

# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Management der Sepsis**

**Toxische Myopathien**



**Osteogenesis imperfecta**

**Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir  
bei Hepatitis C**

**Opioide beim schweren Restless-Legs-Syndrom**

**Notizen**

**4**

# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern** 81

### Übersichten

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin, und Matthias Trautmann, Stuttgart

**Management der Sepsis** 83

Christoph Kuhm und Thomas Klopstock, München

**Toxische Myopathien** 87

**Zertifizierte Fortbildung** 93



### Klinische Studie

Osteogenesis imperfecta 95

### Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 96

Schlaganfallprävention: Edoxaban versus Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern – Akutes Koronarsyndrom: Varespladib eher schädlich als nützlich – Herpes genitalis: Pritelivir als neue Behandlungsoption? – Hepatitis C: Erfolg versprechende orale Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir

**Therapiehinweise** 100

MPACT-Studie: nab-Paclitaxel plus Gemcitabin bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom – Restless-Legs-Syndrom: Opioide zur Behandlung der schweren Verlaufsform – Schlaganfallprävention: NOAK im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 103

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: CHANGE – Everolimus in der klinischen Anwendung – Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Tumoransprechen als unabhängigen prognostischen Faktor verstehen – Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Erstlinientherapie bei RAS-Wildtyp mit Panitumumab verlängert Überleben – Fortgeschrittenes Melanom: Langzeitüberleben möglich unter Ipilimumab-Therapie – CML und Ph<sup>+</sup>-ALL: Ponatinib als neue Option bei Resistenz und Unverträglichkeiten – Antiemese in der Onkologie: Palonosetron – B-Zell-Lymphome: Vielversprechende Daten für Ibrutinib bei CLL und MCL – TNF- $\alpha$ -Blocker und darüber hinaus: Etablierte und neue Targets in der Rheumatologie – Chronische HCV-Infektion Genotyp 1: Faldaprevir in interferonbasierten und interferonfreien Therapieschemata

**Notizen** 115

**Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ**

**Impressum** 114

ISSN 0723-6913

32. Jahrgang · Heft 4

April 2014

#### Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.

Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

#### Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

Dr. Stefan Fischer

Rika Rausch

Dr. Tanja Sauße

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. Günter K. Kriegelstein, Köln

Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Soyen/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 Suttrop, Berlin

Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

#### Gelistet in:

EMBASE

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern

## Bye, bye Antiarrhythmika?

Ob eine Stabilisierung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern die Prognose quo ad vitam verbessert, darüber wird seit vielen Jahren intensiv diskutiert. Patienten mit Vorhofflimmern sterben zwar früher – dies konnte bereits in der Framingham-Studie gezeigt werden –, ob aber die Rhythmusstörung selbst oder die kardiale Grunderkrankung als Auslöser des Vorhofflimmerns die Prognose bestimmt, bleibt auch nach den Ergebnissen der AFFIRM-Studie unklar. Im Rahmen dieser Studie wurde die Rhythmuskontrolle mit einer Frequenzkontrolle verglichen. Nach einer fünfjährigen Beobachtungszeit fand sich bezüglich der kumulativen Mortalität kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Daraus lässt sich allerdings nur schließen, dass es nicht vorteilhaft ist, den Sinusrhythmus mit den heute zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika zu stabilisieren. Aber gilt das auch für die Katheterablation? Diese Frage lässt sich derzeit noch nicht beantworten.

### Symptomkontrolle ist das Therapieziel

Solange eine Verbesserung der Prognose nicht belegt ist, bleibt die Reduktion der durch das Vorhofflimmern verursachten Symptome das eigentliche Behandlungsziel. Und dies gilt sowohl für den Einsatz von Antiarrhythmika als auch für die Pulmonalvenenablation. Daraus ergibt sich, dass bei beschwerdefreien Patienten eine Rhythmuskontrolle nicht zwingend erforderlich ist. Doch viele Patienten mit Vorhofflimmern bleiben auch bei ausreichender Frequenzkontrolle symptomatisch und erfordern deshalb eine effektive Rhythmuskontrolle.

### Antiarrhythmika versus Katheterablation

Unbestritten hat die Pulmonalvenenablation die Behandlungsmöglichkeiten bei Vorhofflimmern wesentlich bereichert und ist als Alternative zu den Antiarrhythmika auf dem Vormarsch. Doch was spricht für das medikamentöse, was für das interventionelle Vorgehen? Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass im Hinblick auf die Effektivität die Katheterablation der konservativen Therapie deutlich überlegen ist. Die dauerhafte Erfolgsrate der ersten Katheterablation liegt heute bei etwa 70%, nach der zweiten Intervention bei über 90% im Vergleich zu 20% bei Gabe von Antiarrhythmika. Doch die haushohe Überlegenheit der Ablation erklärt sich daraus, dass in diese Studien nur Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Antiarrhythmika, also medikamentöse Therapieversager aufgenommen wurden. Aber auch bei Einsatz verschiedener Antiarrhythmika dürfte eine vollständige Unterdrückung des Vorhofflimmerns medikamentös kaum möglich sein. Dagegen ist die Pulmonalvenenablation ein potenziell kurativer Eingriff, wobei allerdings meist mehrere Interventionen erforderlich sind.

### Sicherheit vor Wirksamkeit

Was die Nebenwirkungen beziehungsweise Komplikationen betrifft, so ist die Proarrhythmogenität der Antiarrhythmika hinreichend bekannt, ebenso die substanzspezifischen Nebenwirkungen vor allem bei Amiodaron. Grundsätzlich sollte die Auswahl des Antiarrhythmikums von Sicherheits- und nicht von Effektivitätsüberlegungen bestimmt werden. Deshalb sind Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung kontraindiziert. Bei der Pulmonalvenenablation können ebenfalls lebensgefährliche Komplikationen wie eine ösophagoatriale Fistel auftreten. Aber auch atriale Arrhythmien wie Vorhofflattern können induziert werden, wobei dieses Risiko mit der Anzahl der Interventionen und der Komplexität des Eingriffs zunimmt.

### Primäre Option?

In der aktualisierten Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) wird die Katheterablation mit einer Klasse-I-Empfehlung propagiert, wenn mit einem Klasse-I- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum die Stabilisierung des Sinusrhythmus nicht gelingt. In Einzelfällen sollte die Ablation bei ausdrücklichem Patientenwunsch, das heißt bei Ablehnung einer antiarrhythmischen Medikation und ausreichender Expertise des kardiologischen Zentrums aber durchaus auch als primäre Option diskutiert werden.

Doch es mehren sich Stimmen, die die Katheterablation generell als primäre Option, also ohne vorangegangenen medikamentösen Therapieversuch, in den Leitlinien verankert sehen wollen. Die Argumente sind die hohe Effektivität, das insgesamt niedrige Komplikationsrisiko und die Möglichkeit der kurativen Behandlung. Doch gibt es dafür eine ausreichende Evidenz, zumal auch nach einer erfolgreichen Intervention die Risiko-adaptierte Antikoagulation fortgesetzt werden sollte?

Dass der primäre Einsatz eines Antiarrhythmikums keinesfalls ein Auslaufmodell ist, dies zeigen die Ergebnisse der MANTRA-PAF-Studie [1]. Im Unterschied zu vielen anderen wurden in diese Studie nur Patienten (295 Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern) aufgenommen, die bisher nicht antiarrhythmisch vorbehandelt waren. Somit wurden in der Tat zwei Strategien als Primärtherapie fair miteinander verglichen. Das Ergebnis auf einen kurzen Nenner gebracht lautet: Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das kumulative Auftreten von Vorhofflimmerepisoden, also der Krankheitslast nach 3, 6, 12 und 18 Monaten. Erst nach 24 Monaten waren Vorhofflimmerepisoden bei den ablatierten Patienten signifikant seltener. 20 schweren Komplikationen in der Ablationsgruppe standen 16 schwere Ereignisse bei den medikamentös behandelten Patienten gegenüber. In der Interventionsgruppe verstarben 3 Patienten, unter Antiarrhythmika 4. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Patientengruppen, war bei den ablatierten Patienten nach 12 und 24 Monaten allerdings besser als bei den medikamentös behandelten. Somit bleibt es bei der Empfehlung für einen Therapieversuch mit einem Antiarrhythmikum vor der Ablation. Nur in Einzelfällen sollte als individuelle Therapieentscheidung die Ablation als primäre Maßnahme durchgeführt werden.

