [11]. Durch die Inhibierung von PARP kann somit in Zellen BRCA-mutierter Tumoren mit geschädigter DNA – zum Beispiel nach vorangegangener Therapie mit Alkylanzien – genetische Instabilität und im Weiteren möglicherweise Zelltod induziert werden [16].

Proof of Concept für Ovarialkarzinome

Präklinische Studien mit PARP-Inhibitoren konnten entsprechend zeigen, dass diese insbesondere bei BRCA-mutierten Formen von Brust und Eierstocktumoren wirksam waren [4]. Die folgende Phase-I-Studie führte in einem gemischten Patientenkollektiv (fortgeschrittene Brust-, Prostata-, Lungen- und Ovarialtumoren) insbesondere unter Patienten mit Keimbahn BRCA-1/2-mutierten Tumoren zu deutlichen Vorteilen in der Ansprechrate [9]. Zwei Proof-of-Concept Phase-II-Studien beim BRCA-mutierten, fortgeschrittenen Mamma- sowie Ovarialkarzinom konnten ein dosisabhängiges Ansprechen auf Olaparib in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg zeigen [3, 23]. Eine weitere Phase-II-Studie mit einer insgesamt kleinen Zahl an BRCA-mutierten sowie -Wildtyp-Brustkrebs- und Ovarialkarzinom-Patientinnen konnte die entsprechenden Ansprechraten unter Platin-sensitiven Ovarialkarzinom-Patienten bestätigen [10]. Diese entsprachen im Falle der BRCA-mutierten Patientinnen der bis dato gezeigten Ansprechrate (41 %), aber auch unter BRCA-Wildtyp-Patientinnen kam es in 24 % zu einem Ansprechen. Unter dreifach negativen Brustkrebs-Patienten kam es hingegen *unabhängig* vom BRCA-Status zu *keinem* Ansprechen. Dies kann möglicherweise aufgrund der kleinen Proban denzahl nur ein Zufallseffekt gewesen sein. Allerdings gilt

Dr. Tilman Schöning, Universitätsklinikum Heidelberg, Apotheke, Pharmazeutisch-Onkologischer Service, Im Neuenheimer Feld 670, 69120 Heidelberg, E-Mail: Tilman.Schoening@med.uni-heidelberg.de

es zu berücksichtigen, dass die Patienten stark vorbehandelt waren und nur 12 % der Brustkrebs-Patienten (vs. 47 % der Ovarialkarzinom-Patientinnen) Olaparib über sechs oder mehr Zyklen erhalten hatten. Zudem sind diverse Resistenzmechanismen gegen Olaparib beschrieben [8].

Effektivität und Sicherheit bei Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinompatienten

Die Zulassung von Olaparib (Lynparza®) in einer Dosierung von zweimal 400 mg täglich als Erhaltungstherapie beim Platin-sensitiven Rezidiv (PSR) eines BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder Peritonealkarzinoms beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie mit 265 PSR-Patientinnen (136 Olaparib und 129 Placebo) mit serösem Ovarialkarzinom und mindestens zwei vorhergehenden Platin-haltigen Chemotherapien [12, 13]. Der BRCA-Status war bei 96 % der Probandinnen in der Olaparib- und bei 95 % in der Placebo-Gruppe bekannt. Es wurden nur PSR-Patientinnen in die Studie aufgenommen mit partiell Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von 6 bis 12 Monaten) oder Platin-sensitiver Erkrankung (Platin-freies Intervall von > 12 Monaten) nach Abschluss der letzten Platin-haltigen Rezidiv-Chemotherapie.

Primäres Studienziel war die Wirksamkeit einer Olaparib-Erhaltungstherapie von zweimal 400 mg oral, täglich eingenommen bis zur Progression. Der *primäre Endpunkt* war das progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Das Ansprechen wurde anhand von RECIST- und/oder CA-125-Kriterien gemäß der Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) beurteilt (eine mindestens 50%ige Reduktion des CA-125-Spiegels [CA, cancer antigen] im Vergleich zur letzten Probe vor Behandlungsbeginn, bestätigt 28 Tage später). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Krankheitskontrollrate, definiert als bestätigte Remission (CR oder PR) oder stabile Erkrankung (SD), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) sowie krankheitsbedingte Symptome.

Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben – Gesamtüberleben gleich

Patientinnen mit einer BRCA-Mutation zeigten ein deutlich und signifikant verbessertes PFS im Vergleich zu Placebo (11,2 vs. 4,3 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,18; $p < 0{,}0001$). Die retrospektiv ausgewertete Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie oder Tod (TFST) war bei mit Olaparib behandelten Patientinnen 9,4 Monate länger (HR 0,33; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,22–0,50; $p < 0{,}00\,001$; Median 15,6 Monate versus 6,2 Monate). BRCA-Wildtyp-Patientinnen zeigten versus Placebo ebenfalls ein signifikant verlängertes, wenngleich gegenüber BRCA-mutierten Probanden unterlegenes PFS (7,4 vs. 5,5 Monate; HR 0,54; $p = 0{,}0075$). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Therapiearmen. Auch zwischen BRCA-Wildtyp und -mutierten Patientinnen ergab sich hier kein signifikanter Unterschied.

Vorwiegend beobachtete unerwünschte Ereignisse unter Olaparib waren Übelkeit, Fatigue und Erbrechen; hinsichtlich der Grad-3- oder -4-Einstufung Fatigue (7 %) und Anämie (5 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) traten bei 18 % der Patientinnen unter Olaparib auf, wobei das häufigste SAE – ein Dünndarmileus – bei zwei Patientinnen der Olaparib- und drei Patientinnen der Placebo-Gruppe auftrat. Hinsichtlich der HRQoL konnte zwischen beiden Armen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ein wichtiger Hinweis der Autoren betrifft den Ursprung der BRCA-Mutation, welcher sowohl somatisch als auch Keimbahn-assoziiert sein kann, und die sich daraus ergebende Konsequenz hinsichtlich eines Ansprechens auf Olaparib. Unter 18 (14 %) Patientinnen mit einer BRCA-Mutation somatischen Ursprungs zeigte sich in dieser Studie im Vergleich zu Keimbahn-assoziierten BRCA-Mutationen kein Unterschied hinsichtlich der Effektivität der Therapie.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten durch die Studie von Oza et al. bei Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinom im Wesentlichen bestätigt werden [18]. Hier konnte die Effektivität und Sicherheit von Olaparib (2-mal 200 mg/Tag an Tag 1–10 jedes 21-Tage Zyklus) plus einer Kombinationschemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Olaparib (2-mal 400 mg/Tag bis zur Progression) gegenüber Paclitaxel und Carboplatin (alle 21 Tage) nachgewiesen werden.

Diagnostischer Nachweis der BRCA-Mutation

In der Praxis ergibt sich bis dato ein erhebliches Problem hinsichtlich des erforderlichen genetischen Tests zum Nachweis der BRCA-Mutation mittels des sogenannten Next Generation Sequencing (NGS), das nur im Falle hereditärer Ovarialkarzinome abrechnungsfähig ist [20]. Derzeit sind diese „Companion Diagnostics" weder in den Fallpauschalen der Krankenhäuser noch in den EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) – der Abrechnungsgrundlage für niedergelassene Ärzte – abgebildet. So müssten Patientinnen, welche für eine Olaparib-Therapie infrage kommen, den Test privat bezahlen. Der Bundesverband Deutscher Pathologen hat daher ein Modell erarbeitet, bei dem GKV-Patienten, die sowohl stationär als auch ambulant behandelt werden, die molekularpathologischen Untersuchungen erhalten, obwohl es keine EBM-Ziffer gibt und die Kostenerstattung durch die Krankenkasse unter Berufung auf § 13 Abs. 3 SGB V geltend gemacht wird, wobei der Pathologe das finanzielle Risiko trägt [19].

Aktueller Stellenwert

Trotz beschriebener Zulassung von Olaparib für das BRCA-mutierte Ovarialkarzinom sind zur vollständigen Beurteilung seines therapeutischen Stellenwertes noch weitere Informationen notwendig. Wichtig erscheint neben dem verlängerten PFS, dass Olaparib sowohl die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod als auch zur zweiten Folgetherapie oder Tod signifikant verlängert. Dies könnte bedeuten, dass die vorangegangene Erhaltungstherapie mit Olaparib die klinische Ausprägung des Fortschreitens der Erkrankung nach erneuter Progression positiv zu beeinflussen vermag [13]. Weiterhin widerspricht das gesehene Ansprechen unter Patientinnen mit BRCA-Wildtyp-Tumoren dem bisher postulierten Wirkansatz, dass synthetische Letalität speziell bei gleichzeitigem Verlust der BRCA- und PARP-unterstützten DNA-Reparaturmechanismen induziert wird, sodass hier neben BRCA weitere Faktoren im komplexen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Es stand in der AMT
Rezidiviertes Ovarialkarzinom – Längeres progressionsfreies Überleben mit Olaparib plus Cediranib.
Arzneimitteltherapie 2015;33:78–9.
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Geschehen der homologen Rekombination von Bedeutung sein müssen [15]. Die Tagestherapiekosten für Olaparib (2-mal 400 mg) betragen derzeit rund 308,– Euro (inkl. MwSt.). Im Falle einer Behandlungsdauer von 11,2 Monaten kommt es zu Gesamtkosten von 122 706 Euro.

Eine weitere Alternative in der Erhaltungstherapie des Platin-sensitiven Ovarialkarzinomrezidivs stellt zudem Bevacizumab dar, dessen Zulassung in dieser Indikation auf den Daten der OCEANS-Studie beruht [1]. Hier konnte durch die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Kombinationschemotherapie über 6 bis 10 Zyklen mit anschließender Bevacizumab-Erhaltungstherapie ebenfalls ein signifikanter Vorteil im PFS (12,4 vs. 8,4 Monate, HR 0,48; $p < 0{,}001$) erreicht werden.

Die Ergebnisse einer derzeit aktiven Phase-III-Studie (AGO-OVAR 2.23, Register-Nr. NCT 01874353, 2-mal 300 mg Olaparib/Tag, derzeit in der Nachbeobachtungsphase) sowie der Studien SOLO-1 (Erhaltung nach Platin-haltiger First-Line-Therapie, NCT 01844986) und SOLO-2 (Erhaltung nach Platin-haltiger Rezidivtherapie, NCT 01874353) sollen weiteren Aufschluss zum Stellenwert von Olaparib in der Erhaltungstherapie des BRCA-mutierten platinsensitiven Ovarialkarzinoms bringen.

Interessenkonflikterklärung

TS gibt an, Beraterhonorare von Amgen, BMS, Janssen-Cilag, MSD und Roche sowie Vortragshonorare von Berner International, Celgene, Lilly, MSD und Novartis erhalten zu haben.

Olaparib in maintenance therapy of BRCA-mutant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer

Maintenance therapy with the PARP-Inhibitor olaparib significantly improves progression-free survival in platinum-sensitive, relapsed BRCA-mutant ovarian cancer versus placebo by 6.9 months, while overall survival is not affected. This results in a considerable prolongation of time to following treatment or death. Predominant grade 3/4-side effects were fatigue and anemia. Further clinical trials to define the value of olaparib in this setting are currently ongoing.

Literatur

1. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012;30:2039–45.
2. Arbeitsgemeinschaft medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren". Version 1.1; Juni 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLl_Maligne_Ovarialtumoren_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-06_1.pdf (letzter Zugriff am 20.09.2013).
3. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010;376:245–51.
4. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005;434:913–7.
5. Chen L, Nievera CJ, Lee AY, et al. Cell cycle-dependent complex formation of BRCA1.CtIP.MRN is important for DNA double-strand break repair. J Biol. Chem 2008;283:7713–20.
6. Dantzer F, Amé JC, Schreiber V, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation during DNA damage and repair. Methods Enzymol 2006;409:493–510.
7. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. Nucleic Acids Res 2006;34:1416–26.
8. Dufour R et al. BCRP and P-gp relay overexpression in triple negative basal-like breast cancer cell line: a prospective role in resistance to Olaparib. Nature Scientific Reports 2015;5:12670. DOI: 10.1038/srep12670.
9. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 2009: 361:123–34.
10. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet 2011;12:852–61.
11. Kaelin WG. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 2005;5:689–98.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. New Engl J Med 2012;366:1382–92.
13. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum -sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:852–86.
14. Liu J, Doty T, Gibson B, et al. Human BRCA2 protein promotes RAD51 filament formation on RPA-covered single-stranded DNA. Nat Struct Mol Biol 2010;17:1260–2.
15. Lupo B, Trusolino L. Inhibition of poly(ADP-ribosyl)ation in cancer: Old and new paradigms revisited. Biochimica et Biophysica Acta 2014;1846:201–15. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.07.004.
16. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. Cancer Res 2006;66:8109–15.
17. Neubeck M. Olaparib hemmt DNA-Reparaturmechanismen Neue Arzneimittel 2015;62:74.
18. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:87–97.
19. Pathologen beklagen Systemversagen. http://www.gerechte-gesundheit.de/news/aktuell/detail/news-eintrag//1661.html (letzter Zugriff am 20.09.2015).
20. Pathologen: Kostenerstattung, um das System in Bewegung zu bringen. Ärzteschaft – 11.05.1015. http://m.aerzteblatt.de/news/62755.htm (letzter Zugriff am 20.09.2015).
21. Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, de Murcia G. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:517–28.
22. Sy SM, Huen MS, Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106:7155–60.
23. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010; 376:235–44.
24. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348:2339–47.

Dr. Tilman Schöning ist stellvertretender Chefapotheker der Apotheke der Universitätsklinik Heidelberg und dort verantwortlich für den Bereich Pharmazeutische Onkologie und die zentrale Zytostatika-Herstellungseinheit. Er ist Fachapotheker für Klinische Pharmazie seit 2004 und promovierte im Bereich Med. Hygiene und Mikrobiologie an der Universität Heidelberg. Er ist Mitglied in verschiedenen Fachgesellschaften: u. a. Vorsitzender des Ausschusses Onkologie des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. sowie Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)

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

Klinische Studie

Blutungen und Notfalloperationen unter Dabigatran

Spezifisches Antidot Idarucizumab

Mit Idarucizumab steht ein spezifisches Antidot zur Behandlung von Patienten zur Verfügung, die mit Dabigatran behandelt werden und bei denen eine schwerwiegende Blutung auftritt oder die notfallmäßig operiert werden müssen.

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

Dabigatran (Pradaxa®) ist zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern sowie zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose zugelassen. Bis jetzt gab es kein spezifisches Antidot, um Patienten, die mit Dabigatran behandelt werden, in spezifischen Notfallsituationen zu therapieren. Boehringer Ingelheim entwickelte einen monoklonalen Antikörper, der mit hoher Affinität Dabigatran bindet [1]. Bei jungen und älteren Gesunden sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen führte Idarucizumab zu einer raschen und kompletten Normalisierung der durch Dabigatran beeinflussten Gerinnungsparameter. Dies war Anlass, eine prospektive Studie mit Patienten durchzuführen, bei denen Blutungen unter Dabigatran auftreten oder ein dringender operativer und diagnostischer Eingriff notwendig ist.

Studiendesign

Die RE-VERSE-AD-Studie ist eine prospektive Kohorten-Studie, in die 300 Patienten in 400 Zentren und 38 Ländern eingeschlossen werden sollen [2]. Die Patienten werden in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Gruppe (A) kam es unter Dabigatran zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die zweite Gruppe (B) benötigte ein normalisiertes Gerinnungssystem wegen einer dringend anstehenden Operation oder einer invasiven Prozedur. In der Publikation im New England Journal of Medicine werden die Ergebnisse der ersten 90 Patienten referiert. Der *primäre Endpunkt* war die Normalisierung der *verdünnten Thrombinzeit* und der erhöhten *Ecarin-Clotting-Zeit*. Diese beiden Gerinnungsparameter werden durch Dabigatran verlängert.

Studienergebnisse

Zwischen Juni 2014 und Februar 2015 wurden 90 Patienten behandelt. Dabei handelte es sich um 51 Patienten mit schwerwiegenden Blutungen und 39 Patienten, die einen raschen Eingriff benötigten. Die Patienten waren im Mittel 76 Jahre alt. Ein Drittel hatte die hohe Dosis (2-mal 150 mg) und zwei Drittel die niedrige Dosis von Dabigatran (2-mal 110 mg) erhalten. Bei fast allen Patienten bestand die Indikation für die Gabe bei Dabigatran in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Die mediane Zeit seit der letzten Einnahme von Dabigatran betrug im Mittel 15 Stunden. Bei 76% der Patienten war die verdünnte Thrombinzeit (dTT) vor der Behandlung erhöht und bei 90% die Ecarin-Clotting-Zeit. Von den Blutungen waren 20% intrakraniell, 10% traumatisch, 22% gastrointestinal und 12% andere.

Idarucizumab wurde in zwei Infusionen à 2,5 g gegeben. Innerhalb weniger Minuten kam es bei 98% der Patienten (Gruppe A) zu einer Normalisierung der Gerinnungswerte. Von 36 Patienten, die in der Gruppe B operiert werden mussten, berichteten die Chirurgen, dass bei 33 Patienten die intraoperative Hämostase erhalten war. Nur bei einem Patienten kam es innerhalb von 72 Stunden zu einem atherothrombotischen Ereignis, wobei dieser Patient nicht erneut antikoaguliert worden war.

Kommentar

Die Entwicklung und klinische Erprobung eines spezifischen Antidots gegen Dabigatran ist von großer Bedeutung für die klinische Praxis. Zwar sind schwerwiegende Blutungskomplikationen unter Dabigatran relativ selten und können auch mit Prothrombinkomplex oder Fresh-frozen-Plasma behandelt werden. Im klinischen Alltag ist allerdings ein spezifisches Antidot sehr viel hilfreicher und wirksamer, da hier innerhalb von Minuten die Gerinnungswerte normalisiert werden und kein prothrombotischer Effekt besteht. Zunächst bleibt abzuwarten, ob sich die Ergebnisse der ersten 90 Patienten bis zum Ende der Studie mit 300 Patienten replizieren lassen. Die Ergebnisse dieser ersten 90 Patienten wurden bei den Zulassungsbehörden eingereicht, und Idarucizumab erhielt bereits eine europäische Zulassungsempfehlung (siehe S. 402) und am 16. Oktober die Zulassung durch die FDA. Wünschenswert wären dann prospektive Register, die überprüfen, ob sich auch in größeren Populationen ein klinischer Effekt bezüglich Überlebensraten zeigt. Eine randomisierte Studie ist gemessen an der guten Wirksamkeit von Idarucizumab ethisch nicht vertretbar.

Quelle

Pollack CV Jr., et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015;373:511–20.

Literatur

1. Glund S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thromb Haemost 2015;113:943–51.
2. Pollack CV Jr., et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost 2015;114:198–205.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

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

Aus Forschung und Entwicklung

Duchenne-Muskeldystrophie

Behandlungserfolge mit Idebenon

Idebenon, ein synthetisches, kurzkettiges Benzochinon, reduzierte bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie den Verlust der Atemwegsfunktion und empfiehlt sich als neue potenzielle Behandlungsoption gegen fortschreitenden Muskelschwund.

Duchenne-Muskeldystrophie ist die häufigste und schwerwiegendste Form von rasch fortschreitendem Muskelschwund. Die degenerative Krankheit ist genetisch bedingt und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Sie ist charakterisiert durch den Verlust des Proteins Dystrophin, was unter anderem zu Zellschädigungen, erhöhtem oxidativem Stress und verminderter Energieproduktion in den Muskelzellen führt. Aufgrund dieser zellulären Schäden kommt es zu fortschreitender Muskelschwäche und Muskelschwund im ganzen Körper, darunter auch in der Atemmuskulatur. Diese wiederum mündet in eine restriktive Lungenerkrankung, welche mit Atemwegskomplikationen verbunden ist und eine hohe Mortalität im jungen Lebensalter zur Folge hat.

Zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) stehen derzeit nur *Glucocorticoide* zur Verfügung: Sie können die Abnahme der Muskelstärke und -funktion verringern und den Beginn und das Fortschreiten der Atemwegskomplikationen verzögern. Allerdings sprechen nicht alle Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie gleich gut auf Glucocorticoide an, zum anderen limitieren die gut bekannten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse häufig ihre Anwendung. So wurde in einer Studie belegt, dass 42 % der DMD-Patienten im Alter von zehn Jahren und älter nie mit Glucocorticoiden behandelt wurden oder deren Einnahme aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatten.

Idebenon, ein synthetisches, kurzkettiges Benzochinon, ist ein wirksames Antioxidans und ein Inhibitor der Lipidperoxidation, die für die Stimulation des mitochondrialen Elektronenflusses und die zelluläre Energieproduktion verantwortlich ist.

Eine frühere randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (DELPHI) konnte einen positiven Effekt von Idebenon auf kardiale und respiratorische Funktionsparameter nachweisen. Interessant war vor allem die Stabilisierung des Peak-Flow (PEF, Peak expiratory flow), einem Marker für die Kraft der Atemmuskulatur, bei Patienten unter Idebenon im Vergleich zu einer Abnahme bei Patienten mit Placebo. Weitere Analysen lieferten Hinweise, dass die therapeutische Wirkung von Idebenon bei nicht mit Glucocorticoiden behandelten DMD-Patienten höher ausfällt.

Studienziel und -design

Ziel der Studie DELOS war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Idebenon bei jungen Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie zu untersuchen, die nicht gleichzeitig mit Glucocorticoiden therapiert wurden.

Für die multizentrische Phase-III-Studie wurden 64 Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren zwischen Juli 2009 und Dezember 2012 aus europäischen und amerikanischen Klinikzentren rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Studienarme aufgeteilt:

- Idebenon, dreimal täglich 300 mg; 31 Patienten
- Placebo; 33 Patienten

Die beiden Studienmedikationen wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen oral verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der *maximalen exspiratorischen Atemflussrate* (Peak expiratory flow as percent predicted, PEF%p) vom Ausgangswert bis Woche 52.

Studienergebnis

Nach 52 Wochen zeigte sich, dass Idebenon den Verlust der Atemwegsfunktion gegenüber Placebo *verringerte*. So ergab sich im Placebo-Arm nach 52 Wochen eine Reduktion der PEF%p um 9,01 %p (95%-Konfidenzintervall [KI] –13,18 bis –4,84; p = 0,0001) gegenüber einer nicht signifikanten Abnahme von 3,05 %p (95%-KI –7,08 bis 0,97; p = 0,134) unter Idebenon. Dies entspricht einem knapp statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 5,96 %p (95%-KI 0,16–11,76; p = 0,044).

Auch auf weitere Parameter der Atemwegsfunktion wie Peak-Flow (PEF [l/min]), zu Hause gemessener wöchentlicher PEF, Vitalkapazität der Lunge (FVC) oder Einsekundenkapazität (FEV_1) übte Idebenon einen positiven Effekt aus. Dabei war die Wirkung von Idebenon auf die Atemwegsfunktion *unabhängig davon*, ob die Probanden zuvor mit Glucocorticoiden behandelt wurden oder nicht.

Eine *vorübergehende und leichte Diarrhö* wurde in der Idebenon-Gruppe häufiger beobachtet als unter Placebo: acht Fälle (25 %) versus vier (12 %).

Die Nebenwirkungsrate war in beiden Studienarmen ähnlich hoch. Zu den am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignissen gehörten *Nasopharyngitis und Kopfschmerzen*: acht Fälle (25 %) und sechs (19 %) unter 32 Patienten mit Idebenon versus neun Fälle (26 %) und sieben (21 %) von 34 Probanden mit Placebo.

Fazit

Trotz des Einsatzes von Glucocorticoiden ist der fortschreitende Verlust der Atemwegsfunktion die Hauptursache für eine hohe Morbidität und Mortalität im jungen Lebensalter bei Patienten mit einer Duchenne-Muskeldystrophie. In der vorliegenden Phase-III-Studie wurden die Erfolg versprechenden Ergebnisse einer früheren Phase-II-Studie bestätigt. Bei jungen DMD-Patienten, die nicht gleichzeitig mit Glucocorticoiden behandelt wurden, konnte

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

das kurzkettige Benzochinon Idebenon den fortschreitenden Verlust der Atemwegsfunktion reduzieren. Aufgrund ihres günstigen Sicherheits- und Toleranzprofils erscheint die Substanz als geeignete Therapieoption, um die lebensbedrohlichen Komplikationen der Duchenne-Muskeldystrophie zu verringern. Künftige Studien sollten noch ein größeres Patientenkollektiv mit einer längeren Behandlungsdauer einbeziehen. Weiterhin ist unbekannt, ob die neue Therapie den Glucocorticoiden überlegen ist.

Quelle

Buyse GM, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2015;385:1748–57.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

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

Mukoviszidose

Lumacaftor kombiniert mit Ivacaftor als neue Behandlungsoption

Die Kombination aus dem „CFTR-Korrektor" Lumacaftor und dem „CFTR-Potentiator" Ivacaftor konnte bei Mukoviszidose-Patienten mit der häufigen Phe508del-CFTR-Mutation die Lungenfunktion verbessern.

Mukoviszidose, auch als zystische Fibrose bezeichnet, ist eine genetische Erkrankung, die häufig mit einem frühen Tod verbunden ist. Verursacht wird sie durch Genmutationen, die in einem mangelhaften oder defekten CFTR(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Protein resultieren, einem Anionenkanal, der in der Membran von Epithelzellen lokalisiert ist. Infolgedessen kommt es zur Bildung eines viskösen Sekrets, das die Funktion der Bauchspeicheldrüse beeinträchtigt und Atemwegsinfektionen begünstigt. *Phe508del* ist die häufigste CFTR-Mutation; ungefähr 45 % der Mukoviszidose-Patienten sind homozygot für dieses Allel.

Bei Mukoviszidose handelt es sich um einen progressiven Krankheitsprozess; trotz Fortschritten in den Behandlungsmöglichkeiten, die auf die Symptome der Erkrankung gerichtet sind, bleibt die Lebenserwartung relativ niedrig. Neuere Therapieansätze zielen darauf ab, die zugrunde liegenden Krankheitsursachen in Form der CFTR-Dysfunktion anzugehen.

Zu diesen neuen Wirkstoffen gehört *Ivacaftor* (Kalydeco®). Die bereits zugelassene Substanz wird auch als *CFTR-Potentiator* bezeichnet, da sie die Chance erhöht, dass der im CFTR-Gen kodierte Ionenkanal in der Zellmembran geöffnet ist und Chloridionen freigesetzt werden können. *Lumacaftor* erhöht die Anzahl der Ionenkanäle auf der Zelloberfläche und wird als CFTR-Korrektor bezeichnet.

Weder Ivacaftor noch Lumacaftor zeigten als Monotherapie bei Mukoviszidose-Patienten, die homozygot für die Phe508del-Mutation waren, eine gute klinische Wirksamkeit. Hinweise aus einer Phase-II-Studie legten jedoch nahe, dass eine Kombination der beiden Wirkstoffe Erfolg versprechender sein könnte.

Studienziel und -design

Ziel zweier Phase-III-Studien (TRAFFIC und TRANSPORT) war es, Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Dosierungen von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Mukoviszidose-Patienten mit einer Phe508del-CFTR-Mutation zu untersuchen.

Für die randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien wurden 1122 Patienten zwischen April 2013 und April 2014 rekrutiert, darunter 559 in der TRAFFIC-Studie und 563 in der TRANSPORT-Studie. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf folgende drei Studienarme aufgeteilt:

- 600 mg Lumacaftor einmal täglich in Kombination mit 250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden
- 400 mg Lumacaftor alle 12 Stunden in Kombination mit 250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden
- Placebo alle 12 Stunden

Die Studienmedikationen wurden über 24 Wochen verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war die absolute Veränderung des Anteils des erwarteten forcierten exspiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert.

Studienergebnis

1108 der rekrutierten Probanden wurden mindestens einmal mit der Studienmedikation (Verum oder Placebo) behandelt. Die mittlere Ausgangs-Einsekundenkapazität (FEV_1) lag bei 61 % des theoretisch vorausgesagten (Normal-)Werts für diese Personen.

Sowohl in der TRAFFIC- als auch in der TRANSPORT-Studie zeigten sich in beiden Lumacaftor-Ivacaftor-Gruppen *signifikante Verbesserungen im primären Endpunkt*. Der Unterschied zwischen der aktiven Therapie und Placebo im Hinblick auf die mittlere absolute Veränderung im Anteil des vorhergesagten FEV_1 reichte von 2,6 bis 4,0 Prozentpunkten ($p < 0{,}001$); dies entsprach einer mittleren relativen Behandlungsdifferenz von 4,3 bis 6,7 % ($p < 0{,}001$). Mit beiden Lumacaftor-Ivacaftor-Dosierungen ließen sich die Verbesserungen ab Tag 15 beobachten und sie hielten bis in Woche 24 an.

Weiterhin verbesserte die Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor die *Gewichtszunahme* und reduzierte die Rate der *Lungenexazerbationen* um 30 bis 39 % gegenüber Placebo.

Komplikationen, die eine Krankenhaus-Un oder den Einsatz von Antibiotika erforderten, traten in den Lumacaftor-Ivacaftor-Gruppen ebenfalls seltener auf.

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war in allen drei Studienarmen ähnlich hoch. Dabei zählte die *infektiöse Lungenexazerbation* zu den schwersten unerwünschten Effekten.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Häufiger als unter Placebo wurden mit Lumacaftor-Ivacaftor Dyspnoe und Brustenge beobachtet. Allerdings verliefen diese Symptome in der Regel leicht bis mittelschwer. Auch die Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen fiel mit Lumacaftor-Ivacaftor mit 4,2% etwas höher aus als mit 1,6% unter Placebo.

Fazit

Die Ergebnisse der beiden Studien TRAFFIC und TRANSPORT belegen, dass die Kombination aus Lumacaftor-Ivacaftor bei Mukoviszidose-Patienten mit einer Phe508del-CFTR-Mutation zu signifikanten Verbesserungen hinsichtlich Lungenfunktion, Gewichtszunahme, respiratorischer Symptome und Lungenexazerbationen führt, und dies bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil. Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden eingesetzten Lumacaftor-Dosen wurden nicht beobachtet. Allerdings fiel die Wirkung der Kombinationstherapie schwächer aus als die einer Ivacaftor-Monotherapie bei Mukoviszidose-Patienten mit einer Gly551Asp-Mutation. Die Gründe hierfür könnten in den multiplen und damit schwerer therapiebaren Defekten liegen, die mit einer Phe508del-Mutation verbunden sind.

Wenn die Kombination aus dem CFTR-Korrektor Lumacaftor und dem CFTR-Potentiator Ivacaftor auch nicht ganz die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt hat, so gilt sie doch als potenzielle neue Therapieoption für Mukoviszidose-Patienten mit einer Phe508del-Mutation. Die Kombination erhielt kürzlich die europäische Zulassungsempfehlung.

Quelle

Wainwright CE, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015;373:220–31.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Immunthrombozytopenie

Thrombopoetin-Rezeptoragonist Avatrombopag

Die Stimulation der Thrombozytenproduktion durch Thrombopoetin-Rezeptoragonisten hat sich als effektive Therapieoption bei Immunthrombozytopenie etabliert. Nach Versagen einer Erstlinientherapie mit Glucocorticoiden gilt die Splenektomie weiterhin als eine Therapie mit der höchsten dauerhaften Erfolgsrate. Der Stellenwert der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten in der Zweit- und Drittlinientherapie soll im Folgenden bewertet werden. Vielversprechende Daten eines Thrombopoetin-Rezeptoragonisten der zweiten Generation, Avatrombopag (AKR-501, E5501), deuten einen starken und anhaltenden Effekt an.