*Dr. med. Peter Stiefelwagen, Hachenburg*

### Literatur

1. Nielsen JC et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation *N Engl J Med* 2012;367:1587–95 (Mantra-PAF-Trial [Medical antiarrhythmic treatment or radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation])

# Management der Sepsis

## Die Maßnahmenbündel der Internationalen Sepsis-Kampagne bleiben eine Herausforderung für den Kliniker

Hardy-Thorsten Panknin, Berlin, und Matthias Trautmann, Stuttgart

Diagnostik und Therapie der akuten Sepsis können durch standardisierte notfallmedizinische Abläufe optimiert werden. Die internationale Sepsis-Kampagne hat die empfohlenen Maßnahmen zu zwei „Bündeln“ zusammengefasst. Das in den ersten sechs Stunden umzusetzende Bündel wird auch als „early goal directed therapy“ bezeichnet. Seine klinische Effektivität ist durch Studien gut belegt. Demgegenüber werden die Maßnahmen, die für die nachfolgenden 18 Stunden empfohlen werden, noch kontrovers beurteilt. Der Beitrag stellt aktuelle klinische Studien dazu dar.

*Arzneimitteltherapie 2014;32:83–6.*

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind auch im Zeitalter der modernen Intensivmedizin mit einer hohen Mortalität belastet. Angaben aus verschiedenen aktuellen Studien zufolge liegt die Mortalitätsrate für die schwere Sepsis zwischen 20 und 40%. Liegt bereits ein manifester septischer Schock vor, wird die Letalität auf bis zu 60% beziffert. Da sich ein septischer Schock bereits wenige Stunden nach der septischen Generalisation einer Infektion entwickeln kann, müssen die ersten Behandlungsschritte rasch erfolgen, um eine Minderperfusion lebenswichtiger Organe und damit das Auftreten von Organausfällen zu vermeiden.

### Die Entwicklung der Sepsisbündel

Im Jahr 2012 hat die internationale Sepsis-Kampagne (Surviving sepsis campaign, SSC) eine Aktualisierung ihrer Empfehlungen zum klinischen Sepsis-Management publiziert [3 und [www.survivingsepsis.org](http://www.survivingsepsis.org)]. Darin wird, ähnlich wie in der Vorversion der Leitlinie [4], ein standardisiertes Vorgehen in den ersten sechs Stunden nach der Sepsis-Diagnose empfohlen. Die einzuleitenden Maßnahmen, die in dem „Bündel der ersten sechs Stunden“ aufgeführt sind, beruhen im Wesentlichen auf den Erfahrungen des US-amerikanischen Intensivmediziners Professor E. P. Rivers. Rivers und Mitarbeiter hatten im Jahr 2001 erstmals über einen Behandlungsansatz berichtet, bei dem Patienten mit den klinischen Zeichen einer Sepsis standardisiert nach einem zuvor festgelegten Protokoll versorgt wurden [9]. Das damals entwickelte Konzept sah vor, die Dosierung von Flüssigkeit, Catecholaminen und die Optimierung der Sauerstoffzufuhr und des Sauerstofftransports an festen pathophysiologischen Zielkriterien auszurichten. Für das Rivers'sche Maßnahmenbündel bürgerte sich bald der Begriff der „Early goal-directed therapy“ (EGDT) ein [10]. Weitere, ebenso gebräuchliche Bezeichnungen sind „Resuscitation bundle“ (RB) oder „Maßnahmenbündel der ersten sechs

Stunden“ [10]. Die einzelnen Komponenten des Bündels, in der Modifikation der aktuellen SSC-Empfehlung, sind aus **Tabelle 1** ersichtlich. Rivers und Mitarbeiter [9] konnten in ihrer randomisierten Studie einen signifikanten Überlebensvorteil von Sepsis-Patienten nach der Einführung dieses Maßnahmenbündels nachweisen. Zahlreiche Studien, die im folgenden Jahrzehnt durchgeführt wurden, bestätigten die Validität dieses Behandlungskonzeptes (**Tab. 2**).

### Stabilisierende Maßnahmen

In den Jahren nach der Publikation des Bündels der ersten sechs Stunden wurden zusätzliche intensivmedizinische Maßnahmen beschrieben, die im Anschluss an die initiale Stabilisierung des Patienten ergriffen werden sollten. Dieses zweite Bündel wird auch als „Sepsis-Maßnahmenbündel der ersten 24 Stunden“ bezeichnet [5]. Die stabilisierenden Maßnahmen wurden allerdings von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich zusammengestellt [5, 7, 14]. Sie umfassen meist die Gabe von niedrig dosierten Glucocorticoiden, wenn durch Catecholamine und Flüssigkeitsersatz keine ausreichende Blutdruckstabilisierung erzielt werden kann. Der Blutzucker sollte nach Empfehlung der SSC aus dem Jahre 2008 auf Werte zwischen 120 und 150 mg/dl eingestellt werden [4], inzwischen wird ein Zielwert  $\leq 180$  mg/dl empfohlen [3]. Einzelne Gruppen verwenden aber auch andere Grenzwerte wie beispielsweise LaRosa et al., die Werte zwischen 60 und 150 mg/dl als Rahmen setzen [6]. Bei Beatmung sollte ein Tidalvolumen von  $\leq 6$  ml/kg gewählt und ein Plateaubeatmungsdruck von 30 mmHg nicht überschritten werden (lungenprotektive

Hardy-Thorsten Panknin, *Fachjournalismus Medizin – Schwerpunkt Klinische Infektiologie, Kongressmanagement Medizin, Badensche Straße 49, 10715 Berlin, E-Mail: [panknin-medkongress@berlin.de](mailto:panknin-medkongress@berlin.de)*  
Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, *Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Tunzhofer Straße 14–16, 70191 Stuttgart*

Tab. 1. Aktuelle Empfehlung der Surviving-Sepsis-Kampagne zum Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden\* [3]

Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden	
<b>Durchzuführen in den ersten 3 Stunden:</b>	
•	Bestimmung des Plasmalactats
•	Abnahme von Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie
•	Beginn einer empirischen Therapie mit Breitspektrumantibiotika
•	Intravenöse Flüssigkeitsgabe (30 ml/kg Kristalloid) bei arterieller Hypotension oder Lactatwerten $\geq 4$ mmol/l
<b>Durchzuführen in den ersten 6 Stunden:</b>	
•	Bei Nichtansprechen auf Flüssigkeit: Gabe von Catecholaminen (erste Wahl: Norepinephrin) bis zum Erreichen eines arteriellen Mitteldrucks von $\geq 65$ mm Hg
•	Bei persistierender arterieller Hypotension trotz Flüssigkeitsersatz (septischer Schock) oder initialem Lactatwert $\geq 4$ mmol/l: Messung des zentralen Venendrucks
•	Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO <sub>2</sub> )
•	Erneute Bestimmung des Lactats, falls Initialwert erhöht

\*Das Maßnahmenbündel der ersten sechs Stunden wird auch als „Resuscitation bundle“ (RB) oder „Early goal-directed therapy“ (EGDT) bezeichnet.

Beatmung). Für den Hb-Wert wird ein Zielwert von 7 bis 9 g/dl empfohlen, der erforderlichenfalls durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten erreicht werden soll. Durch die optimierte Beatmung und die Erhöhung der Anzahl der Sauerstoffträger sollte eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung  $> 70\%$  erreicht werden [3].

### Relative Bedeutung der beiden Bündel

Während das Maßnahmenbündel der ersten sechs Stunden bei Intensivmedizinern breite Akzeptanz gefunden hat, wird das zweite Bündel in aktuellen wissenschaftlichen Studien weiter evaluiert. Es geht insbesondere um die Frage, welche der vorgeschlagenen Maßnahmen in der klinischen Realität zu einer Verbesserung der Überlebensrate beitragen. Ein Beispiel ist die unterschiedliche Einschätzung, welcher Blutglucose-Spiegel bei septischen Intensivpatienten angestrebt werden sollte. Prospektive, randomisierte Studien hatten zunächst eine höhere Überlebensrate bei straffer Einstellung des Blutglucose-Spiegels auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl (versus tolerabler Werte bis 215 mg/dl) gezeigt [12, 13]. Inzwischen wird die allzu straffe Einstellung des Blutglucose-Spiegels als risikoreich angesehen, nachdem eine Studie von Brunkhorst et al. darunter eine signifikant erhöhte Inzidenz von potenziell gefährlichen Hypo-

glykämien gezeigt hatte [1]. Die unter dem Akronym „NICE SUGAR Study“ bekannt gewordene Untersuchung kam zu ähnlichen Ergebnissen [11]. Die 2008 publizierte SCC-Empfehlung [3] sieht die Einstellung des Blutglucose-Spiegels auf Werte zwischen 120 und 150 mg/dl vor, die neue Empfehlung setzt den Grenzwert noch höher bei  $\leq 180$  mg/dl [4].