Bei der Immunthrombozytopenie (ITP) handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, die durch teilweise schwere Blutungen infolge erniedrigter Thrombozytenwerte (peripheral blood platelet count [PC] <50 000/µl) charakterisiert ist. Mehrere pathophysiologische Ereignisse, wie Verlust der Selbsttoleranz der Thrombozytenantigene, Produktion von Autoantikörpern und verminderte Thrombozytenproduktion führen zu diesen erniedrigten Thrombozytenzahlen. Zur Diagnose einer ITP gehören neben Anamnese und intensiver körperlicher Untersuchung zwingend eine Begutachtung des Blutbilds, Blutausstrichs und der Gerinnungsparameter. Dabei sollten eine Arzneimittel-induzierte Thrombozytopenie (Zytostatika, Virustatika, Heparin) sowie andere hämatologische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Behandlung der ITP sollte sich primär an der klinischen Blutungsneigung und nachrangig an der Thrombozytenzahl orientieren. Zur Einschätzung der Blutungsschwere bedient man sich der WHO-Blutungsgrade (WHO-Grad 2–4). Bei allen Patienten mit ITP und WHO-Grad-3- oder -4-Blutungen besteht eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Bei neudiagnostizierten Patienten mit mittelschwerer oder geringer (WHO-Grad 0–2) Blutungsneigung kann eine Therapie erfolgen, es besteht aber keine zwingende Therapieindikation [10]. Die Erstlinientherapie einer ITP besteht in der Regel aus der Gabe von Glucocorticoiden (Prednison, Dexamethason). Eine Splenektomie stellt bei Nichtansprechen oder im Rezidiv die Zweitlinientherapie mit der höchsten Rate an dauerhaften Remissionen dar (**Abb. 1**). Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TRA) erreichen zwar höhere Remissionsraten, diese sind jedoch nicht dauerhaft, und die Thrombozytenwerte fallen nach Absetzen des Arzneimittels meist rasch wieder ab [15].

Stellenwert der Thrombopoetin-Rezeptoragonisten

Thrombopoetin (TPO) ist das Hauptzytokin in der Regulation der Megakaryopoese und Thrombozytenproduktion und somit der endogene Ligand für den Thrombopoetinrezeptor (TPO-R). Die Induktion der Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten aus den Vorläuferzellen im Knochenmark durch TRA hat sich als eine effektive Therapieoption zu Steigerung erniedrigter Thrombozytenzahlen bei ITP erwiesen. Derzeit befinden sich zwei Präparate zur Behandlung einer ITP auf dem Markt: Nplate® (Wirkstoff: Romiplostim) und Revolade® (Wirkstoff: Eltrombopag) [11, 13].

Bei *Romiplostim* handelt es sich um ein Fc-Peptid-Fusionsprotein (Peptibody), bestehend aus einer humanen Immunglobulin-Fc-Domäne, bei der jede Einzelkettenuntereinheit am C-Terminus kovalent an eine Peptidkette mit zwei TPO-Rezeptor-bindenden Domänen gekoppelt ist. Es aktiviert intrazelluläre Transkriptionsprozesse über den c-Mpl-Signalweg des TPO-Rezeptors. Romiplostim wird einmal wöchentlich als subkutane Injektion in einer Dosierung von 1–10 µg/kg KG (je nach Thrombozytenzahl) verabreicht [8].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

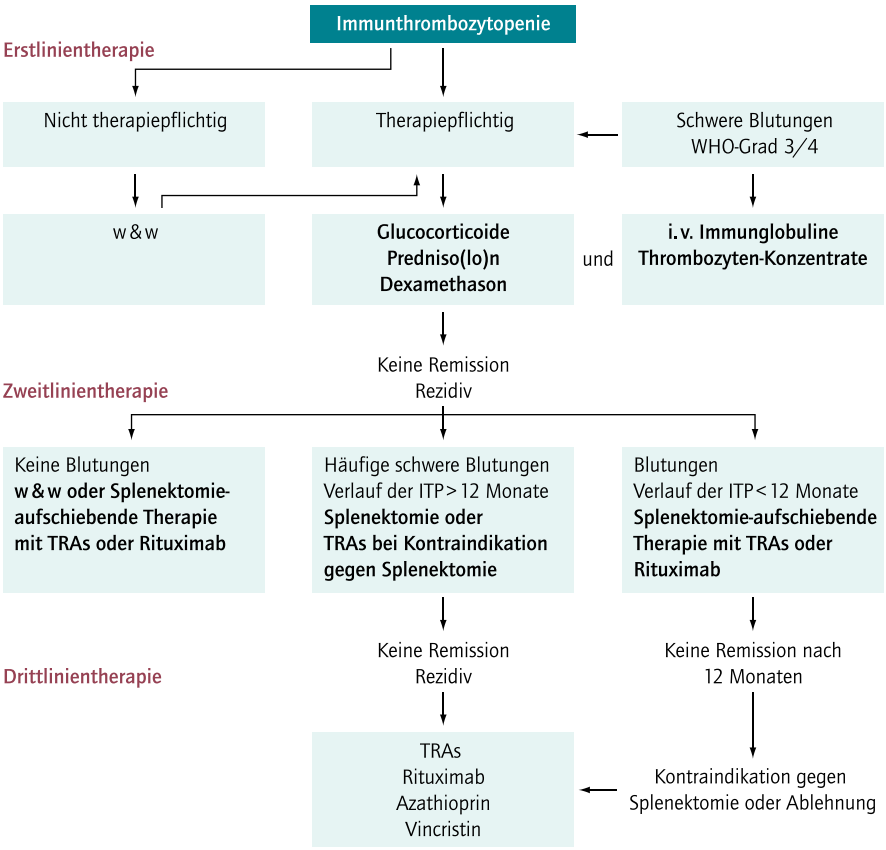


Abb. 1. Therapiealgorithmus bei Immunthrombozytopenie nach DGHO [mod. nach 10]; TRA: Thrombopoetin-Rezeptoragonist; w & w: watch and wait

Bei *Eltrombopag* liegt ein chemisch definierter niedermolekularer Wirkstoff (442,47 g/mol) vor, der als 50-mg-Tablette einmal täglich oral eingenommen wird.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der TRA wurde in zahlreichen Studien an erwachsenen Patienten mit ITP untersucht. Sowohl in der RAISE- als auch der TRA-100773B-Studie sprachen 59% bzw. 54% der bereits vorbehandelten Patienten auf eine Behandlung mit Eltrombopag an (PC > 50 000/µl) [3, 9]. Romiplostim und Eltrombopag sind derzeit zur Drittlinien-Behandlung erwachsener splenektomierter Patienten mit chronischer ITP zugelassen, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (Glucocorticoide, Immunglobuline). Sie können jedoch auch als valide Zweitlinien-Therapieoption und Alternative zur Splenektomie (Splenektomie-aufschiebende Therapie) in Betracht gezogen werden.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter einer Therapie mit TRA zählen Kopf-, Gelenk-, Muskel- und Magenbeschwerden. Bei beiden TRA besteht ferner ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Erkrankungen. Darüber hinaus werden bei Romiplostim Retikulinablagerungen im Knochenmark und bei Eltrombopag Hautveränderungen (Juckreiz, Rötung, Exantheme) sowie Erhöhungen der Leberwerte beschrieben. Daher sollte Eltrombopag bei thrombozytopenischen Hepatitis-C-Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschiger Überwachung eingesetzt werden.

Eine weitere Limitation der Therapie mit Eltrombopag stellt die Interaktion mit Kationen und Nahrungsmitteln dar. Eltrombopag bildet Komplexe mit polyvalenten Kationen wie Eisen, Calcium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink. Die Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Eltrombopag mit einem standardisierten, kalorien- und fettreichen Frühstück führt im Vergleich mit der Nüchterneinnahme zu einer Reduktion der AUC von Eltrombopag im Plasma um 59% und C_{max} um 65%. Um eine signifikante Reduktion der Resorption von Eltrombopag durch Komplexierung zu vermeiden, müssen Antazida, Milchprodukte und andere Kationen enthaltende Nahrungsergänzungsmittel mit einem Abstand von vier Stunden zur Einnahme von Eltrombopag gegeben werden [1, 12].

Thrombopoetin-Rezeptoragonist der zweiten Generation

Bei *Avatrombopag* (E5501) handelt sich ebenfalls um einen niedermolekularen Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (649,65 g/mol), der einmal täglich oral appliziert wird. Der Wirkstoff besitzt aufgrund fehlender Nahrungsmittel-Interaktionen nicht die Limitationen einer Eltrombopag-Therapie. Er wirkt auf den c-Mpl-Thrombopoetin-Oberflächenrezeptor der Megakaryozyten, die im Knochenmark für die Thrombozytenproduktion verantwortlich sind. Es werden die biologischen Effekte von TPO in vitro und in vivo imitiert und so die Thrombozytenwerte sowohl in Tiermodellen als auch bei gesunden Patienten erhöht [4–6].

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (NCT 00441090) wurden die Patienten mit einer ≥ 3 Monate vorher diagnostizierten ITP entweder einmal täglich mit Avatrombopag (2,5 – 5 – 10 – 20 mg; n = 14–15) oder Placebo (n = 5) behandelt. Das *PC-Ansprechen* nach 28 Tagen wurde als *primärer Endpunkt* bestimmt; als sekundärer Endpunkt die Sicherheit. Danach konnten die Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie (NCT 00625443) von 24 Wochen eingeschlossen werden.

Von 64 randomisierten Patienten erreichten 13% (bei einer Avatrombopag-Dosis von 2,5 mg), 53% (bei 5 mg), 50% (bei 10 mg) und 80% (bei 20 mg) ein PC-Ansprechen (definiert als PC > 50 000/µl und PC-Anstieg um ≥ 20 000/µl gegenüber dem Ausgangswert). Die Patienten berichteten über Fatigue (20,3%), Kopfschmerzen (20,3%) und Epistaxis (15,3%) als Haupt-Nebenwirkungen. Zehn Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab [3, 11a].

An der Fortsetzungsstudie nahmen 53 Patienten teil, und zwar 25 Responder und 28 Nonresponder. Von diesen zeigten 53% ein *dauerhaftes Ansprechen* (d. h., sie erfüllten die Ansprechkriterien bei mindestens 75% der Thrombozyten-Messungen über die letzten 14 Wochen). Unter den Respondern der Akutstudie zeigten 72% ein dauerhaftes Ansprechen, unter den Nonrespondern 36%. Die *Gesamtansprechrate* lag bei

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

76% (88% der Responder und 64% der Nonresponder) [3, 11a].

In einer weiteren Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Zweitgenerations-TRA Avatrombopag an thrombozytopenischen Patienten mit *Leberzirrhose* untersucht. Dabei wurde das Arzneimittel eine Woche vor einem elektiven Eingriff verabreicht. Die Patienten (n=130) wurden in zwei Kohorten randomisiert, jeweils gegen Placebo:

- Kohorte A: n=51; 100 mg Loading-Dose Avatrombopag, gefolgt von 20 – 40 – 80 mg/Tag an Tag 2 bis 7 (Placebo: n=16)
- Kohorte B: n=42; 80 mg Loading-Dose, gefolgt von 10 mg/Tag an Tag 2 bis 7 oder 20 mg/Tag an Tag 2 bis 4 (Placebo: n=21)

Als primärer Endpunkt wurde eine *PC-Zunahme* um $\geq 20 \times 10^9$/l gegenüber dem Ausgangswert bestimmt, wobei der PC-Wert mindestens einmal an den Tagen 4 bis 8 über 50×10^9/l liegen musste.

Der *primäre Endpunkt* wurde in Kohorte A bei 49,0% und in Kohorte B bei 47,6% der Patienten erreicht (vs. 6,3% bzw. 9,5% in den Placebo-Gruppen). Als Nebenwirkungen traten Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen auf. Insgesamt erwies sich Avatrombopag als effektiv und gut verträglich [16].

Avatrombopag befindet sich derzeit in zahlreichen Phase-II/III-Studien in der klinischen Entwicklung (**Tab. 1**).

Tab. 1. Studienprogramm von Avatrombopag

E5501-G000-310; Fa. Eisai in Zusammenarbeit mit Medizinische Klinik, Universität Freiburg	A randomized, global, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate efficacy and safety of once-daily avatrombopag for treatment of adults with thrombocytopenia associated with liver disease prior to elective procedure
NCT 01355289; Phase II	Phase II randomized, placebo-controlled, parallel-group study with an open-label extension to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics in subjects with HCV related thrombocytopenia who are potential candidates for antiviral treatment
NCT 01976104/NCT 01972529; Phase III; rekrutiert: n=300	Treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing an elective procedure
NCT 01433978; Phase III; rekrutiert: n=23 (geplant 286)	A phase 3 multicenter randomized double-blind active-controlled parallel-group trial with an open-label extension phase to evaluate the efficacy and safety of oral E5501 versus eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia

CD40-CD154-Interaktion

Eine weitere Therapieoption besteht in der Entwicklung von Anti-CD154-Antikörpern mit Eingriff in die CD40/CD154-Interaktion der T-Zelle. Die Stimulierung einer T-Zell-abhängigen B-Zell-Antwort hängt von der Interaktion zwischen CD40 (auf der antigenpräsentierenden Zelle, APC) und CD154 (auf der T-Zelle) ab. Aktivierte Thrombozyten exprimieren ebenfalls CD154, das B-Zellen direkt stimulieren kann, wobei die Funktion von CD154 unklar ist. Die Blockade der CD40-CD154-Interaktion auf T-Zellen durchbricht die Stimulation der autoreaktiven T-Zellen bei ITP-Patienten und könnte somit eine innovative Therapiemöglichkeit darstellen.

Antikörper gegen das CD154-Antigen wurden bereits entwickelt (humanisierter Anti-CD154-Antikörper Toralizumab/Ruplizumab). Nach ersten Phase-I-Studien mit Toralizumab an 31 und Ruplizumab an 15 Patienten wurde die Entwicklung dieser Substanzen aufgrund des Auftretens Mechanismus-vermittelter, thromboembolischer Ereignisse nicht weiter verfolgt. Die Entwicklung von Antikörpern mit modifizierter F_c-Region soll diese Nebenwirkung reduzieren [14].

Fazit

Die Einführung der TRA hat die Therapieoptionen bei ITP deutlich bereichert. Allerdings bestehen aufgrund des kurzen Ansprechens und der Nahrungsmittel-Interaktionen zahlreiche Limitationen. Daher wird intensiv nach effektiven Zweitgenerations-TRA geforscht, die eine langanhaltende Erhöhung der Thrombozytenzahlen induzieren. Avatrombopag hat sich in ersten klinischen Studien effektiver als Eltrombopag erwiesen und scheint keine diätetischen Restriktionen bei der Einnahme zu erfordern. Die Ergebnisse der laufenden klinischen Studien sind abzuwarten.

Literatur

1. Amgen. Fachinformation Nplate®.
2. Bussel JB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. Blood 2014; 123:3887–94.
3. Bussel JB, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:641–8.
4. Desjardins, RE. Single and multiple oral dose of AKR-501 increase the platelet count in healthy volunteers. J Support Oncol 2007;54:68.
5. Fukushima-Shintani M, et al. AKR-501 (YM477) a novel orally active thrombopoetin receptor agonist. Eur J Haematol 2009;82:247–54.
6. Fukushima-Shintani M, et al. AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoetin enhances human megakaryocytosis. Exp Hematol 2008;36:1337–42.
7. Kojouri K, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenia: a systematic review to assess long-term platelet vount responses, predection of response, and surgical complications. Blood 2004;104;2623–34.
8. Kuter DJ, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomized controlled trial. Lancet 2008;371:395–403.
9. Kuter DJ, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia safety and efficacy. Br J Haematol 2013;161:411–23.
10. Matzdorff A, et al. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie. Empfehlungen einer gemeinsamen Expertengruppe der DGHO, DGTI und GTH. Onkologie 2010;33(Suppl 3):2–20.
11. Neue hämatologische Arzneimittel: Eltrombopag (Revolade). Arzneimittelbrief 2011;45:60.
11a. NIHR Horizon Scanning Centre. Avatrombopag for immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NIHR HSC ID: 6116. http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/avatrombopag-for-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura/ (Zugriff am 13.10.2015).
12. Novartis Pharma. Fachinformation Revolade®.
13. Romiplostim: Neue Therapieoption zur Zweitlinientherapie der chronischen immunzytopenischen Purpura. Arzneimittelbrief 2009;43:77.
14. Shih A, et al. Novel treatments for immune thrombocytopenia. Presse Med 2014;43:e87–95.
15. Siegal D, et al. Thrombopoetin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia. Semin Haematol 2013;50:S18–21.
16. Terrault NA, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. J Hepatol 2014;61:1253–59.

Dr. Brigitte Hübner
Halle (Saale)

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

Therapiehinweise

Zerebrale Blutungen unter Antikoagulanzien

Darf man erneut antikoagulieren?

Bei Patienten, die unter Antikoagulanzien zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern eine intrakranielle Blutung erleiden, reduziert eine erneute Antikoagulation zu einem späteren Zeitpunkt signifikant das Risiko von Schlaganfall und Tod. Thrombozytenfunktionshemmer sind entweder unwirksam oder deutlich weniger wirksam. Die Rate erneuter intrakranieller Blutungen und schwerwiegender anderer Blutungskomplikationen ist bei Patienten, die erneut antikoagulliert werden, nicht erhöht.

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

Patienten mit Vorhofflimmern profitieren von einer oralen Antikoagulation, da hiermit das erhöhte Schlaganfallrisiko deutlich reduziert wird. Die gefürchtetsten Komplikationen der oralen Antikoagulation insbesondere mit Vitamin-K-Antagonisten sind intrakranielle Blutungen. Parenchymatöse Hirnblutungen unter Warfarin haben eine Sterblichkeit von bis zu 40%. Ein bisher ungelöstes Problem ist die Frage, ob bei einem Patienten, der unter Antikoagulanzien eine intrakranielle Blutung erlitten und Vorhofflimmern hat, zu einen späteren Zeitpunkt erneut antikoaguliert werden sollte. Es ist auch nicht geklärt, wie in dieser Situation das Verhältnis zwischen Schlaganfallrisiko und dem Risiko einer erneuten Blutung ist. Diese Frage wurde jetzt anhand des nationalen dänischen Patientenregisters untersucht.

Studiendesign

Die Studie stützt sich auf das dänische Patientenregister, das alle Menschen in Dänemark erfasst. In dem Register werden Aufnahmediagnosen in Krankenhäusern, aber auch die Verordnung verschreibungspflichtiger Arzneimittel erfasst. Im Rahmen der Studie wurden Patienten identifiziert, die zwischen 1997 und 2013 wegen Vorhofflimmerns mit oralen Antikoagulanzien behandelt wurden und eine intrakranielle Blutung hatten. In der Folgezeit wurden dann mit Ausnahme der ersten sechs Wochen nach der intrakraniellen Blutung, ischämische Insulte, die Gesamtsterblichkeit, erneute intrakranielle Blutungen und schwerwiegende Blutungskomplikationen erfasst. Die Patienten wurden eingeteilt in solche, die keine Behandlung erhielten, die erneut oral antikoaguliert oder die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

Studienergebnisse

Insgesamt wurden 6138 Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert, bei denen eine intrakranielle Blutung aufgetreten war. Innerhalb der ersten sechs Wochen nach dem Ereignis verstarben 1652 Patienten. 1752 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Studie, nach denen sie innerhalb von sechs Monaten vor der intrakraniellen Blutung mit oralen Antikoagulanzien behandelt worden und sechs Wochen nach der Blutung noch am Leben waren. 65% der Patienten hatten zuvor ausschließlich Vitamin-K-Antagonisten erhalten und 33% eine Kombinationstherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenfunktionshemmern. 2% der Patienten hatten neue Antikoagulanzien (NOAK) erhalten. Innerhalb der Patientenpopulation hatten 812 eine intrazerebrale Blutung, 755 ein subdurales Hämatom und 185 eine Subarachnoidalblutung. Das mittlere Alter betrug 78 Jahre.

Die Ereignisrate, berechnet als Ereignisse pro 100 Patientenjahre, betrug für den *kombinierten primären Endpunkt* (ischämischer Insult, systemische Embolie und Sterblichkeit) bei unbehandelten Patienten 27,3 und bei erneut antikoagulierten Patienten 13,6 (**Tab. 1**). Dies entspricht einem Hazard-Ratio von 0,55. Patienten unter Thrombozytenfunktionshemmern hatten eine Ereignisrate von 25,7 pro 100 Patientenjahre, entsprechend einem Hazard-Ratio von 0,87 (nicht signifikant).

Die Ereignisraten für ischämischen Schlaganfall/systemische Embolie für Patienten, die mit oralen Antikoagulanzien behandelt worden waren versus keine antithrombotische Therapie betrug 5,3 vs. 10,4 pro Jahr mit einem Hazard-Ratio von 0,59 (knapp nicht signifikant); für Thrombozytenfunktionshemmer 10,3 mit einem Hazard-Ratio von 0,98.

Bei der Sterblichkeit betrugen die Ereignisraten 9,7 für orale Antikoagulanzien vs. 19,1 ohne antithrombotische Behandlung mit einem Odds-Ratio von 0,55; 19,5 für Thrombozytenfunktionshemmer mit einem Hazard-Ratio von 0,90.

Die Rate schwerwiegender Blutungskomplikationen war in allen drei Patientengruppen ähnlich.

Die Rate erneuter intrakranieller Blutungen pro 100 Patientenjahre betrug

Tab. 1. Studienendpunkte [Nielsen et al.]

	Ischämischer Insult, systemische Embolie Sterblichkeit [Ereignisse/100 Jahre]	Ischämischer Insult, systemische Embolie [Ereignisse/100 Jahre]	Sterblichkeit [Ereignisse/100 Jahre]	Intrakranielle Blutungen [Ereignisse/100 Jahre]
Erneute orale Antikoagulation	13,6	5,3	9,7	8,6
Keine Therapie	27,3	10,4	19,1	8,0
Thrombozyten-funktionshemmer	25,7	10,3	19,5	5,3

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

8,6 für Patienten unter Antikoagulanzien, 8,0 für unbehandelte Patienten und 5,3 für Patienten unter Thrombozytenfunktionshemmern. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Kommentar

Diese große populationsbezogene Studie belegt wie die vor Kurzem aus Erlangen publizierte Studie [1], dass offenbar Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrakranielle Blutung erlitten haben, weiterhin ein hohes Risiko haben, einen ischämischen Insult zu erleiden. Für diese Patientenpopulation ist eine erneute orale Antikoagulation wirksamer als eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern oder als keine antithrombotische Therapie und bedingt kein erhöhtes Risiko für intrakranielle oder schwerwiegende extrakranielle Blutungskomplikationen. Die Studie enthält einige diskussionswürdige Limitationen. Die Entscheidung eines Klinikers, einen Patienten erneut zu antikoagulieren, ist sicher davon abhängig, wie hoch er das Risiko für einen erneuten ischämischen Insult oder eine erneute Blutung einschätzt. In der Datenbank sind keine INR-Werte verzeichnet, sodass beispielsweise nicht ermessen werden kann, bei wie viel Patienten die intrakranielle Blutung durch eine fehlerhafte Antikoagulation bedingt war. Letztendlich kann die wichtige Frage, ob und insbesondere wann in dieser Patientengruppe eine erneute Antikoagulation durchgeführt werden sollte, nur durch eine prospektive Studie beantwortet werden. Zudem war die Zahl der Patienten, die neue Antikoagulanzien erhielten, die mit einem ganz deutlich verringerten Risiko für intrakranielle Blutungen einhergehen, verschwindend gering.

Quelle

Nielsen PB, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: A nationwide cohort study. Circulation 2015;132:517–25.

Literatur

1. Kuramatsu JB, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA 2015; 313:824–36.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten

Was ist besser? 4-Faktor-Prothrombinkomplex oder Fresh-frozen-Plasma?

Bei antikoagulierten Patienten, bei denen notfallmäßig ein operativer Eingriff oder eine Intervention vorgenommen werden müssen, ist zur Normalisierung der Gerinnung ein 4-Faktor-Prothrombinkomplex signifikant wirksamer als die Gabe von Fresh-frozen-Plasma.

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

Für Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon; Marcumar©) steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Gabe von Vitamin K ist zwar in der Lage, das International Normalized Ratio (INR) zu normalisieren, wobei dies aber mehrere Tage benötigt. Im Falle von Blutungen oder notfallmäßig durchgeführten Operationen oder invasiven Eingriffen wird im Moment die Gabe von 3- oder 4-Faktor-Prothrombinkomplex oder Fresh-frozen-Plasma empfohlen. Größere Studien, die die beiden Therapieansätze miteinander vergleichen, existieren allerdings bisher nicht.

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische offene Phase-III-Studie, in die Patienten im Alter über 18 Jahren eingeschlossen wurden, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden. Einschlusskriterium war die Notwendigkeit eines sofortigen operativen Eingriffs oder einer invasiven Prozedur. Die Patienten erhielten entweder einen 4-Faktor-Prothrombinkomplex oder Fresh-frozen-Plasma, wobei die jeweilige Dosierung vom INR und dem Körpergewicht abhingen. Der *primäre Endpunkt* war eine effektive *Hämostase*. Der sekundäre Endpunkt war eine Reduktion des INR auf ≤1,3 eine halbe Stunde nach dem Ende der Infusion.

Studienergebnisse

In die Studie wurden 181 Patienten aufgenommen, von denen 90 mit 4-Faktor-Prothrombinkomplex und 91 mit Fresh-frozen-Plasma behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt. Alle Patienten erhielten Vitamin K. Die häufigste Indikation für die orale Antikoagulation waren Vorhofflimmern, vaskuläre Erkrankungen und mechanische Herzklappen. Eine effektive Blutstillung wurde bei 90 % der Patienten in der 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Gruppe und bei 75 % der Patienten erzielt, die Fresh-frozen-Plasma erhielten. Der Unterschied von 14,3 Prozentpunkten war statistisch signifikant. Eine Normalisierung des INR wurde bei 55 % der Patienten in der 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Gruppe, aber nur bei 10 % der Patienten in der Fresh-frozen-Plasma-Gruppe erreicht. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant. In der Gruppe, die Fresh-frozen-Plasma erhielt, kam es bei 13 % der Patienten zu Symptomen einer Volumenbelastung.

Kommentar

Diese außerordentlich wichtige Studie belegt, was bereits in einer Reihe von Leitlinien Eingang gefunden hat, dass nämlich bei Patienten die mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert sind, bevorzugt Prothrombinkomplex und nicht Fresh-frozen-Plasma verwendet werden sollte, wenn es zu einer bedrohlichen Blutung kommt

oder wenn eine Notfalloperation ansteht. 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Konzentrat ist offenbar wirksamer, kann schneller appliziert werden und führt im Gegensatz zu Fresh-frozen-Plasma auch signifikant seltener zu einer Volumenbelastung. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion von großer Bedeutung. Weiterhin gibt es allerdings kein spezifisches Antidot für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert sind.

Quelle

Goldstein JN, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2015;385:2077–87.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

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

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Orale Antikoagulation mit Edoxaban vs. Warfarin

NOAK verspricht mehr Sicherheit bei gleich guter Wirksamkeit

Der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban wurde im Juni für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit einem nichtvalvulären Vorhofflimmern und für die Akuttherapie und Sekundärprophylaxe bei tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolie zugelassen. Die Daten der entsprechenden Zulassungsstudien (ENGAGE AF-TIMI 48 und Hokusai VTE) wurden im Rahmen einer von der Firma Daiichi Sankyo veranstalteten Pressekonferenz erläutert.

Die Einführung der neuen direkten oralen Antikoagulanzien (NOAK) hat die orale Antikoagulation sowohl bei Patienten mit einem nichtvalvulären Vorhofflimmern als auch bei solchen mit einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie einfacher und im Hinblick auf das intrazerebrale Blutungsrisiko auch sicherer gemacht.

Ein neuer Mitspieler im NOAK-Orchester

Edoxaban (Lixiana®) ist ein neues einmal täglich einzunehmendes Antikoagulans, das spezifisch, reversibel und direkt den Faktor Xa hemmt. Die Wirkung tritt innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Einnahme ein und die Halbwertszeit beträgt 10 bis 14 Stunden. Interaktionen mit Nahrungsmitteln sind nicht bekannt. Die Metabolisierung durch CYP3A4/5 liegt unter 10%, sodass bei einer Komedikation mit CYP-Induktoren oder -Inhibitoren keine Dosisanpassung erforderlich ist. Wegen des vorhersagbaren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profils sind routinemäßige Gerinnungskontrollen nicht erforderlich.

Die Standarddosis beträgt 60 mg einmal täglich. Eine Dosisreduktion auf 30 mg sollte erfolgen bei Patienten:

- Mit einer Creatinin-Clearance ≤50 ml/min
- Mit einem Körpergewicht ≤60 kg
- Mit einer Komedikation mit den P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol

ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie

Ziel der Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation), in die 21 105 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufgenommen wurden, war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen (SEE). Die Patienten erhielten entweder 60 mg Edoxaban einmal täglich mit möglicher Dosisreduktion oder entsprechend den oben genannten Kriterien 30 mg mit einer möglichen Dosisreduktion auf 15 mg. Die mediane Beobachtungszeit betrug 2,8 Jahre.

Bezüglich der Effektivität, das heißt bei der Prophylaxe von Schlaganfällen und SEE, erwiesen sich 60 mg Edoxaban gegenüber Warfarin als nicht unterlegen.

Die Rate schwerer Blutungen war unter Edoxaban signifikant niedriger. So lag die jährliche Inzidenz für Schlaganfälle und SEE unter 60 mg Edoxaban bei 1,18% im Vergleich zu 1,5% unter Warfarin (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 97,5%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,99; $p<0,001$ für Nichtunterlegenheit).

Die jährliche Rate schwerer Blutungen betrug unter Edoxaban 2,75% im Vergleich zu 3,43% unter Warfarin, was einer relativen Risikoreduktion von 20% entspricht (HR 0,80; 95%-KI 0,71–0,91; $p<0,001$).

Hämorrhagische Schlaganfälle traten unter Edoxaban bei 0,26% der Patienten auf im Vergleich zu 0,47% unter Warfarin ($p<0,001$).

Mit einer jährlichen Rate von 2,74% war auch die kardiovaskuläre Mortalität unter Edoxaban im Vergleich zu 3,17% unter Warfarin signifikant niedriger ($p=0,013$) [1]. In der Patientengruppe mit 30 mg Edoxaban war die Risikoreduktion für schwere Blutungen größer als in der Patientengruppe ohne Dosisreduktion (Edoxaban 60 mg vs. Warfarin: HR 0,88; Edoxaban 30 mg vs. Warfarin: HR 0,63) [2].

Die Wirksamkeit von Edoxaban war in allen Altersgruppen konsistent, doch die Risikoreduktion war bei Patienten über 65 Jahre größer als bei solchen unter 65 Jahren. Die gleichzeitige Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers beeinflusste die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin nicht.