### Neue Evaluation der Bündelmaßnahmen

Ein Autorenteam von der Gesundheitswissenschaftlichen Fakultät der Flinders Universität in Adelaide, Australien, führte kürzlich eine Sekundäranalyse publizierter Studien durch. Die Rolle des ersten Bündels sollte damit anhand des weiter gewachsenen klinischen Erfahrungsschatzes nochmals überprüft und die relative Bedeutung der Maßnahmen des zweiten Bündels durch multivariate Analyse quantifiziert werden [2].

Die Autoren recherchierten aus der internationalen Literatur klinische Studien, in denen entweder das Maßnahmenbündel der ersten sechs Stunden, oder das zweite Bündel allein, oder beide Bündel zusammen klinisch implementiert wurden. Die Recherche wurde in internationalen Literaturdatenbanken wie Medline, PubMed und Cochrane unter anderem mit den Suchworten Sepsis, septischer Schock, Bündelprogramm, zielorientierte Therapie und Leitlinie durchgeführt. Die Autoren fanden 253 Arbeiten, in denen die Einführung eines Sepsisbündels bei insgesamt 23 438 Patienten beschrieben wurde. In 21 Studien wurden entweder beide Bündel zusammen oder eines der beiden Bündel angewendet.

### Überwiegender Studientyp: Vorher-Nachher-Studien

Nur bei einer der 21 Studien handelte es sich um eine randomisierte, prospektive Studie. Alle anderen Studien waren sogenannte Vorher-Nachher-Studien, bei denen die Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks vor und nach der Einführung der Bündel beobachtet und dokumentiert wurde. Zum Teil handelte es sich um prospektive Studien, zum Teil um retrospektive Aktenauswertungen. Die Mortalität der schweren Sepsis lag in den Vorbeobachtungsphasen der Studien zwischen 23 und 58% und sank nach Einführung der Bündel auf 13 bis 39%. Elf Studien mit insgesamt 1819 eingeschlossenen Patienten untersuchten das Maßnahmenbündel der ersten sechs Stunden (Early goal-directed therapy, EGDT). In zehn Studien ergab sich nach Einführung des Bündels eine Senkung der Mortalität. Die

unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl aus allen Studien gemittelte Überlebenswahrscheinlichkeit in der Interventionsperiode, in der das Bündel angewandt wurde, war 2,12-mal so hoch wie in der Vorperiode ( $p < 0,000$ ) (Abb. 1). In zehn Studien wurden beide Bündel gleichzeitig implementiert. Hierbei ergab sich ein Überlebensvorteil um den Faktor 1,744 gegenüber den Vorperioden ( $p < 0,000$ ). Die zusätzliche Einführung des zweiten Bündels brachte in der Gesamtbetrachtung somit keinen Zugewinn

Tab. 2. Klinische Studien mit dem Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden

Variable	Rivers et al. [9]		Folgestudien [nach 10]	
	Kontrollpatienten	Patienten mit EGDT*	Vorphase oder Kontrolle	Nachphase (EGDT*)
Anzahl Patienten	133	130	9527	9884
APACHE-II-Score	20,4	21,4	24,2	24,2
Alter [Jahre]	64,4	67,1	63,8	62,9
Mortalität (SD)	46,5%	30,5%	46,8% (26%)	29,1% (12%)
Absolute Risikoreduktion		16,0%		18,3%
Relative Risikoreduktion		0,34		0,37

\*EGDT (Early goal-directed therapy): Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden; SD: Standardabweichung

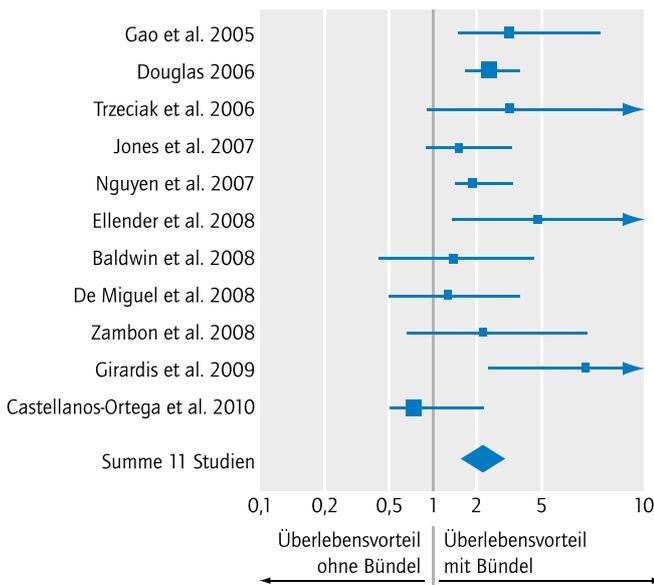


Abb. 1. Relative Überlebenswahrscheinlichkeit in 11 Studien, in denen das „Maßnahmenbündel der ersten 6 Stunden“ eingeführt wurde [nach 2]

in Bezug auf eine höhere Überlebensrate. Die Ursache hierfür könnte jedoch darin liegen, dass die Maßnahmen des zweiten Bündels zum Teil erst ergriffen werden, wenn trotz vollständiger Compliance mit dem ersten Bündel eine Progression zu einer schwereren Erkrankung auftritt. Nach Auffassung der Autoren lohnt es sich daher eher, einzelne Komponenten des zweiten Bündels selektiv zu betrachten.

### Bewertung der Einzelkomponenten „Sauerstoffsättigung > 70 %“ und „Blutzucker 120 bis 150 mg/dl“

In fünf Studien mit insgesamt 11 520 Patienten wurde der Effekt der Bündelmaßnahme „Erreichen einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung > 70 %“ als Behandlungsziel mittels multivariater Analyse evaluiert. Der Überlebensvorteil bei Erreichen des Sättigungs-Zielwerts betrug 2,05 im Vergleich zur Vorperiode ( $p < 0,006$ ). Eine separate Analyse zum Einfluss der straffen Blutzuckereinstellung wurde in drei Studien mit insgesamt 8437 Patienten durchgeführt. Patienten, in denen ein Glucose-Zielwert zwischen 120 und 150 mg/dl erfolgreich eingestellt wurde, hatten eine um den Faktor 2,5 höhere Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,00$ ). Demnach senkten diese beiden Maßnahmen des zweiten Bündels unabhängig voneinander und unabhängig von anderen Maßnahmen die Mortalität signifikant [2]. Grundsätzlich kann somit die kontrollierte Einstellung des Blutzuckerspiegels als evidenzbasierte Maßnahme angesehen werden. Laut aktueller SCC-Empfehlung können aber Werte bis 180 mg/dl toleriert werden [3].

### Multizentrische Studie zur Bedeutung des zweiten Bündels

Die Bedeutung des zweiten Bündels wurde auch in einer kürzlich publizierten multizentrischen Studie aus 18 Intensivstationen von elf Krankenhäusern des US-Staates Utah analysiert [8]. Studienzeitraum war Januar 2004 bis Dezember 2011. Nach einer Vorphase (Januar 2001 bis Dezember 2004) wurden elf zuvor festgelegte Komponenten

der beiden Sepsisbündel zwischen Januar 2005 und Dezember 2007 auf allen teilnehmenden Intensivstationen implementiert. Der Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2010 galt als Nachbeobachtungszeitraum mit angestrebter voller Implementierung dieser Bündelkomponenten. Als Variable der Auswertung wurde die Compliance mit den Bündelkomponenten und als Zielgröße die Mortalität ausgewertet. Insgesamt konnten die Ergebnisse von 4329 auswertbaren Patienten mit schwerer Sepsis analysiert werden. Die Autoren stellten bei Einzelauswertung der Compliance mit den einzelnen Bündelkomponenten in der Implementierungs- und Erhaltungsphase fest, dass eine volle Compliance mit den Komponenten Lactatbestimmung, Abnahme von Blutkulturen und sofortiger Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie nach der Abnahme der Kulturen jeweils signifikant mit der Verzichtbarkeit der späten Bündelkomponenten „Gabe von Glucocorticoiden“, „Erythrozytentransfusion“ und „lungenprotektive Beatmung“ assoziiert war. Die Autoren interpretierten ihre Studie dahingehend, dass eine Progression zu einer schweren Erkrankung durch volle Compliance mit dem Bündel der ersten sechs Stunden verhindert und damit die Notwendigkeit, die genannten Komponenten des zweiten Bündels anzuwenden, deutlich gemindert werden kann [8].