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Hokusai-VTE-Studie

Im Rahmen der Hokusai-VTE-Studie wurde bei 8292 Patienten mit einer symptomatischen tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie (VTE) Edoxaban in einer Dosierung von 60 mg bzw. 30 mg mit Warfarin verglichen. Nach der Randomisierung erhielten alle Patienten eine Initialtherapie mit Heparin über mindestens fünf Tage und anschließend Edoxaban oder Warfarin mit einem Ziel-INR-Wert von 2,0 bis 3,0, wobei die Warfarin-Therapie bereits während der Heparin-Therapie begonnen wurde. Die Behandlungsdauer betrug drei bis maximal zwölf Monate. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten nach zwölf Monaten.

Auch in dieser Studie erwies sich Edoxaban in der Therapie und Rezidivprophylaxe der akuten VTE im Vergleich zu Warfarin als nicht unterlegen, aber hinsichtlich der Sicherheit, nämlich der Rate schwerer und klinisch relevanter nichtschwerer Blutungen, als überlegen.

Die Inzidenz an rezidivierenden symptomatischen VTE innerhalb von zwölf Monaten betrug unter Edoxaban 3,2 % im Vergleich zu 3,5 % unter Warfarin (HR 0,89; 95%-KI 0,70–1,13; $p < 0{,}001$ für Nichtunterlegenheit).

Die Ergebnisse bei den Patienten mit der reduzierten Dosierung von 30 mg Edoxaban waren konsistent mit den Resultaten der gesamten Studienkohorte. Die Rate klinisch relevanter Blutungen war unter Edoxaban in der Gesamtkohorte signifikant um relativ 19 % reduziert (8,5 % vs. 10,3 %; HR 0,81; 95%-KI 0,71–0,94; $p = 0{,}004$). Bei Gabe von 30 mg Edoxaban lag die Rate an klinisch relevanten Blutungen bei 7,9 % im Vergleich zu 12,8 % unter Warfarin.

Eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer Lungenembolie und nachgewiesener rechtsventrikulären Dysfunktion ergab unter Edoxaban sogar eine relative Reduktion bezüglich VTE-Rezidive um fast 50 % (3,3 % vs. 6,2 %; HR 0,52; 95%-KI 0,28–0,98) [3].

Fazit

Edoxaban ist ein neuer spezifisch, reversibel und direkt wirkender Inhibitor von Faktor Xa, bei dem keine Interaktionen mit Nahrungsmitteln bekannt sind und der keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von CYP-Induktoren oder -Inhibitoren erforderlich macht. In den entsprechenden Zulassungsstudien erwies sich die Substanz bezüglich Wirksamkeit sowohl bei der Verhinderung von embolischen Ereignissen beim nichtvalvulären Vorhofflimmern als auch bei der Therapie und Rezidivprophylaxe von VTE dem Warfarin nicht unterlegen, aber signifikant überlegen bezüglich dem Auftreten schwerer Blutungsereignisse.

Quelle

Prof. Andreas Goette, Paderborn, Prof. Florian Masuhr, Berlin, Priv.-Doz. Ingo Ahrens, Freiburg i. Br., Prof. Dietmar Trenk, Bad Krozingen; Pressekonferenz: „Zulassung von LIXIANA® – Ein neues Antikoagulans von Daiichi Sankyo“, München, 21. Juli 2015, veranstaltet von Daiichi Sankyo.

Literatur

1. Giugliano R, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093–104.
2. Ruff CT, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet 2015;385:2288–95.
3. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl Med 2013;369:1406–15.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Fortgeschrittenes NSCLC

Effektiveres Taxan mit weniger Nebenwirkungen für Bronchialkarzinome zugelassen

Die Europäische Kommission hat im März 2015 nab-Paclitaxel (Abraxane®), eine Albumin-basierte Nanotechnologieformulierung von Paclitaxel, in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potenziell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist, zugelassen. In der Zulassungsstudie zeigten sich im Vergleich zu konventionellem Paclitaxel plus Carboplatin höhere Ansprechraten und eine geringere Toxizität [2]. Vorteilhaft für die Praxis ist auch die ausreichende Wasserlöslichkeit von nab-Paclitaxel. Deshalb sind keine Lösungsvermittler nötig und es kommt nicht zu lösungsmittelbedingten Toxizitäten, was wiederum eine Prämedikation hinfällig macht und die Infusionszeit verkürzt.

Albumin ist ein natürlicher Transporter für hydrophobe Moleküle im Körper. Tumoren weisen eine hohe Anreicherung mit Albumin auf. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein von Albumin den Transport von Paclitaxel in die Endothelzellen verbessert. Die patentgeschützte nab™(nanoparticle albumin-bound)-Technologie ermöglicht es, schlecht wasserlösliche Krebsmedikamente durch die Bindung an Albumin-Nanopartikel in Lösung zu bringen und so den Einsatz von Lösungsmitteln zu vermeiden. Im Vergleich zu Paclitaxel weist Abraxane® eine höhere Tumorselektivität auf, und die Nanopartikel reichern sich gezielt in den Tumoren an [3, 4]. Im Gegensatz zu Paclitaxel, das mithilfe von Cremophor und Ethanol in Lösung gebracht werden muss, und Docetaxel, das nur mit Tween 80 löslich wird, bedarf nab-Paclitaxel keiner Lösungsvermittler und somit auch keiner PVC-freien Schläuche. Eine Prämedikation mit Glucocorticoiden ist nicht nötig und die Infusionsdauer verkürzt sich auf 30 Minuten.

Die jetzt erfolgte Zulassungserweiterung für Abraxane® ergänzt die bereits zugelassenen Indikationen für die Behandlung des metastasierten Pankreas- und Mammakarzinoms. Für das Pankreaskarzinom ist Abraxane® in Kombination mit Gemcitabin, für das Mammakarzinom als Monotherapie zugelassen.

Die in Kombination mit Carboplatin (3-wöchentlich, AUC 6 mg×min/ml) empfohlene Behandlungsdosis von

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nab-Paclitaxel beim NSCLC beträgt 100 mg/m², verabreicht als wöchentliche intravenöse Infusion über 30 Minuten [2].

Besseres Ansprechen für alle und verlängertes Gesamtüberleben bei älteren Patienten

Die von der europäischen Kommission ausgesprochene NSCLC-Zulassung für nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie von Socinski et al. [7]. Insgesamt wurden in diese Studie 1052 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC der Stadien IIIb und IV, die zuvor noch keine andere Behandlung gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten, aufgenommen. Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten dann entweder eine Kombinationstherapie aus nab-Paclitaxel (100 mg/m²) und Carboplatin oder eine Kombinationstherapie aus konventionellem Paclitaxel (200 mg/m²) und Carboplatin, jeweils alle drei Wochen.

Primärer Endpunkt war die *Gesamtansprechrate* (ORR). Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Sicherheit der Therapie.

Es zeigte sich eine signifikant höhere Gesamtansprechrate (ORR) für die Patienten im nab-Paclitaxel-plus-Carboplatin-Arm im Vergleich zu Patienten im konventionellen Paclitaxel-plus-Carboplatin-Arm (33% vs. 25%; p=0,005) (**Abb. 1**). Auch die alleinige Betrachtung der Patienten mit Plattenepithelkarzinom ergab eine signifikant höhere ORR unter nab-Paclitaxel plus Carboplatin (41% vs. 24%, p<0,001). Bei den sekundären Studienendpunkten PFS und OS

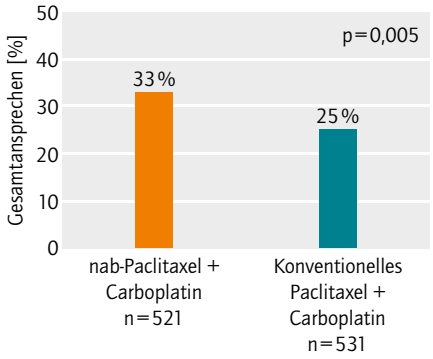
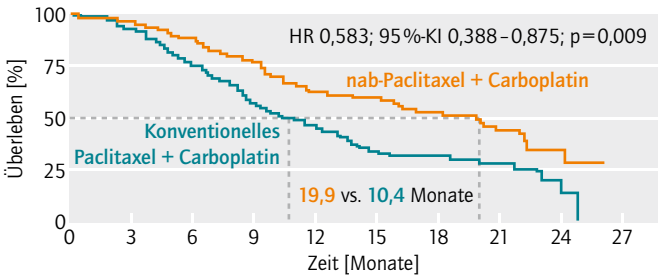


Abb. 1. Die Gesamtansprechrate (ORR) als erster Studienendpunkt war signifikant höher bei den Patienten in der nab-Paclitaxel-plus-Carboplatin-Gruppe [mod. nach 7]



Patienten unter Risiko										
nab-Paclitaxel + Carboplatin	74	68	62	54	44	42	36	22	7	0
Konventionelles Paclitaxel + Carboplatin	82	73	59	45	36	26	24	16	3	0

Abb. 2. In der Subgruppe der über 70-jährigen Patienten war das mediane Gesamtüberleben (OS) signifikant länger im nab-Paclitaxel-plus-Carboplatin-Studienarm [mod. nach 6]
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

war nab-Paclitaxel dem konventionellen Paclitaxel mindestens gleichwertig. So betrug bei diesem Vergleich das mediane PFS 6,3 vs. 5,8 Monate und das mediane OS 12,1 vs. 11,2 Monate.

In beiden Fällen waren diese Unterschiede in der Gesamtpopulation nicht signifikant, was aber bei älteren Patienten anders war: 51,9% (n=546) der Patienten der ITT-Population waren ≥60 Jahre alt, 156 Patienten waren älter als 70 Jahre. Die Subgruppenanalyse der über 70-Jährigen Patientengruppe zeigte im nab-Paclitaxel-plus-Carboplatin-Arm ein signifikant verlängertes OS im Vergleich zum konventionellen Paclitaxel-plus-Carboplatin-Arm (OS 19,9 vs. 10,4 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,39–0,88; p=0,009) [6] (**Abb. 2**). Und nicht nur die über 70-Jährigen profitierten so deutlich. In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigte sich, dass der OS-Vorteil auch bei der Betrachtung der Patienten ≥60 Jahre bestehen blieb. Hier betrug das mediane Gesamtüberleben für die Patienten unter nab-Paclitaxel + Carboplatin bzw. konventionelles Paclitaxel + Carboplatin 13,8 vs. 11,0 Monate (HR 0,76; 95%-KI 0,62–0,94; p=0,009) [5].

Signifikant weniger Taxan-typische Nebenwirkungen

Da es sich bei dieser Patientenklientel um eine streng palliative Situation handele, ist es, laut Schütte ganz besonders wichtig, die Lebensqualität der Patienten im Blick zu haben. Die Ergebnisse dieser Zulassungsstudie bestätigen die gute Verträglichkeit des nab-Paclitaxels auch für Patienten mit NSCLC: Die therapiebedingten Grad ≥3-Nebenwirkungen sensorische Neuropathie (p<0,001), Neutropenie (p>0,001), Arthralgien (p=0,008) und Myalgien (p=0,011) traten im nab-Paclitaxel-Arm jeweils signifikant seltener auf. Zudem erholten sich die Patienten schneller von den durch nab-Paclitaxel induzierten sensorischen Neuropathien. Im Mittel fand nach 38 Tagen eine Milderung der schweren sensorischen Neuropathien von Grad ≥3 auf Grad 1 statt. Unter konventionellem Paclitaxel dauerte es im Mittel 104 Tage, bis sich die Patienten erholt hatten. Diese Ergebnisse sind auch für die nachfolgende Zweitlinien-Behandlung wichtig, in der sehr häufig Docetaxel eingesetzt wird. Bei einer entsprechenden neuropathischen Vorschädigung durch die Erstlinien-Behandlung ist der Einsatz des Docetaxels in zweiter Linie limitiert. Es ist daher essenziell, im Hinblick auf die dem Patienten verbleibenden Therapieoptionen, die Toxizität in der Erstlinien-Behandlung so gering wie möglich zu halten.

nab-Paclitaxel als neues Standardtaxan

Die seit der Zulassung im Februar gesammelten Praxiserfahrungen bestätigen die Studiendaten, wie Dr. med. Walburga Engel-Riedel, Köln, anhand von Patienten-Beispielen darstellte. Platin-haltige Verbindungen in Kombination mit einem Taxan zählen zum Standard in der Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLC [1]. Die Anwendung des konventionellen Paclitaxels im klinischen Alltag sei jedoch durch die oft irreversiblen Neuropa-

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

thien und allergischen Reaktionen auf den Lösungsvermittler Cremophor erschwert, erläuterte sie.
In seinem Schlussresümee ging Professor Schütte noch einmal auf die deutliche Verbesserung des OS für die älteren Patienten ein und wies auf die beeindruckenden Hazard-Ratios hin. Seiner Meinung nach sei das kaum nur auf die geringere Toxizität zurückzuführen. Wahrscheinlich gebe es einen zusätzlichen Mechanismus. Unabhängig davon beantwortete er die Frage, ob er noch irgendwo eine Indikation für das konventionelle Paclitaxel sehe, mit einem klaren Nein.

Quelle

Prof. Wolfram Brugger, Villingen-Schwenningen, Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Schütte, Halle (Saale), Dr. Walburga Engel-Riedel, Köln; Launch-Pressegespräch „ABRAXANE® – Die neue Therapieoption bei NSCLC", Frankfurt am Main, 14. Juli 2015, veranstaltet von Celgene GmbH.

Literatur

1. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nichtkleinzellig (NSCLC); Stand April 2015, www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc (Zugriff am 15.09.2015).
2. Fachinformation Abraxane®; Stand: Februar 2015.
3. Gradishar WJ, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794–803.
4. Hawkins M, et al. AACR-NCI-EORTC 2003, Abstract #A3.
5. Langer CJ, et al. Survival, quality-adjusted survival, and other clinical end points in older advanced non-small-cell lung cancer patients treated with albumin-bound paclitaxel. Br J Cancer 2015;113:20–9.
6. Socinski MA, et al. Safety and efficacy of weekly nab®-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24:314–21.
7. Socinski MA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:2055–62.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Malignes Melanom: PD1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Umgang mit unerwünschten Wirkungen

PD1-Inhibitoren lösen zwar bei rund 80 % der Melanom-Patienten eine unerwünschte Wirkung aus, meist handelt es sich jedoch um eher leichte Nebenwirkungen. Zu beachten ist, dass die unerwünschten Wirkungen im Verlauf der Therapie häufiger werden können. Patienten müssen also nicht nur zu Therapiebeginn sorgfältig auf Nebenwirkungen überwacht werden, wie bei einem Satellitensymposium von MSD Sharp & Dohme beim 25. Deutschen Hautkrebskongress in München im September 2015 berichtet wurde.

Inhibitoren des Programmed cell death Proteins (PD) 1 wie Pembrolizumab (Keytruda®) gelten generell als gut verträglich. Sie lösen nur wenig schwere unerwünschte Wirkungen aus. Die bei rund 80% der Patienten auftretenden Nebenwirkungen sind in der Mehrzahl leichterer Natur. So sind Fatigue, Juckreiz, Hautausschlag, Durchfall, Arthralgie und Übelkeit meist dem WHO-Schweregrad 1/2 zuzuordnen.
In der KEYNOTE-006-Studie wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom untersucht. In der ersten Interimsanalyse der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie waren Nebenwirkungen vom Grad 3/4 bei 13,3% der Patienten unter Pembrolizumab zweiwöchentlich gegeben, bei 10,1% unter Pembrolizumab dreiwöchentlich gegeben und bei 19,9% der Patienten unter Ipilimumab beobachtet worden. Während die unerwünschten Wirkungen unter Ipilimumab vor allem in den ersten 100 Tagen der Behandlung zunahmen und dann ein Plateau erreichten, nahmen sie in den Pembrolizumab-Gruppen über den Verlauf der Therapie zu (**Abb. 1**).