### Alert-System zur Förderung der Bündelcompliance

Die aktuellen Studien zeigten insgesamt deutlich, dass vor allem eine hohe Compliance mit dem ersten Bündel erreicht werden muss, damit von den Maßnahmen des zweiten Bündels nur noch einzelne Komponenten zur Anwendung kommen müssen. Um den Faktor Compliance zu verbessern, führte eine Autorengruppe aus dem Beth Israel Medical Center in Newark, New Jersey, USA, ein Alert-System, das heißt eine Schnellaktivierung eines Spezialteams, ein [6]. Das Beth Israel Center ist ein 673-Betten-Haus der Maximalversorgung mit einer gemischten Intensivstation. Bei Patienten, die mit Verdachtssymptomen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf die Intensivstation oder in die Notaufnahme aufgenommen wurden, erfolgte die sofortige Evaluation mittels einer Checkliste. Verantwortlich hierfür war der diensthabende Arzt. In die Checkliste mussten die klinisch erkennbaren Infektionszeichen und die Werte für Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, der Bewusstseinszustand sowie die sofort zu ermittelnde Leukozytenzahl eingetragen werden. Bereits ein ein-

Tab. 3. Grenzwerte für klinische und Laborparameter in der Alert-Studie [6]

Marker	Grenzwert
Erhöhte Körpertemperatur	> 38,3 °C
Erniedrigte Körpertemperatur	< 36 °C
Tachykardie	> 90 Schläge pro min
Tachypnoe	> 20 Atemzüge pro min
Akute Bewusstseinsstörung	Vorhanden
Leukozytose	> 12 000/mm <sup>3</sup>
Leukopenie	< 4000/mm <sup>3</sup>
Differenzialblutbild	> 10 % unreife Neutrophile

zuges klinisch erkennbares Infektionszeichen (z. B. Hinweis auf Pneumonie) und eine Grenzwertüberschreitung nach **Tabelle 3** wurden als Triggerkonstellation definiert und berechtigten den feststellenden Arzt, das sogenannte SMART-Team herbeizurufen. Der Anruf sollte jeweils innerhalb von 30 Minuten nach dem Aufnahmezeitpunkt erfolgen. Ob das Team aktiviert wurde oder nicht, war dem erstbehandelnden Arzt freigestellt. Vom Studientyp her handelte es sich somit um eine prospektive, offene Observationsstudie.

Das Akronym SMART steht für Sepsis Management Alert Response Team. Mitglieder dieses Teams waren ein Intensivmediziner in fortgeschrittener Weiterbildung, eine Intensiv-Fachpflegekraft, ein Apotheker und ein Atemwegstherapeut. Das Team traf innerhalb von zehn Minuten am Krankenbett ein, überprüfte die Indikation und startete die Durchführung der Maßnahmen des EGDT-Bündels sowie, falls erforderlich, von Komponenten des zweiten Maßnahmenbündels.

### Ergebnisse der Alert-Studie

Im Zeitraum von April bis Oktober 2009 wurden 447 Patienten auf die Intensivstation aufgenommen. Bei 58 (7,7%) war die Triggerkonstellation für die Alarmierung des SMART-Teams gegeben. 51 dieser Patienten kamen über die Notaufnahme, sieben von anderen Stationen der Klinik. Bei 34 Patienten entschieden sich die aufnehmenden Ärzte für die Aktivierung des SMART-Teams, bei 24 verzichteten sie darauf. Bei den mittels SMART-Team versorgten Patienten lag die Rate der vor Antibiotika-Therapiestart abgenommenen Blutkulturen bei 91% (Vergleich 83% ohne SMART-Team,  $p=0,07$ ), die Antibiotikatherapie war in 91% der Fälle innerhalb von drei Stunden begonnen worden (54% ohne SMART-Team,  $p<0,001$ ). Signifikante Unterschiede fanden sich auch für die Lactat-Bestimmung innerhalb von drei Stunden (94 vs. 63%;  $p<0,001$ ) und die Gabe niedrig dosierter Glucocorticoide (55 vs. 25%,  $p=0,02$ ). Die Mortalität im Krankenhaus betrug 9% in der SMART- und 29% in der Vergleichsgruppe. Diese „Roh-Mortalität“ wurde mittels zweier Rechenmodelle statistisch für eine Reihe von Erkrankungsfaktoren, Erkrankungsschwere sowie Alter und Geschlecht adjustiert. Nach dieser Adjustierung war die Mortalität in der SMART-Gruppe um den Faktor 7,3 bzw. 32,9 geringer ( $p$ -Werte zwischen 0,01 und 0,03).

### Die Compliance mit den Bündeln bleibt eine Herausforderung

Die Studie aus dem Beth Israel Medical Center war nicht randomisiert. Die Autoren geben auch nicht an, nach welchen Gesichtspunkten die initial aufnehmenden Ärzte darüber entschieden, das SMART-Team zu aktivieren oder darauf zu verzichten. Möglicherweise war das Team auch nicht rund um die Uhr an sieben Tagen der Woche verfügbar – hierüber geben die Autoren ebenfalls keine Auskunft. Die Ergebnisse der Studie können jedoch den wichtigen Hinweis liefern, dass die Compliance durch eine verbesserte Organisation und etablierte Vorgehensstandards erheblich gesteigert und damit die Mortalität der schweren Sepsis weiter gesenkt werden kann. Randomisierte Studien hierzu dürften sich aus ethischen Gründen verbieten, da die Verringerung der Mortalität durch Compliance mit dem ersten

Bündel nunmehr als gesichert gelten kann. Eine multizentrische Vorher-Nachher-Studie im Sinne eines Projekts zur Qualitätsverbesserung könnte die Frage, ob ein spezielles Response-Team nach dem Vorbild des SMART-Teams aus New Jersey die Compliance mit dem ersten Bündel noch weiter erhöht, jedoch sicher gut beantworten. Aus den oben diskutierten Studien wird bereits deutlich, dass bei optimaler Compliance mit dem ersten (EGDT-)Bündel nur noch einzelne, speziell indizierte Maßnahmen des zweiten Bündels zur Anwendung kommen müssen.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Management of sepsis: compliance with surviving sepsis campaign recommendations remains a clinical challenge

Diagnosis and therapy of acute sepsis can be optimized by a standardized process of emergency care. The international sepsis campaign has summarized recommended measures in the form of two “bundles”. Measures that should be instituted during the first six hours are also known as the “early goal directed therapy” bundle. The clinical efficacy of this bundle has been proven by various studies. By contrast, measures recommended for the following 18 hours are still under debate. The article summarizes recent studies concerning this topic.

*Key words:* Sepsis, surviving sepsis campaign, antibiotics, bundle

### Literatur

1. Brunkhorst FM, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
2. Chamberlain DJ, et al. The severe sepsis bundles as processes of care: a meta-analysis. *Austral J Crit Care* 2011;24:229–43.
3. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
4. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
5. Gao F, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis – prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:R764–770.
6. LaRosa JA, et al. The use of an early alert system to improve compliance with sepsis bundles and to assess impact on mortality. *Crit Care Res Pract* 2012;article ID 980369 (online).
7. Levy MM, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367–74.
8. Miller RR, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;188:77–82.
9. Rivers EP, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
10. Rivers EP, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiol* 2012;78:712–24.
11. The NICE SUGAR study investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108–18.
12. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
13. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–61.
14. Zambon M, et al. Implementation of the surviving sepsis campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 2008;23:455–60.