Immunvermittelte Reaktionen

Zu den unerwünschten Wirkungen von speziellem Interesse gehören bei den PD1-Inhibitoren die immunvermittelten Reaktionen wie Hypo- und Hyperthyreoidismus, Pneumonitis, Kolitis und Hepatitis. Für das Management immunvermittelter Reaktionen wurde ein *Drei-Stufen-Plan* entwickelt:

- Bei Schweregrad 1 kann der PD1-Inhibitor weiter gegeben werden, eventuell ist das Therapieintervall zu verlängern. Die unerwünschten Reaktionen sollten symptomatisch behandelt werden.
- Bei Schweregrad 2/3 ist das Therapieintervall zu verlängern oder der PD1-Inhibitor abzusetzen. Die Pati-

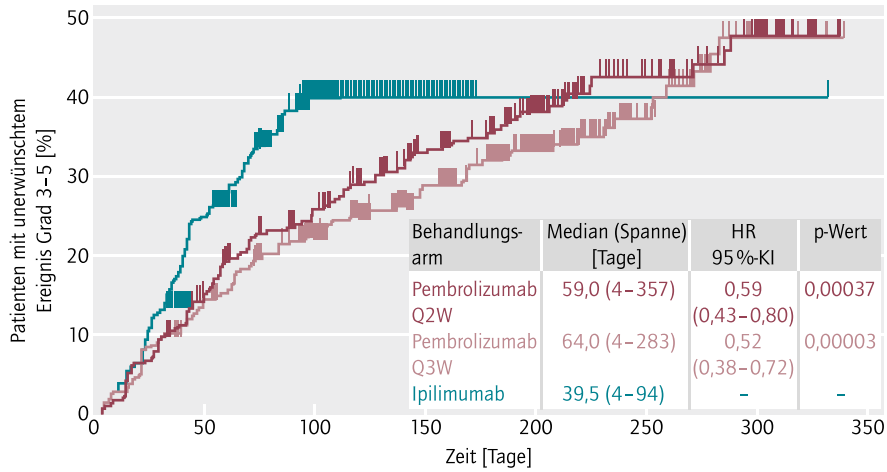


Abb. 1. KEYNOTE-006-Studie: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom Grad 3–5 [AACR-Meeting, 19. April 2015]; Analyse zum 03.09.14; unerwünschte Ereignisse werden unabhängig von der Ursache aufgezählt; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

enten sollen oral mit Glucocorticoiden (Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht täglich) behandelt werden. Zeigt sich nach 3 bis 5 Tagen kein Effekt, wird eine Behandlung wie bei Schweregrad 4 empfohlen.

- Bei Schweregrad 4 sollen PD1-Hemmer abgesetzt werden. Die Patienten werden intravenös mit Glucocorticoiden (Prednisolon 2 mg/kg täglich) behandelt. Ist nach 3 bis 5 Tagen keine Wirkung zu sehen, müssen weitere immunsuppressiv wirkende Substanzen eingesetzt werden.

Beispiel Pneumonitis

Die Pneumonitis geht typischerweise mit trockenem Husten, Belastungsdyspnoe und Fieber einher. Bei der leichten Form ist eine engmaschige Überwachung unter Ausschluss von Infektionskrankheiten sinnvoll. Liegt eine Pneumonitis vom Schweregrad 2/3 vor, sollte der Patient unter täglicher Kontrolle oral Glucocorticoide (Prednisolon 1–2 mg/kg täglich) erhalten. Beim Schweregrad 4 sind Glucocorticoide intravenös plus Antibiotika angezeigt. Ist innerhalb von zwei bis drei Tagen keine Wirkung zu sehen, kann eine Therapie mit Infliximab oder Cyclophosphamid, intravenösen Immunglobulinen oder Mycofenolatmofetil sinnvoll sein.

Fazit

Insgesamt gilt, dass die Patienten sorgfältigst aufzuklären sind. Sie müssen sich bei jeder Befindlichkeitsstörung melden. Dies erfordert eine gute Compliance von Patient und Arzt. Ärzte müssen eine hohe Aufmerksamkeit entwickeln und einen sehr vertrauensvollen Kontakt zum Patienten aufbauen, beispielsweise auch durch eine sorgfältige Aufklärung im Beisein von Verwandten und mithilfe von Arztbriefen an den Hausarzt und für den Patienten.

Schwere Nebenwirkungen mit PD1-Inhibitoren sind zwar insgesamt selten; wenn sie auftreten, erfordern sie jedoch ein rasches und gezieltes Eingreifen. Die für solche Fälle entwickelten Behandlungsalgorithmen sind hilfreich.

Quelle

Dr. Peter Mohr, Buxtehude, MSD-Satellitensymposium „Anti-PD-1 – ein neuer Standard beim metastasierten Melanom?“, 25. Deutscher Hautkrebskongress, München, 11. September 2015.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

CLL und follikuläres Lymphom

Aktualisierte Leitlinien und neue Studien

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von CLL und follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen sind umfangreich. Zahlreiche Studien auch bei vorbehandelten Patienten und mit Kombinationstherapien wurden auf den Jahreskongressen 2015 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der European Hematology Association (EHA) vorgestellt und ergänzen noch einmal die vielfältigen Optionen. Wie die Therapieentscheidungen in der Erst- und Zweitlinientherapie in verschiedenen Ländern Europas getroffen werden und welche Behandlungs-Leitlinien dabei zu berücksichtigen sind, diskutierten Experten während des 13-ICML (International Conference on Malignant Lymphoma) beim Mundipharma-Satellitensymposium am 18. Juni 2015 in Lugano (Schweiz) – unmittelbar nach den beiden großen ASCO- und EHA-Kongressen. Dem gegenübergestellt wurden die aktualisierten Leitlinien der DGHO vom November 2014.

Chronische lymphatische Leukämie

Mit neuen Substanzen Therapieansätze individuell zuschneiden

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems und damit eine Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome. Die Tatsache, dass die CLL im Gegensatz zu den meisten anderen Lymphomen aber immer leukämisch verläuft, hat zu der Namensgebung Leukämie geführt. In der Praxis heißt das, dass die entarteten Lymphomzellen sich nicht nur in den lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Milz und Knochenmark befinden, sondern auch im Blut nachweisbar sind.

Die CLL-Inzidenz pro Jahr beträgt bei Männern etwa 7,4 und bei Frauen etwa 4,8 pro 100 000 Einwohner. Die CLL ist damit die häufigste Leukämie in der westlichen Welt. Das mediane Alter beträgt bei Erstdiagnose 70 bis 75 Jahre. Die Diagnose wird bei erhöhter Lymphozytenzahl im Blut (> 5000/µl) und dem Nachweis charakteristischer Oberflächenantigene auf den leukämischen Zellen gestellt. Die CLL ist bisher im Allgemeinen nicht heilbar, Ausnahmen sind allenfalls junge Patienten, für die eine allogene Knochenmarktransplantation infrage kommt [4]. Eine Therapie wird in der Regel erst begonnen, wenn der Patient unter Symptomen leidet. Anhand einer Reihe von Risikofaktoren kann auch zu Beginn bereits eine Prognose gestellt werden. Ein ungünstiger Krankheitsverlauf ist zum Beispiel zu erwarten, wenn die Verdopplungszeit der Lymphozyten unter 12 Monaten liegt, eine chromosomale, 11q- oder 17p-Deletion vorliegt oder die IgHV-Genregion keine Hypermutationen aufweist.

Durch verschiedene Studien, die besonders von der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) durchgeführt wurden, konnten die Therapieschemata der CLL entscheidend verbessert werden. In die im November 2014 aktualisierten Therapieleitlinien der DGHO zur CLL flossen sowohl die Ergebnisse dieser Studien als auch die individuellen Risikofaktoren ein [10].

Erstlinientherapie der CLL

Mit einer Chemo- oder einer Chemo-/Immuntherapie wird erst begonnen, wenn der Patienten symptomatisch ist. Als Standard-Regime für die Erstlinientherapie der CLL gelten heute in Abhängigkeit vom Fitnesszustand beziehungsweise Alter mehrere Schemata: zunächst Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab (FCR) und Bendamustin/Rituximab (BR), dann die Rituximab-Kombinationen mit den neueren Substanzen Ibrutinib, Idelalisib, oder aber durch Austausch der

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

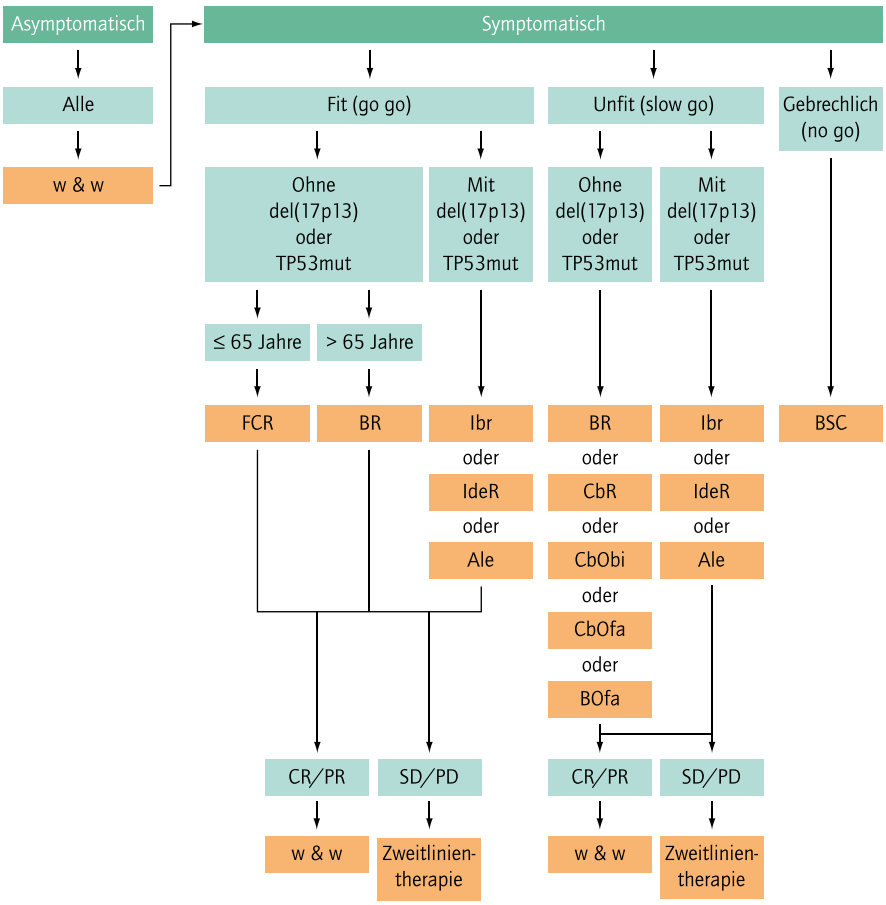


Abb. 1. Erstlinientherapie der CLL [mod. nach 10]

Ale: Alemtuzumab; B: Bendamustin; BSC: Best Supportive Care; C: Cyclophosphamid; Cb: Chlorambucil; F: Fludarabin; Ibr: Ibrutinib; Ide: Idelalisib; Obi: Obinutuzumab; Ofa: Ofatumumab; P: Prednisolon; R: Rituximab; PD: Progress; PR: partielle Remission; SD: stabile Erkrankung; w & w: watch and wait

Immuntherapie-Komponente Kombinationen mit den neueren Anti-CD20-Antikörpern Obinutuzumab (Gazyvaro®) oder Ofatumumab (Arzerra®) (**Abb. 1**).

Durch die Zulassungen vieler neuer Substanzen für die Erstlinien- und/oder die Rezidivtherapie in den letzten Jahren können die Therapieansätze auf bestimmte individuelle Bedürfnisse zugeschnitten werden. Hierbei spielen der Fitnesszustand, Resistenzen und TP53-Mutationen sowie Deletionen von Chromosom 17p (del[17p]) eine maßgebliche Rolle. Für fitte, behandlungsbedürftige Patienten gilt noch immer FCR als Standardtherapie. Dieses Regime ist jedoch sehr toxisch. Nach aktuellen Daten der CLL8-Studie erleiden etwa 15 % der mit FCR behandelten Patienten sekundäre primäre Neuerkrankungen (Secondary primary malignancies, SPM). Dabei handelt es sich um solide Tumoren, Richter-Transformationen, hämatologische Neoplasien, Basaliome oder Plattenepithelkarzinome. Zudem leiden nach einem Jahr noch 4 % der Patienten unter langanhaltenden Neutropenien [6, 8].

Leitlinien empfehlen Bendamustin plus Rituximab bei fitten CLL-Patienten über 65 Jahre

In der CLL10-Studie wurde in der Primärtherapie von 564 fitten CLL-Patienten ohne del(17p) das Regime FCR mit BR verglichen. Mit einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 55,2 Monaten erwies sich FCR als signifikant effektiver als BR (PFS 41,7 Monate; $p < 0{,}001$) [5]. Dem gegenüber stand aber eine erheblich bessere Verträglichkeit von BR: So führte FCR zu mehr schweren Infektionen (39,1 % vs. 26,8 %; $p < 0{,}001$). Außerdem traten unter FCR mit 84,2 % weit mehr Neutropenien auf als unter BR (59 %; $p < 0{,}001$). Eine Subgruppenanalyse der Patienten > 65 Jahre ergab auch keinen signifikanten Unterschied im PFS zwischen FCR und BR (noch nicht erreicht vs. 48,5 Monate; $p = 0{,}170$).

Das bedeutet, dass bei Patienten über 65 Jahren BR genauso effektiv ist wie FCR. Nach dem aus diesen Daten resultierenden Konsensus erhalten nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) in Deutschland, Österreich und der Schweiz fitte (go-go) CLL-Patienten > 65 Jahre ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation bevorzugt BR als Erstlinientherapie [5]. Für jüngere Patienten < 65 Jahre in gutem Allgemeinzustand bleibt FCR Standard.

Weniger fitte Patienten (slow-go) können ebenfalls BR bekommen. Alternativ ist die Verwendung von Chlorambucil zusammen mit entweder Rituximab, Obinutuzumab oder Ofatumumab möglich.

Patienten mit ungünstiger Prognose

Unabhängig vom Alter und der Kondition (*fit* oder *unfit*) sollten Patienten mit del(17p13)- oder TP53-Mutationen oder solche mit einem Frührezidiv, also diejenigen, die durch Genmutationen oder anderen Gründen eine schlechtere Prognose haben, mit dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib oder dem PI3Kδ-Inhibitor Idelalisib, jeweils in Kombination mit Rituximab, oder mit dem Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab behandelt werden.

Unfitte Patienten (no go) erhalten eine Supportivtherapie.

Zweitlinientherapie der CLL

Auch hier sind die Leitlinien der DGHO im November 2014 aktualisiert worden [4]. Die in der Erstlinientherapie nur bei schlechter genetischer Prognose eingesetzten Wirkstoffe Ibrutinib und Idelalisib werden hier schon früher empfohlen. Bei unfitten Patienten wird aber auch wieder BR oder Chlorambucil/Rituximab empfohlen [4].

Inzwischen wurden auch umfangreichere Kombinationen für diese Patientenklientel getestet. So zeigte sich, dass wenn bei einer Behandlung von bereits vorbehandelten CLL-Patienten zusätzlich zu BR der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib hinzugefügt wurde, sich das Sterbe- und Progressionsrisiko im Vergleich zu alleinigem BR um 80 % ($p < 0{,}0001$) verringert. Das PFS war unter BR plus Ibrutinib nach einem Follow-up von 17,2 Monaten gegenüber 13,3 Monaten ohne Ibrutinib signifikant länger. Zum Zeitpunkt der

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zwischenauswertung war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.
Wenn man die neuen Substanzen mit einem Chemoimmuntherapie-Rückgrat kombiniert, das nicht zu toxisch ist, könnte man vielleicht komplette Remissionen erreichen – möglicherweise sogar MRD(Minimal residual disease)-freie. Um diese zu realisieren, sind bereits mehrere Studien mit Bendamustin gefolgt von unterschiedlichen Kombinationen neuer Substanzen geplant – darunter die Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab und Ofatumumab, die Kinase-Inhibitoren Ibrutinib und Idelalisib sowie der BCL-2-Inhibitor ABT199.