# Toxische Myopathien

Christoph Kuhm und Thomas Klopstock, München

Unter toxischen Myopathien werden Muskelschäden durch externe Einflüsse wie Arzneimittel oder Alkohol und Drogen verstanden. Alkohol-induzierte Myopathien sind dabei deutlich häufiger als Arzneimittel-induzierte Myopathien, die vor allem durch zu hohe Arzneimitteldosen auftreten. Das Spektrum ist äußerst vielfältig und reicht von lokalen Muskelschäden bis hin zu generalisierten Verlaufsformen wie der nekrotisierenden Myopathie. Die kausale Therapie toxischer Myopathien besteht aus der Beseitigung der ursächlichen Noxe. Zusätzlich müssen jedoch Komplikationen wie ein akutes Nierenversagen vermieden werden und eine symptomatische Therapie, beispielsweise in Form einer adäquaten Analgesie, erfolgen. Bei rascher Identifikation und Beseitigung des auslösenden Agens ist die Prognose der toxischen Myopathien gut. Präventiv sollten zu hohe Arzneimitteldosen vermieden und mögliche medikamentöse Wechselwirkungen beachtet werden.

*Arzneimitteltherapie 2014;32:87-92*

## Alkoholmyopathie

Die Alkohol-induzierte Myopathie stellt die häufigste Form der toxischen Myopathien dar und kann in drei Verlaufsformen unterteilt werden.

### Akute Alkoholmyopathie

Die akute Alkoholmyopathie (Synonym: akute alkoholische Myopathie) wurde erstmals 1968 von Mayer und Kollegen beschrieben [26]. Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch einen hochakuten Verlauf aus und kann sowohl durch Alkoholexzess als auch durch Alkoholentzug bei chronischem Alkoholmissbrauch ausgelöst werden. Die genaue Pathogenese, die zum Zerfall der Muskulatur führt, ist noch weitestgehend unverstanden. Klinisch imponieren eine hochgradige Schmerzhaftigkeit, Schwellung und Überwärmung verschiedener Muskelgruppen, die oft zur Bewegungsunfähigkeit führen. Prinzipiell können sämtliche Muskelgruppen betroffen sein, wobei die Augen- und Gesichtsmuskulatur typischerweise ausgespart bleibt. Laborchemisch zeigt sich eine starke Erhöhung der Muskelenzyme Creatinkinase (CK), Lactatdehydrogenase (LDH) und Myoglobin sowie eine Hyperkaliämie [30]. Diese Werte normalisieren sich in Regel innerhalb einer Woche. In der Muskelbiopsie (im symptomarmen Intervall) können gelegentlich vereinzelte Muskelfasernekrosen gefunden werden. Eine kausale Therapie – mit Ausnahme absoluter Alkoholkarenz – besteht nicht. Die Akuttherapie zielt vor allem auf das Vermeiden von Komplikationen wie dem akuten Nierenversagen (ausreichende Hydratation) oder Kompartmentsyndrom (chirurgische Entlastung). Möglicherweise haben auch hochdosierte Glucocorticoide einen positiven Effekt [1]. In der Regel verschwindet die Muskelschwäche innerhalb weniger Wochen, jedoch sind auch Verlaufsformen mit persistierenden Paresen beschrieben. Das klinische Bild mit starken

Myalgien, akuter Schwellung und Überwärmung der Muskulatur kann gelegentlich die Symptomatik einer Beinvenenthrombose imitieren, die daher differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollte.

### Chronische Alkoholmyopathie

Langjähriger Alkoholkonsum kann bei bis zu zwei Dritteln der Alkoholabhängigen zu einer chronischen Myopathie führen. Das Ausmaß der Myopathie korreliert dabei positiv mit der Gesamtlebensalkoholdosis [32]. Klinisch führend sind schmerzlose, proximal betonte Paresen, vor allem an der unteren Extremität. Begleitend bestehen oft weitere Symptome des langjährigen Alkoholabusus (Polyneuropathie, Symptome der Leberzirrhose wie Gerinnungsstörung und Aszites) sowie eine Kardiomyopathie [42]. Laborchemisch zeigt sich nur selten eine Erhöhung der CK, jedoch findet sich meist eine Erhöhung der Leberenzyme. Bildmorphologisch finden sich in der Kernspintomographie (MRT) Muskelatrophien, deren histopathologisches Korrelat eine Atrophie der Typ-II-Fasern ist [33]. Als mögliche Pathomechanismen kommen Störungen im Insulin-Stoffwechsel sowie im Insulin-like-Growth-Factor(IGF)-Signalweg infrage [28]. Die Therapie der chronischen Alkoholmyopathie besteht in einer strikten Alkoholkarenz oder einem reduzierten Alkoholkonsum, der auch schon zu einer gewissen Besserung der klinischen Symptomatik führt. Begleitend sind Physiotherapie und ausgewogene Ernährung zu empfehlen.

Christoph Kuhm, Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Ziemssenstraße 1a, 80336 München, E-Mail: Christoph.Kuhm@med.uni-muenchen.de

### Hypokaliämische Alkoholmyopathie

Eine Sonderform der Alkohol-induzierten Myopathie ist die hypokaliämische Alkoholmyopathie. Diese Hypokaliämie kann multiple Ursachen haben: thyreotoxisch, renal beispielsweise durch Verlust von Kalium über die Niere; endokrinologisch beispielsweise bei Morbus Crohn; medikamentös durch Schleifendiuretika und andere Arzneimittel. An dieser Stelle soll jedoch ausschließlich auf eine Hypokaliämie durch gastrointestinale Kaliumverluste (z. B. Erbrechen oder verminderte Resorption) im Rahmen des exzessiven Alkoholkonsums eingegangen werden [37]. Klinisch imponieren subakut auftretende, schmerzlose, proximal betonte Paresen. Laborchemisch findet sich eine ausgeprägte Hypokaliämie ( $K^+$  im Serum meist unter 2 mmol/l) sowie eine starke Erhöhung der Muskel- und Leberenzyme. Muskelbioptisch können Einzelfasernekrosen und Vakuolen gefunden werden [9]. Die Therapie besteht aus dem langsamen Ausgleich der Hypokaliämie ( $K^+$ -Substitution unter EKG[Elektrokardiogramm]-Kontrolle und über zentralen Venenverweilkatheter) und einer Alkoholkarenz. Hierunter normalisieren sich Paresen und Laborwerte meist in ein bis zwei Wochen.

### Myopathie durch Lipidsenker

#### CSE-Hemmer

CSE-Hemmer inhibieren die 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reductase, ein Schlüsselenzym der Cholesterolsynthese. CSE-Hemmer zählen zu den weltweit am häufigsten verschriebenen Arzneistoffen und haben insgesamt ein günstiges Nutzen-Nebenwirkungs-Profil. Harmlose unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Myalgien und asymptomatische CK-Erhöhungen sind relativ häufig (ungefähr 5/100). Selten können jedoch auch schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Rhabdomyolysen oder Paresen auftreten. Sämtliche CSE-Hemmer, die heute auf dem Markt sind, unterscheiden sich nicht in ihrer myotoxischen Potenz.

#### Pathomechanismus

Eine zentrale Rolle im Pathomechanismus könnte Coenzym Q10 (CoQ), ein Elektronen- und Protonenüberträger in der mitochondrialen Atmungskette, spielen. CSE-Hemmer inhibieren die Synthese von Mevalonat, einer Vorstufe von Cholesterin und CoQ, und erniedrigen dadurch die CoQ-Spiegel [25]. Ob eine Supplementierung von CoQ (100–200 mg/Tag) zur Besserung von Myalgien und Paresen führt, ist umstritten. Die aktuelle Datenlage hierzu ist unzureichend, da Studien mit einer ausreichend großen Patientenzahl bislang nicht existieren [7, 46]. Eine andere Theorie über den Pathomechanismus der CSE-Hemmer-induzierten Myopathie besagt, dass die Cholesterin-Reduktion selbst eine fehlerhafte Zusammensetzung der Membranen bedingt und daher myotoxisch ist. Als Bestätigung konnten Draeger und Kollegen zeigen, dass die Extraktion von Cholesterin zu Strukturveränderungen im Muskel führt [10].

#### Diagnostik

Die klinische Symptomatik der CSE-Hemmer-induzierten Myopathie ist variabel und reicht von Muskelschmerzen

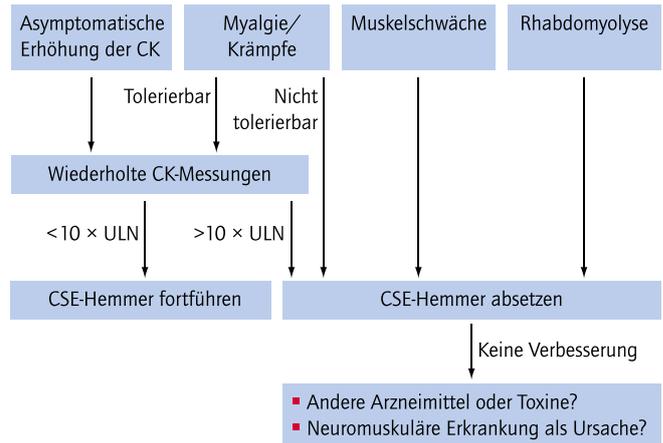


Abb. 1. Algorithmus bei CSE-Hemmer-induzierter Myopathie [mod. nach 17]; CK: Creatinkinase; ULN: upper limit of normal

und Muskelkrämpfen über meist proximale und beinbetonte Paresen bis hin zu fulminanten Verläufen einer Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie und akutem Nierenversagen. Wegweisende Befunde sind eine Erhöhung der CK, myopathische Veränderungen in der Elektromyographie (EMG) sowie Muskelfasernekrosen mit Entzündungszellen und Myophagozytosen in der Muskelbiopsie [39].

#### Metabolismus und Mutationen

Unverzichtbar in der Abklärung der Beschwerden ist die genaue und vollständige Erhebung der Arzneimittelanamnese, da einige CSE-Hemmer über Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert werden und hierdurch vielfältigen Interaktionen unterliegen.

Weiterhin finden sich auch individuelle Unterschiede in der Enzymaktivität unter anderem von Cytochrom P450, wodurch sich individuell stark schwankende Arzneistoffspiegel ergeben können [17, 44]. In mehreren genomweiten Assoziationsstudien konnte eine starke Assoziation zwischen CSE-Hemmer-induzierten Myopathien und Polymorphismen im *SLCO1B1*-Gen nachgewiesen werden. Dieses Gen kodiert für den Anionentransporter OATP1B1, der für die Aufnahme von CSE-Hemmern in die Zelle, vor allem in der Leber, verantwortlich ist. Patienten mit ein oder zwei C-Allelen (statt des TT-Wildtyps) im rs4149056-Polymorphismus haben deutlich höhere CSE-Hemmer-Konzentrationen im Blut [20]. Personen mit dem Genotyp TC hatten ein 4,5-fach, Personen mit dem Genotyp CC ein 16,9-fach höheres Risiko, eine Simvastatin-induzierte Myopathie zu erleiden als Personen mit dem Wildtyp-Genotyp TT [35]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch mit anderen CSE-Hemmern gemacht und es konnten weitere Polymorphismen, die mit einem erhöhten Myopathierisiko einhergehen, identifiziert werden.

Träger des C1236T-Polymorphismus im *ABCB1*-Gen, das für ein Membran-assoziiertes Protein der ATP-bindenden Kasette(ABC)-Transporter kodiert, haben niedrigere Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel nach Simvastatin-Gabe im Vergleich zu Personen, die diesen Polymorphismus nicht tragen. Ein weiterer Polymorphismus (rs4693570) betrifft das *COQ2*-Gen, das für die Para-Hydroxybenzoat-Polyprenyltransferase kodiert, die an der Biosynthese von CoQ beteiligt ist. Personen, die diesen Polymorphismus tragen,

berichten deutlich häufiger über CSE-Hemmer-induzierte Myalgien [27].

Neben symptomatischen Therapieoptionen sollte – abhängig vom Schweregrad – der CSE-Hemmer abgesetzt werden (Abb. 1). Hierbei sollte immer individuell zwischen Risiko und Nutzen abgewogen und entschieden werden.

### **Fibrate, Nicotinsäure und Cholesterolsorptionshemmer**

Myotoxizität wurde auch bei anderen Lipidsenkern wie Cholesterolsorptionshemmern (Ezetimib), Fibraten (Clofibrinsäurederivate) und Nicotinsäure beschrieben. Fibrate und Nicotinsäure können vor allem in Kombination mit CSE-Hemmemrn oder mit anderen Erkrankungen wie Nierenversagen myotoxisch sein [45]. Ezetimib hingegen kann auch als Monotherapie Myalgien, asymptomatische CK-Erhöhungen und Rhabdomyolysen verursachen (in der Kombinationstherapie mit CSE-Hemmern jedoch deutlich häufiger). Insgesamt sind Ezetimib-induzierte Myopathien deutlich seltener als CSE-Hemmer-induzierte Myopathien, wodurch sich ein günstigeres Nebenwirkungsprofil für Ezetimib ergibt [3, 38].

### **Myopathie durch antiretrovirale Arzneimittel und Antibiotika**

#### **Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI)**

NRTI und NtRTI spielen nach wie vor eine bedeutende Rolle in der Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). NRTI wie Zidovudin oder Lamivudin hemmen die reverse Transcriptase des HIV durch Substratkompetition. Aufgrund von Strukturähnlichkeiten wird gleichzeitig jedoch auch die mitochondriale DNA-Polymerase gamma (POLG) und damit die Replikation der mitochondrialen DNA gehemmt. Hierdurch kann das Bild einer mitochondrialen Myopathie mit Muskelschmerzen bzw. -schwäche und CK-Erhöpfung sowie entsprechenden Befunden in der Muskelbiopsie (Ragged red fibers [RRF], Cytochrom-C-Oxidase-negative Fasern) und Molekulargenetik (Depletion der mitochondrialen DNA) entstehen [22]. Vor allem hohe NRTI-Dosen (z.B. Zidovudin) im Rahmen einer Monotherapie führen zu einer Myopathie [11].

#### **Nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI)**

NNRTI wie Efavirenz sind ebenfalls zentraler Bestandteil der HIV-Therapie. Im Gegensatz zu NRTI und NtRTI sind bei den NNRTI keine Myopathien beschrieben und UAW bestehen vor allem aus zentralnervösen Störungen. Eventuell beeinflussen auch NNRTI die mitochondriale Funktion [4].

#### **Proteaseinhibitoren**

1996 wurde die HIV-Therapie um die Gruppe der Proteaseinhibitoren, wie z.B. Indinavir, Ritonavir oder das neuere Atazanavir, ergänzt. Diese führen häufig zu gastrointestinalen Beschwerden, verursachen jedoch deutlich seltener als NRTI muskuläre Beschwerden wie Rhabdomyolysen. Proteaseinhibitoren besitzen allerdings zahlreiche Wechselwirkungen, was bei gleichzeitiger Anwendung von anderen

potenziell myotoxischen Arzneimitteln beachtet werden sollte. In der Literatur findet sich ein Fall, bei dem ein Proteaseinhibitor in Kombination mit einem CSE-Hemmer eine Rhabdomyolyse auslöste [14].

Meistens werden die drei oben genannten Wirkstoffgruppen kombiniert als sogenannte hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) eingesetzt. Hierunter treten myotoxische Komplikationen, womöglich durch niedrigere Arzneimittel einzeldosen, deutlich seltener auf.

#### **Fluorchinolone**

Fluorchinolone können in vier Gruppen eingeteilt werden. Gruppe 1 (z.B. Norfloxacin) und Gruppe 2 (z.B. Ofloxacin oder Ciprofloxacin) sind vor allem im gramnegativen (und intrazellulären) Erregerspektrum wirksam und kommen hauptsächlich bei Harnwegs- (und Atemwegs-) Infekten zum Einsatz. Hingegen sind Gruppe 3 (z.B. Levofloxacin) und Gruppe 4 (z.B. Moxifloxacin) vor allem gegen grampositive Erreger wirksam und werden hauptsächlich bei Atemwegsinfekten und systemischen Infektionen eingesetzt. Myotoxische UAW sind für alle vier Gruppen der Fluorchinolone beschrieben und reichen von leichten Myalgien bis hin zu Rhabdomyolysen mit fatalem Verlauf [12, 13, 16, 31, 34]. Bei der Durchsicht der Fallberichte fällt auf, dass muskuläre UAW vor allem bei multimorbiden Patienten auftraten. Deutlich häufiger als Myopathien verursachen Fluorchinolone jedoch Tendinopathien, die vor allem die Achilles-Sehne betreffen. Auf jeden Fall muss bei Verdacht auf myotoxische UAW eine weitere Abklärung (z.B. durch CK-Bestimmung) erfolgen und das Fluorchinolone abgesetzt werden. Als möglicher auslösender Pathomechanismus wird eine vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen durch Fluorchinolone diskutiert [23].