Follikuläre Lymphome

Follikuläre Lymphome (FL) sind in Westeuropa und den USA die häufigsten indolenten NHL. Die Therapie richtet sich in Europa weitgehend nach den Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO). Welche Fragen diese offen lassen und wie dem auch unter Einbeziehung der Schweizer Leitlinien des IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana) begegnet werden kann, schilderte Michele Ghielmini.
Für Patienten mit fortgeschrittenem FL und niedriger Tumorlast empfehlen die Schweizer Leitlinien des IOSI konform mit denen der ESMO „watch and wait". Patient mit hoher Tumorlast erhalten nach IOSI-Leitlinien entweder eine Rituximab-Monotherapie oder eine mit Rituximab kombinierte Chemotherapie – da die Hinzunahme von Rituximab zu einem Überlebensvorteil führt [14]. Welche Chemotherapie zusammen mit Rituximab die beste Kombination zur Erstlinientherapie des NHL ist, wird noch diskutiert. Bisher hat noch keine Studie gezeigt, dass eines der Regime (in Bezug auf das Gesamtüberleben) wirksamer ist als ein anderes. BR ist jedoch bezüglich der Komplettansprechrate den Regimen R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin, Prednison) und R-CVP (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) in der Erstlinientherapie beim NHL nicht unterlegen – wie unter anderem 2012 die BRIGHT-Studie zeigte [7].

PFS unter Bendamustin/Rituximab signifikant länger als unter R-CHOP – bei besserer Verträglichkeit

In der StiL-Studie, die BR versus R-CHOP als Erstlinientherapie bei Patienten mit indolenten Lymphomen oder Mantelzell-Lymphomen prüfte, führte BR zu einem längeren PFS (69,5 vs. 31,2 Monate) bei besserer Verträglichkeit und zeigte sich somit im Vergleich zu R-CHOP nicht unterlegen [12].
Für Patienten mit Grad-1/2-FL und hoher Tumorlast empfehlen die Leitlinien des IOSI eine Rituximab-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Bendamustin plus Rituximab oder – für ältere Patienten – Chlorambucil plus Rituximab.
Patienten mit Grad-3-FL und hoher Tumorlast sollten laut IOSI-Leitlinien R-CHOP erhalten. Die deutschsprachigen Leitlinien der DGHO empfehlen für diese Patienten ganz allgemein eine Chemoimmuntherapie.
Ausschließlich für junge, fitte Patienten mit aggressivem Rezidiv empfiehlt das Schweizer IOSI eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (SZT). Bei einem darauffolgenden Rezidiv sollte eine allogene SZT durchgeführt werden. Diese stellt die einzige potenziell kurative Therapie dar. Allerdings starb 2003 fast die Hälfte der Patienten direkt nach der SZT [9]. Für weniger fitte Patienten gibt es laut IOSI mehrere Möglichkeiten. An erster Stelle steht BR. Zudem werden Ibritumomab, R-CVP und R-CHOP empfohlen.

Rezidiviertes/refraktäres iNHL – Bendamustin plus Rituximab in Kombination mit Ibrutinib hoch wirksam

Bei der Konsolidierung von Zweitremissionen bei Erkrankung mit kurzer Remissionsdauer spielt laut Dr. Andrew Davies, Southampton, UK die autologe SZT eine wichtige Rolle. In einer Studie von 2007 mit einer entsprechenden Patientenpopulation (n=121), die Cyclophosphamid und eine Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation, TBI) mit nachfolgender autologer SZT erhielt, zeigte die Kurve der Remissionsdauer nach 12 Jahren ein Plateau bei 48 % [11].
Patienten mit doppelt refraktärem iNHL erreichen nach einer auf dem ASCO 2015 vorgestellten Studie unter Idelalisib ein längeres PFS als unter der vorherigen Therapie [13, 15]. Auch die Kombinationen von Idelalisib mit Bendamustin, Rituximab oder allen drei Arzneistoffen zusammen erwiesen sich bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem iNHL als hoch wirksam [2]. Besonders lang war das PFS mit 37,1 Monaten unter der Dreifachkombination.
Abschließend erklärte Davies, dass die Leitlinien nicht auf dem neuesten Stand seien. Um die offenen Fragen bezüglich der Therapie des FL beantworten zu können, sieht er es als essenziell an, die Biologie des FL zu verstehen.

Quelle

Prof. Clemens Wendtner, München, Prof. Olivier Tournilhac, Clermont-Ferrand (Frankreich), Dr. Andrew Davies, Southampton (UK), Prof. Michele Ghielmini, Bellinzona (Schweiz); Satellitensymposium „CLL and follicular NHL: Critical review of the current guidelines and future perspectives", veranstaltet von Mundipharma im Rahmen des 13-ICML, Lugano, 18. Juni 2015.

Literatur

1. Chanan-Khan AAA, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomised double-blind, placebo-controlled, phase III study. ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2015;33(Suppl):Abstr. #LBA7005.
2. Cramer P, et al. Ibrutinib combined with bendamustine/rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, phase 3 study. EHA 2015; Abstract LB218.
3. De Vos S, et al. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2014;124:Abstr. #3063.
4. Dreger P, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood 2014;124:3841–9.
5. Eichhorst B, et al. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2014;124:Paper #19.
6. Fischer, et al. eingereicht.
7. Flinn IW, et al. An open-label, randomized study of bendamustine and rituximab (BR) compared with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in first-line treatment of patients with advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) or mantle cell lymphoma (MCL): the bright study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2012;120:Abstr. #902.
8. Hallek M, et al. Additon of rituximab to fludarabin and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164–74.
9. Hosing C, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:737–44.
10. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html (Zugriff am 10.08.2015).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

11. Rohatiner AZS, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: Long-term follow-up. J Clin Oncol 2007;25:2554–9.
12. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203–10.
13. Salles G, et al. ASCO 2015, Abstract #346.
14. Schulz H, et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD003805.
15. Zinzani P, et al. Idelalisib efficacy and safety in follicular lymphoma patients from a phase 2 study EHA 2015, Abstract #689.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Polyzystische Nierenerkrankung

Tolvaptan verzögert die Progression

Die polyzystische Nierenerkrankung ist ein genetisch verursachtes Krankheitsbild, das in der Regel zu einem terminalen Nierenversagen führt. Mit Tolvaptan, welches die cAMP-Produktion hemmt, steht jetzt erstmals ein pathogenetisch orientiertes Behandlungskonzept zur Verfügung, das den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflusst. Die Ergebnisse der TEMPO-3/4-Zulassungsstudie wurden im Rahmen eines von der Firma Otsuka veranstalteten Pressegesprächs vorgestellt und diskutiert.

De polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen und die vierthäufigste Ursache für ein chronisches Nierenversagen. Charakterisiert ist die Erkrankung durch die Entstehung von flüssigkeitsgefüllten Zysten, die sich ausdehnen und somit zu einer starken Vergrößerung der Nieren und zu einer fortschreitenden Nierenschädigung führen. Bei den meisten Betroffenen kommt es zwischen 50 und 60 Jahren zu einem terminalen Nierenversagen mit entsprechender Notwendigkeit für die Dialyse oder eine Nierentransplantation. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung zunächst als Hypertonie, durch Flankenschmerzen, Hämaturie plus Proteinurie. Darüber hinaus kommt es zu rezidivierenden Zysteninfektionen. Nicht selten finden sich auch Zysten in der Leber, intrakranielle Aneurysmen und Herzklappenfehler.

Hochregulation der cAMP-Bildung

Bei 85% der Patienten liegt eine Mutation des Gens *PKD1*, bei den übrigen Fällen eine Mutation des *PKD2*-Gens vor. Diese Gen-Mutationen führen zu einer Hochregulation des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), was letztendlich für die Entstehung und Progression der Nierenzysten verantwortlich ist. Die vermehrte Bildung von cAMP wird durch Vasopressin verstärkt, das heißt, Vasopressin ist der entscheidende Faktor für die Progression der Erkrankung. Bisher gab es für die Behandlung der Erkrankung keine kausal orientierte Behandlungsmöglichkeit, die den Verlauf beeinflussen konnte.

Tolvaptan hemmt Vasopressin

Mit Tolvaptan (Jinarc®) steht jetzt erstmals ein pathogenetisch orientiertes Therapieprinzip zur Verfügung, das das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten kann und somit die Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz bzw. zur Nierenersatztherapie verlängert. Die Wirkung der Substanz beruht darauf, dass sie die Bindung von Vasopressin an den V_2-Rezeptor des distalen Nephrons hemmt. In der Folge nimmt die cAMP-Produktion ab.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan wurde im Rahmen eines umfangreichen klinischen Studienprogramms (TEMPO-Studien, Tolvaptan efficacy and safety in management of autosomal dominant polycystic kidney disease and its outcomes) untersucht. Die zulassungsrelevante TEMPO-3/4-Studie umfasst eine Behandlungsdauer von drei Jahren. Ihr schließt sich die Extensionsstudie TEMPO 4/4 an, die die Patienten über weitere drei Jahre bis 2016 nachverfolgt.

Ergebnisse der TEMPO-3/4-Studie

In diese multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreijährige Phase-III-Studie wurden 1445 ADPKD-

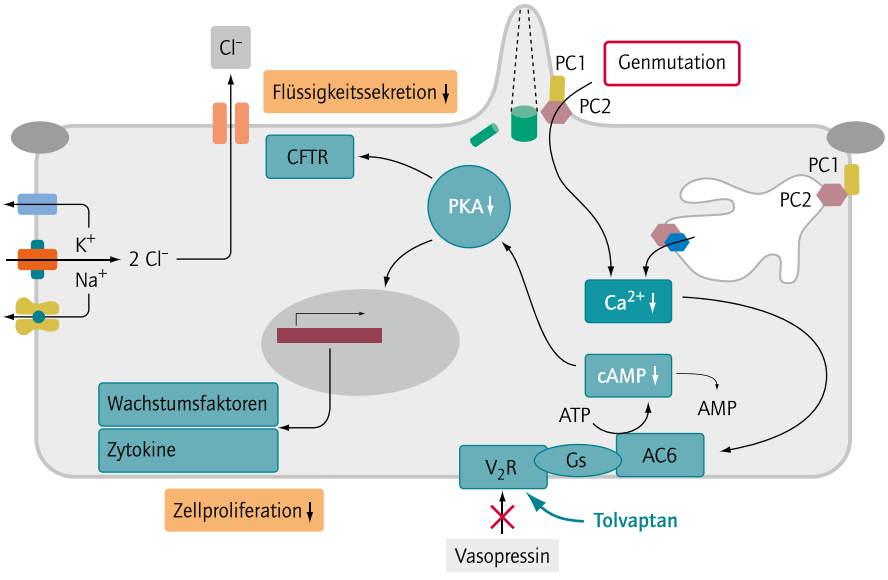


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Tolvaptan [mod. nach 3]
AC6: Adenylatcyclase; AMP: Adenosinmonophosphat; cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; Gs: G-Proteinalpha-Untereinheit; PC: Proprotein-Konvertase; PKA: Proteinkinase A; V_2R: Vasopressin-2-Rezeptor

Patienten in einem Alter von 18 bis 50 Jahren eingeschlossen. Die Patienten wurden 2 : 1 entweder für Tolvaptan (n = 961) oder Placebo (n = 484) randomisiert. Die Tolvaptan-Dosierung wurde, soweit verträglich, in wöchentlichen Schritten von 45 mg morgens und 15 mg nachmittgas auf 60 mg/30 mg und dann auf 90 mg/30 mg erhöht und dann ab der 4. Woche mit der höchst tolerierten Dosis als Erhaltungstherapie bis zum 36. Monat fortgeführt. *Primärer Endpunkt* war die jährliche Veränderung des Gesamtnierenvolumens (TKV, total kidney volume). Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde die klinische Progression festgelegt, eine Kombination aus Abnahme der Nierenfunktion gemessen anhand des reziproken Serum-Creatinin-Werts in $(mg/ml)^{-1}$, behandlungsbedürftigen Nierenschmerzen, Hypertonie und Albuminurie.

Unter Tolvaptan kam es im Vergleich mit Placebo zu einer signifikanten relativen Reduktion des jährlichen Nierenfunktionsverlusts um 31,6 % (–2,61 $[mg/ml]^{-1}$ vs. –3,81 $[mg/ml]^{-1}$; $p < 0{,}001$). Auch die jährliche Zunahme des TKV war unter Tolvaptan mit 2,8 % niedriger als unter Placebo mit 5,5 % ($p < 0{,}001$). Über die gesamte Studiendauer hinweg führte Tolvaptan zu einer relativen Reduktion der Nierenvolumenzunahmen um 49 % im Vergleich zu Placebo ($p < 0{,}0001$).

Auch die klinische Progression wurde mit Tolvaptan signifikant verbessert, das heißt, die ADPKD-bezogene Ereignisrate pro 100 Patientenjahre (PJ) wurde von 50 auf 44 gesenkt (Hazard-Ratio 0,87; $p = 0{,}01$). Bei der Verschlechterung der Nierenfunktion standen 2/100 PJ unter Tolvaptan 5/100 PJ unter Placebo gegenüber, bei behandlungspflichtigen Nierenschmerzen waren die Vergleichszahlen 5/100 PJ vs. 7/100 PJ ($p = 0{,}007$). Kein Unterschied ergab sich im Hinblick auf Hypertonie und Albuminurie. Insgesamt führte Tolvaptan zu einer Verringerung der Ereignisrate beim kombinierten Endpunkt um relativ 13,5 % [1].

Vertretbares Sicherheitsprofil

Die Häufigkeit unerwünschter Begleiterscheinungen war in beiden Studienarmen ähnlich hoch (Tolvaptan 97,9 % vs. Placebo 97,1 %). Unter Tolvaptan kam es erwartungsgemäß zu einer vermehrten Aquarese mit Durst, Polydipsie, Polyurie, Nykturie. Auch die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen ähnlich (18,4 % unter Tolvaptan vs. 19,7 % unter Placebo). Brust- und Thoraxschmerzen, Hämaturie und Erhöhungen der Leberwerte (4,9 % vs. 1,2 %) traten unter Tolvaptan, renale Zysteninfektionen und Pyelonephritiden unter Placebo häufiger auf.

Fazit

Mit Tolvaptan, das die cAMP-Bildung hemmt, steht erstmals ein pathogenetisch orientiertes Therapiekonzept für die Behandlung von Patienten mit einer genetisch bedingten polyzystischen Nierenerkrankung zur Verfügung. Im Rahmen der TEMPO-3/4-Studie konnte anhand verschiedener Endpunkte gezeigt werden, dass die Substanz die Progression der Erkrankung verzögert, und dies mit einem vertretbaren Sicherheitsprofil.

Quelle

Prof. Nicholas Obermüller, Frankfurt a. M., Prof. Peter Gross, Dresden, Prof. Werner Riegel, Darmstadt; Launch-Pressekonferenz „JINARC® (Tolvaptan) – erste zielgerichtete Therapie der ADPKD", Frankfurt am Main, 16. Juni 2015, veranstaltet von Otsuka Pharma GmbH.

Literatur

1. Torres VE, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012;367:2407–18.
2. Jinarc® Fachinformation; Stand Mai 2015.
3. Ibraghimov-Beskrovnaya O, Natoli TA. mTOR signaling in polycystic kidney disease. Trends Mol Med 2011;17:625–33.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Onkologie

Umgang mit immer kleineren Patientengruppen

Fortschritte in der Erkennung von Genmutationen und in der zielgerichteten Therapie führen zu immer kleineren Patientengruppen in der Onkologie. Zur Untersuchung neuer therapeutischer Ansätze sind daher innovative Studienansätze und eine verstärkte Kooperation in der Klinik und zwischen Zentren erforderlich, wie beim 25. Deutschen Hautkrebskongress in München festgestellt wurde.