### **Myopathie durch Immunsuppressiva und Antirheumatika**

#### **Glucocorticoide**

Glucocorticoide gehören zu den am häufigsten verwendeten Immunsuppressiva und haben, besonders bei langfristiger Einnahme, ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil. Die sogenannte Glucocorticoid-induzierte Myopathie wurde schon vor mehreren Jahrzehnten beschrieben und ihre Entstehung wird vor allem in der insgesamt katabolen Wirkung der Glucocorticoide gesehen. Klinisch dominiert typischerweise eine proximal betonte Muskelschwäche, die sich zuerst an der unteren Extremität manifestiert. Muskelschmerzen, eine Erhöhung der CK sowie Veränderungen im EMG bestehen normalerweise nicht. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Glucocorticoid-Dosis und Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Glucocorticoid-induzierten Myopathie. Insgesamt gesehen findet sich eine solche eher selten bei einer Prednisolon-Dosis von unter 10 mg pro Tag [5]. Myopathien durch langfristige Glucocorticoid-Therapie sind deutlich häufiger als Myopathien durch eine kurzzeitige hochdosierte Glucocorticoid-Therapie. Letztere kann bei intensiv- und beatmungspflichtigen Patienten oder im Rahmen eines „Acute respiratory Distress Syndrome“ eine sogenannte „Critical Illness“-Myopathie verursachen [18, 21].

**Colchicin**

Colchicin-induzierte Myopathien sind selten. In den beschriebenen Fällen finden sich klinisch proximal betonte Muskelschwäche und -schmerzen, die in der Regel mehrere Tage bis Wochen nach Beginn der Therapie auftreten. Laborchemisch besteht eine deutliche Erhöhung der CK und im EMG finden sich myopathische Veränderungen. Auch hier besteht die Therapie aus dem Absetzen des Arzneimittels sowie der Vermeidung von Komplikationen wie Nierenversagen [43].

**Chloroquin und Hydroxychloroquin**

Chloroquin und Hydroxychloroquin wurden ursprünglich für die Therapie der Malaria entwickelt, allerdings werden sie hierzulande vor allem in der Rheumatologie eingesetzt. Beide Arzneimittel haben multiple UAW (gastrointestinal, hepatisch, renal etc.) und können zu einer Neuromyopathie führen. Meist bestehen proximal betonte Paresen, nicht selten mit Beteiligung der Atemmuskulatur und des Herzens. Die CK ist häufig normwertig, jedoch finden sich Veränderungen in der Muskelbiopsie (Faseratrophie und Vakuolen). Bei Verdacht auf eine (Neuro-)Myopathie sollten beide Arzneimittel abgesetzt werden [40].

**Weitere Immunsuppressiva**

Einige weitere Immunsuppressiva können ebenfalls eine Myopathie auslösen. Deutlich häufiger als bei einer Monotherapie treten Myopathien bei Kombination von Immunsuppressiva mit CSE-Hemmern und anderen Myopathie verursachenden Arzneistoffen auf. Myopathien wurden bisher vor allem bei Einnahme von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus beschrieben.

**Dermatomyositis**

Neben myopathischen Beschwerden kann auch eine Dermatomyositis als UAW auftreten. Symptome einer solchen sind eine proximal betonte Muskelschwäche, eine CK-Erhöpfung, schmerzhafte heliotrope Erytheme und Grotton-Papeln (flache, rötlich-livide Papeln und Plaques unterschiedlicher Größe, meist auf den Streckseiten von Händen und Fingern). Als Auslöser einer Dermatomyositis wurden unter anderem folgende Wirkstoffe identifiziert: CSE-Hemmer, Fibrate, Hydroxyurea, D-Penicillamin, Omeprazol, Phenytoin, Tegafur, Interferon alfa, Alfuzosin und Terbinafin [24]. Einige dieser Wirkstoffe wurden bereits mit der Entstehung von Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht. Im Gegensatz zu toxischen Effekten können medikamentös verursachte Autoimmunreaktionen auch nach Absetzen des entsprechenden Agens persistieren und wiederum den Einsatz von anderen Immunsuppressiva nötig machen [17].

**Lokale Myopathien durch intramuskuläre Injektionen**

Neben systemischen UAW können auch lokale Muskelbeschwerden auftreten. Diese treten normalerweise im Rahmen von Injektionen in den betroffenen oder benachbarten Muskel auf. Die lokale toxische Potenz hängt dabei wesent-

lich von den physikalischen und chemischen Eigenschaften wie Volumen und Grad der Verdünnung ab.

**Akute Reaktionen**

Akute Reaktionen umfassen typische punktionsbedingte Komplikationen wie Schmerz, Schwellung, Blutung, Infektion oder Abszess. Darüber hinaus können Diazepam, Digoxin sowie Lokalanästhetika zu lokalen Muskelnekrosen führen. Von Letzteren verursacht Procain den geringsten, Bupivacain den größten Schaden. Die Größe des Schadens korreliert positiv mit dem injizierten Volumen und der Anzahl der Injektionen. Außerdem ist der injektionsbedingte Schaden in kleinen Muskeln wie den Augenmuskeln bedeutend größer als in größeren Muskeln wie der Skelettmuskulatur [15].

Eine weitere akute Komplikation ist das sogenannte Nicolau-Syndrom (Synonym: Embolia cutis medicamentosa). Hierbei kommt es durch versehentliche intraarterielle Injektion zur Embolisation des Gefäßes mit anschließender Ischämie und Nekrose. Auch ein Vasospasmus bedingt durch eine periarterielle Injektion kann zur Nekrose führen. Klinisch treten unmittelbar nach der Injektion stärkste Schmerzen sowie eine Blässe oder Verfärbung der Haut auf. Auslöser des Nicolau-Syndroms können Lokalanästhetika, Glucocorticoide, Diclofenac oder Penicillin sein [29, 36]. Die Therapie ist symptomatisch und umfasst eine adäquate Analgesie sowie gegebenenfalls antibiotische und chirurgische Maßnahmen.

**Chronische Reaktionen**

Bereits nach einmaligen, aber verstärkt nach mehrmaligen i.m. Injektionen kann es auch zu chronischen UAW kommen. Diese bestehen aus Indurationen, Fibrosierungen bis hin zu Kontrakturen, die chirurgisch gelöst werden müssen. Am häufigsten sind die Musculi quadriceps femoris, triceps brachii und deltoideus betroffen [2, 6, 8]. Wie bei den akuten Reaktionen ist die Toxizität auch bei den chronischen Reaktionen von den physikochemischen Eigenschaften der injizierten Substanz abhängig. Besonders (mehrmalige) Injektionen von Antibiotika (v.a. Penicillin und Streptomycin) bei Kindern sowie regelmäßiger i.m. Drogenmissbrauch mit Opioiden (v.a. Pentazocin und Pethidin) führen zu oben beschriebenen Veränderungen [19].

Tab. 1. Die häufigsten Arzneistoffe, die Myopathien verursachen

Arzneistoff/-gruppe	Inzidenz	Referenz
CSE-Hemmer	Bei 1-5 % aller Patienten	[41]
Glucocorticoide	Bei 2,4-21 % der Patienten, die langfristig Glucocorticoide einnehmen	[18]
Antiretrovirale Arzneistoffe	Häufig	[17]
Colchicin	82 Fallberichte	[43]
Chloroquin/ Hydroxychloroquin	10 Fallberichte	[40]
Ezetimib	6 Fallberichte	[38]
Fluorchinolone	Wenige Fallberichte	[16]

## Zusammenfassung

Myopathien treten nur bei einem Bruchteil der Patienten, die ein gewisses Arzneimittel einnehmen, auf. Da die am häufigsten auslösenden Arzneistoffe (Tab. 1), vor allem CSE-Hemmer, jedoch von vielen Patienten eingenommen werden und die Zahl der Alkoholkranken unverändert hoch ist, sind toxische Myopathien absolut gesehen häufig. Zudem können weit mehr als die hier aufgeführten Arzneistoffe eine toxische Myopathie auslösen. Oft sind die Symptome jedoch unspezifisch (Myalgien) oder subklinisch, und es kann kein Zusammenhang mit einem Arzneimittel hergestellt werden.

Generell gilt, dass vor Ansetzen eines Arzneimittels immer die Vor- und Nachteile der Pharmakotherapie abgewogen werden müssen. Hierbei müssen sowohl individuelle Risikofaktoren wie Unterschiede bei der Metabolisierung als auch mögliche Interaktionen des Arzneimittels bedacht werden. Besonders bei der Kombination von verschiedenen (potenziell myotoxischen) Wirkstoffen ist Vorsicht geboten, da es zahlreiche Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln gibt, die die Wirkstoffspiegel verändern und damit ihre Toxizität erhöhen können. Ebenfalls sollte immer auf die Dosierung geachtet und diese an mögliche Komorbiditäten (z. B. verminderte Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion) angepasst werden. Allerdings können Arzneimittel-induzierte Myopathien auch bei Beachtung all dieser Punkte auftreten.

Finden sich Hinweise auf eine toxische Myopathie, ist eine rasche Identifikation des auslösenden Agens von zentraler Bedeutung, um die Beschwerden schnellstmöglich zu lindern und etwaige Komplikationen zu vermeiden. Die kausale Therapie, das Absetzen des auslösenden Agens, muss unverzüglich stattfinden.

### Interessenkonflikterklärung

CK gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. TK gibt an, Honorare bzw. Forschungsbeihilfe von Actelion Pharmaceuticals Ltd, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Eisai Japan, GlascoSmithKline GmbH & Co. KG, H. Lundbeck A/S, Santhera Pharmaceuticals Ltd, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der European Commission (7th Framework Programme) erhalten zu haben.

### Toxic myopathies

Toxic myopathies describe a heterogeneous group of muscle damage caused by external factors such as drugs. Myopathies induced by alcohol are much more common than those by pharmaceuticals which are mainly caused by overdosing. The spectrum of toxic myopathies varies widely and ranges from local muscle damage to generalized forms such as necrotizing myopathy. Therapy of toxic myopathies consists of identification and cessation of the triggering agent. In addition, complications such as acute renal failure need to be prevented and symptomatic treatment such as adequate analgesia has to be ensured. Prognosis of toxic myopathies is good if the causative agent is identified and eliminated rapidly. Preventive high drug levels should be avoided and potential pharmacological interactions need to be considered.

Key words: Myopathy, toxic, statin, alcohol, antiretroviral

### Literatur

1. Antoon JW, Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1005–7.
2. Babhulkar SS. Triceps contracture caused by injections. A report of 11 cases. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67:94–6.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chro-

- nic kidney disease (Study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
4. Blas-García A, Apostolova N, Ballesteros D, Monleón D, et al. Inhibition of mitochondrial function by efavirenz increases lipid content in hepatic cells. *Hepatology* 2010;52:115–25.
5. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:234–42.
6. Burnei G, Neagoe P, Margineanu BA, Dan DD, et al. Treatment of severe iatrogenic quadriceps retraction in children. *J Pediatr Orthop B* 2004;13:254–8.
7. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409–12.
8. Chen HC, Huang TF, Chou PH, Chen TH. Deltoid contracture: a case with multiple muscle contractures. *ArchOrthop Trauma Surg* 2008;128:1239–43.
9. Comi G, Testa D, Cornelio F, Comola M, et al. Potassium depletion myopathy: a clinical and morphological study of six cases. *Muscle Nerve* 1985;8:17–21.
10. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol* 2006;210:94–102.
11. Gardner K, Hall PA, Chinnery PF, Payne BA. HIV treatment and associated mitochondrial pathology: Review of 25 years of in vitro, animal, and human Studies. *Toxicol Pathol* 2013, Sep 25. [Epub ahead of print].
12. Guis S, Jouglard J, Kozak-Ribbens G, Figarella-Branger D, et al. Malignant hyperthermia susceptibility revealed by myalgia and rhabdomyolysis during fluoroquinolone treatment. *J Rheumatol* 2001;28:1405–6.
13. Gupta A, Guron N, Harris M, Bell R. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a hemodialysis patient. *Hemodial Int* 2012;16:101–3.
14. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002;35:e111–2.
15. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, et al. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994;80:942–7.
16. Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YY, et al. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:146–9.
17. Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008;21:590–5.
18. Klopstock T. Corticosteroid myopathies. In: Greenamyre JT (editor-in-chief). *MedLink Neurology*. San Diego: MedLink Corporation. Available at [www.medlink.com](http://www.medlink.com). Last updated: February 2014.
19. Klopstock T, Schoser B. Metabolische, endokrine und medikamenteninduzierte Myopathien. In: Gerloff C, Brandt T, Diener HC (Hrsg.). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2012: 1382–4.
20. König J, Seithel A, Gradhand U, Fromm MF. Pharmacogenomics of human OATP transporters. Naunyn Schmiedebergs *Arch Pharmacol* 2006;372:432–43.
21. Latronico N, Tomelleri G, Filosto M. Critical illness myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:616–22.
22. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417–22.
23. Lowes DA, Wallace C, Murphy MP, Webster NR, et al. The mitochondria targeted antioxidant MitoQ protects against fluoroquinolone-induced oxidative stress and mitochondrial membrane damage in human Achilles tendon cells. *Free Radic Res* 2009;43:323–8.
24. Magro CM, Schaefer JT, Waldman J, Knight D, et al. Terbinafine-induced dermatomyositis: a case report and literature review of drug-induced dermatomyositis. *J Cutan Pathol* 2008;35:74–81.
25. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231–7.
26. Mayer RF, Garcia-Mullin R, Eckholdt JW. Acute “alcoholic” myopathy. *Neurology* 1968;18:275.
27. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: a review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014;24:4–15.
28. Nguyen VA, Le T, Tong M, Silbermann E, et al. Impaired insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy. *Nutrients* 2012;4:1058–75.
29. Nischal KC, Basavaraj HB, Swaroop MR, Agrawal DP, et al. Nicolau Syndrome: An iatrogenic cutaneous necrosis. *J Cutan Aesthet Surg* 2009;2:92–5.
30. Perkoff GT. Alcoholic myopathy. *Annu Rev Med* 1971;22:125–32.
31. Petitjeans F, Nadaud J, Perez JP, Debien B, et al. A case of rhabdomyolysis with fatal outcome after a treatment with levofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:779–80.
32. Preedy VR, Ohlendieck K, Adachi J, Koll M, et al. The importance of alcohol-induced muscle disease. *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:55–63.

33. Sacanella E, Fernandez-Sola J, Cofan M, Nicolas JM, et al. Chronic alcoholic myopathy: Diagnostic clues and relationship with other ethanol-related diseases. *QJM* 1995;88:811–7.
34. Sanjith S, Raodeo A, Clerk A, Pandit R, et al. Moxifloxacin-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2012;38:725.
35. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genome wide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
36. Senel E, Ada S, Gulec AT, Caglar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i. m. diclofenac. *J Dermatol* 2008;35:18–20.
37. Sharief MK, Robinson SF, Swash M. Hypokalaemic myopathy in alcoholism. *Neuromuscul Disord* 1997;7:533–5.
38. Slim H, Thompson PD. Ezetimibe-related myopathy: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2008;2:328–34.
39. Sparing R, Sellhaus B, Noth J, Block F. Rhabdomyolysis following cerivastatin monotherapy – implications for therapy with HMG-CoA reductase inhibitors. *Nervenarzt* 2003;74:167–71.
40. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000;27:2927–31.
41. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *J Am Med Assoc* 2003;289:1681–90.
42. Urbano-Marquez A, Fernandez-Sola J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve* 2004;30:689–707.
43. Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy* 2004;24:1784–92.
44. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:904–16.
45. Wu J, Song Y, Li H, Chen J. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1169–74.
46. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007;100:1400–3.

## — Bücherforum —

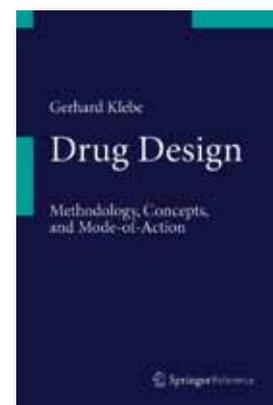
### Drug Design

#### Methodology, Concepts and Mode-of-Action

Von Gerhard Klebe. Springer Verlag, Berlin 2013. XV, 901 Seiten (englisch), 496 Abbildungen, 333 Farbabbildungen. Gebunden 426,93 Euro.

In Zeiten eines zunehmend molekular geprägten Selbstverständnisses der modernen Medizin kommt der gezielten Wirkstoffentwicklung eine immer größere Bedeutung für translationale Ansätze zu. Aufgrund der grundlegenden Fortschritte in der Entschlüsselung und im