Die Onkologie hat sich mit immer kleiner werdenden Patientengruppen zu befassen. Dies lässt sich am Beispiel Lungenkrebs gut zeigen. Ein Lungenkarzinom war im Jahr 2010 häufigster Tumor bei Männern in Deutschland. Aber es gibt viele Formen der Erkrankung. So wird zunächst in die kleinzellige (SCLC) und in die nichtkleinzellige Form (NSCLC) differenziert. Die NSCLC können histologisch weiter in die Adenokarzinome, die Plattenepithelkarzinome und die großzelligen Karzinome unterteilt werden.

Die Entwicklung der personalisierten Therapie hat zu einer weiteren Unterteilung je nach vorliegender Mutation geführt. Nur bei etwa 35 % der Lungentumoren liegt *keine* bislang nachweisbare Mutation vor. Seltener vorkommende Mutationen sind beispielsweise:

- NSCLC mit positivem Nachweis von *anaplastischer Lymphomkinase (ALK),* die auf Crizotinib, einen ALK-Rezeptor-Tyrosinkinasehemmer, gut ansprechen
- Plattenepithelkarzinom der Lunge mit einer Mutation in der *Discoid-Rezeptor-2(DDR2)-Kinasedomäne* mit Ansprechen auf Dasatinib
- NSCLC mit Mutation des *ROS1-Gens,* das in einem Fall auf Crizotinib ansprach

Von 55 000 Patienten mit einem Lungenkarzinom befinden sich 60 %, also 33 000 im Stadium IV. 1 % (n = 330) weisen eine ROS-Mutation auf, wobei ein ROS-Test nur in etwa 10 % der Fälle durchgeführt wird (n = 33). Weil die Patienten für die Zuweisung in eine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Studie zustimmen müssen, verblieben somit vermutlich etwa zehn Patienten mit dieser Erkrankung, die in eine Studie eingeschlossen werden könnten.

Studien mit kleinen Patientengruppen

Diese immer kleiner werdenden Patientengruppen führen zu zahlreichen Fragen. So ist zum Beispiel offen, ob Leitlinien und die TNM-Klassifikation für molekulare Subgruppen weiterhin gelten. Weiterhin stellt sich die Frage, wie man mit kleinen Patientengruppen aussagekräftige Studien durchführen kann, um Substanzen zur Zulassung zu bringen. Goldstandard ist nach wie vor die randomisierte klinische Studie, die jedoch relativ große Patientenzahlen erfordert. Sie ist damit nur in Netzwerken für seltene Erkrankungen und bei exzellenter Zuweisungskultur möglich. Ein positives Beispiel hierfür ist die EXIST-2-Studie, die zur Zulassung von Everolimus für die Behandlung von Angiomyolipomen bei Patienten mit tuberöser Sklerose oder sporadischer Lymphangioleiomyomatose geführt hat. In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie waren 118 Patienten aus 24 Zentren in 11 Ländern 2:1 randomisiert mit Everolimus oder Placebo behandelt worden.

Einarmige Studien, Basket-Studien und n = 1-Studien

Denkbar sind auch *einarmige Studien*. Ein Beispiel hierfür ist die Studie ASCEND-1, die zur Zulassung von Ceritinib für die Behandlung von ALK-positivem NSCLC geführt hat. Einarmige Studien sind bei Fehlen jeglicher therapeutischen Alternative, bei Tumoren mit hohem Krankheitsdruck und bei sehr kleinen Patientenzahlen sinnvoll und bei sehr guter biologischer Rationale gerechtfertigt.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der Wirksamkeit einzelner Substanzen bei sehr seltenen Erkrankungen sind Biomarker-gesteuerte *Basket-Studien*, in denen unterschiedlich lokalisierte Krebserkrankungen mit der gleichen Mutation behandelt werden.

n = 1-Studien mit nur einem Patienten könnten zur Bestätigung von Kausalitäten sinnvoll sein.

Bei kleinen Patientengruppen müssen möglichst viele Informationen zum einzelnen Patienten gesammelt und die Patienten möglichst lange nachbeobachtet werden. Für kleine Studienpopulationen sind adaptive Designs erforderlich. Insgesamt gilt, dass molekulare Kleinstpopulationen mehr Kooperation und innovative Studienkonzepte erfordern.

Quelle

Prof. Dr. med. Sebastian Bauer, Essen, 25. Deutscher Hautkrebskongress, München, 11. September 2015.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. 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 Schmidtko, Witten/Herdecke
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

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

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

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

Geschäftsführung
Dr. Christian Rotta, 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. 34 vom 1.10.2015

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

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,–); Einzelheft € 12,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

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

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

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.

© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alirocumab** (Praluent, Sanofi-Aventis) bei Hypercholesterolämie/Dyslipidämie (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Ceftolozan/Tazobactam** (Zerbaxa, MSD) bei komplizierten intraabdominalen Infektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Eisencitratkomplex** (Fexeric, Keryx Biopharma) bei Hyperphosphatämie (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Guanfacin** (Intuniv, Shire Pharmaceuticals) bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Phenylephrin/Ketorolac** (Omidria, Omeros) zur intraokularen Spülung bei Intraokularlinsen-Ersatzoperation (siehe Notizen Nr. 7-8/2015)
- **Panobinostat** (Farydak, Novartis) bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 9/2015)

Zulassungsempfehlung für **Blinatumomab** (Blincyto, Amgen): Der BiTE-Antikörper (Bi-specific T-cell engagers) soll bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierter oder refraktärer akuter B-Vorläufer-lymphoblastischer Leukämie (r/rALL) zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen): Der Proteasominhibitor soll in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Cobimetinib** (Cotellic, Roche): Die oral anwendbare antineoplastische Substanz soll in Kombination mit Vemurafenib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation zugelassen werden. Cobimetinib hemmt MEK1 und 2.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Efmoroctocog alfa** (Elocta, Biogen): Der rekombinante Antihämophiliefaktor soll zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten jeden Alters mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir-Alafenamid** (Genvoya, Gilead): Die fixe Kombination der vier gegen das HI-Virus gerichteten Substanzen soll bei Patienten mit HIV-1-Infektion ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg eingesetzt werden, wenn keine Resistenzen gegen Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir bekannt sind.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **transdermales System mit Fentanyl** mit 3,2 mg/24 h (Ionsys, Incline): Das transdermale System soll für die Behandlung von akuten moderaten bis schweren postoperativen Schmerzen bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Glycerolphenylbutyrat** (Ravicti, Horizon Therapeutics): Das Arzneimittel soll zur Behandlung von Störungen im Harnstoffzyklus bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen werden, wenn eine verminderte Eiweißaufnahme mit der Nahrung und entsprechende Supplementierung von Aminosäuren nicht ausreichen. Es soll den Ammoniakgehalt im Blut senken. Störungen des Harnstoffzyklus, die therapiert werden können, sind Störungen der Carbamoylphosphat-Synthase I, der Ornithincarbamoyl-Transferase, der Argininsuccinat-Synthetase, der Argininsuccinatlyase, der Arginase I und das Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinurie-Syndrom, das durch einen Ornithin-Translokase-Mangel bedingt ist.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Idarucizumab** (Praxbind, Boehringer Ingelheim): Das spezifische Antidot für Dabigatran ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Dabigatran behandelt werden, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung nötig ist, beispielsweise wenn eine Notfalloperation indiziert ist oder wenn lebensbedrohliche oder unkontrollierbare Blutungen auftreten. Die Wirkung soll innerhalb von fünf Minuten nach Injektion eintreten.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Levodopa/Carbidopa** (Numient, Impax): Das Antiparkinsonmittel soll in folgenden Dosierungen 95 mg/23,75 mg, 145 mg/36,25 mg, 195 mg/48,75 mg und 245 mg/61,25 mg als Kapseln mit modifizierter Freisetzung für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals): Die Kombination soll zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab zwölf Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen werden. Bei der F508del-Mutation wird der CFTR-Kanal, der für den Salz- und Wasser-

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).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

haushalt des Schleims verantwortlich ist fast gar nicht gebildet. Lumacaftor regt die Produktion des CFTR-Kanals an und stabilisiert den Kanal. Ivacaftor kann dann die Öffnungs-Wahrscheinlichkeit der neu gebildeten Kanäle steigern und aktivieren.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Mepolizumab** (Nucala, GlaxoSmithKline): Der neuartige Anti-Interleukin-5-Antikörper soll als Add-on-Therapie bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilen Asthma zugelassen werden. Der Wirkstoff wird subkutan in vierwöchentlichen Intervallen verabreicht. Der monoklonale Antikörper unterbindet spezifisch das Andocken von Interleukin 5 an seinen Rezeptor auf eosinophilen Granulozyten.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Sacubitril/Valsartan** (Entresto, Novartis): Die fixe Kombination des Neprilysinhemmers Sacubitril mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan soll zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurffraktion eingesetzt werden. Sacubitril ist die erste zugelassene Substanz, die Neprilysin als Zielstruktur hat.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für **Aflibercept** (Eylea, Bayer): Die Zulassung des Angiogenesehemmers zur intravitrealen Injektion soll auf die Behandlung von Sehbehinderungen infolge myopiebedingter choroidaler Neovaskularisierung ausgeweitet werden.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für **Fingolimod** (Gilenya, Novartis): Die Indikation für die immunsuppressive Substanz zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose wurde etwas weiter gefasst, sodass nun Patienten mit hochaktiver Krankheit trotz einer vollständigen und adäquaten Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden können.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für **Ivacaftor** (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals): Die Indikation des Mukoviszidosemittels soll auf eine weitere Mutation des CFTR-Gens ausgeweitet werden (R117H-Mutation). Zudem soll Ivacaftor zukünftig auch als Granulat in einer Dosierung von 50 und 75 mg für die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren verfügbar sein.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb): Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Plattenepithelkarzinom der Lunge nach vorangegangener Chemotherapie zugelassen werden. Bislang war er für diese Indikation unter dem Namen Nivolumab BMS zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für **Ribavirin** (Rebetol, MSD): Für die Anwendung des Virustatikums zur Therapie bei chronischer Hepatitis C entfällt die Beschränkung auf die Anwendung in Kombination mit Interferon alfa. Nun darf es „in Kombination mit anderen Arzneimitteln" angewendet werden. Weiterhin entfallen einige Kontraindikationen (siehe Fachinformation oder EPAR unter ema.europa.eu).
Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Überprüfung empfohlen für **Fusafungin-haltige Mund- und Nasensprays**: Die Überprüfung der Präparate, die bei Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt werden, wurde von der italienischen Behörde beantragt, weil Berichte über schwere allergische Reaktionen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen vorlagen. Die allergischen Reaktionen zeigten sich als bronchospastische Reaktionen, die bei Kindern und Erwachsenen kurz nach Anwendung von Fusafungin auftraten. Aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung wird zudem der Nutzen des Präparats infrage gestellt.
Mitteilung der EMA vom 11.9.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Cariprazin** (Vraylar, Actavis): Das Antipsychotikum wurde zugelassen bei Schizophrenie und bipolaren Störungen.
Mitteilung der FDA vom 17.9.2015

Zulassung für **Evolocumab** (Repatha, Amgen): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur Therapie einer primären Hypercholesterolämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder einer gemischten Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und einem maximal dosierten HMG-CoA-Reductasehemmer bei Erwachsenen sowie bei homozygoter familiärer Hypercholesterolämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.
Mitteilung der FDA vom 27.8.2015

Zulassung für **Insulin degludec** (Tresiba, Novo Nordisk bzw. kombiniert mit Insulin aspart in Ryzodeg, Novo Nordisk): Die FDA hat das langwirksame Insulin nach vorheriger Ablehnung wegen kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken nun doch für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen.
Mitteilung der FDA vom 25.9.2015

Zulassung für **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Taiho Oncology): Die Kombination der beiden antineoplastischen Mittel Trifluridin und Tipiracil wurde bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, deren Krankheit trotz intensiver Behandlung mit vorherigen Therapien fortgeschritten ist, zugelassen. Die Vorbehandlung soll Fluorpyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan sowie eine gegen VEGF und, bei RAS-Wildtyp, eine gegen EGFR gerichtete Therapie umfassen.
Mitteilung der FDA vom 22.9.2015

Zulassung für **Uridintriacetat** (Xuriden, Wellstat Therapeutics): Das Arzneimittel ist die erste Therapie für Patienten mit hereditärer Orotazidurie. Die hereditäre Orotazidurie ist eine extrem seltene Erbkrankheit, weltweit wurden etwa 20 Fälle beschrieben. Die Betroffenen leiden unter Minderwuchs, Anämie und exzessiver Ausscheidung von Orotsäure im Urin. Ursache ist ein schwerer Aktivitätsmangel der Uridin-5'-monophosphat-(UMP)-Synthase im Stoffwechselweg der Pyrimidine. Das Orphan-Drug Uridintriacetat kann oral eingenommen werden und soll Uridin substituieren.
Mitteilung der FDA vom 4.9.2015

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Sicherheitshinweis zu **Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren** („Gliptine“) wegen Gelenkbeschwerden: In Deutschland sind derzeit Sitagliptin- und Saxagliptin-haltige Präparate auf dem Markt. Die FDA berichtete kürzlich über 33 Fälle von ausgeprägten Gelenkbeschwerden im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren, die zu einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Aktivität geführt haben und in zehn Fällen eine stationäre Behandlung erforderlich machten. Auch der AkdÄ wurden zwischen 2008 und 2014 acht Fälle von Gelenkbeschwerden gemeldet (fünf zu Sitagliptin, drei zu Vildagliptin), die jedoch nicht als schwerwiegend beschrieben wurden. In den meisten Fällen traten die Beschwerden in den ersten Tagen oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf und bildeten sich nach Absetzen zurück. In den Fachinformationen werden Arthralgien als gelegentliche Nebenwirkung (Saxagliptin in Kombination mit Metformin) bzw. als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit (Sitaglitpin) aufgeführt, jedoch ohne nähere Angaben zum Schweregrad. Bei Neuauftreten von Gelenkbeschwerden unter Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren sollte eine unerwünschte Arzneimittelwirkung in Betracht gezogen und gegebenenfalls eine alternative Medikation eingeleitet werden. Vor allem Fälle von ausgeprägten Gelenkbeschwerden sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2015 vom 9.9.2015

Sicherheitshinweis zu **Galantamin** (Reminyl, Janssen-Cilag): Bei Patienten, die Galantamin erhielten, wurde über schwerwiegende Hautreaktionen berichtet (Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose). Patienten sollen über Symptome schwerwiegender Hautreaktionen informiert werden. Die Therapie mit Galantamin sollte beim ersten Auftreten eines Hautausschlags beendet werden. Das Stevens-Johnson-Syndrom, die akute generalisierte exanthematische Pustulose sowie Erythema multiforme werden als selten auftretende neue Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27–2015 vom 22.9.2015

Rote-Hand-Brief zu **Mirabegron** (Betmiga, Astellas) wegen neuen Empfehlungen zum Risiko eines *Blutdruckanstiegs*: Unter Mirabegron traten schwerwiegende Fälle von Hypertonie und erhöhtem Blutdruck auf. Darüber hinaus gab es einige Fälle von hypertensiven Krisen sowie zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen in Verbindung mit Hypertonie in eindeutigem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Mirabegron.
Mirabegron ist ab sofort kontraindiziert bei Patienten mit schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mm Hg. Der Blutdruck ist vor Beginn der Behandlung zu messen und regelmäßig während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 25–2015 vom 7.9.2015

Bettina Christine Martini, Legau

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:

Neue Ansätze in der Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Levosimendan: Calcium-Sensitizer zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz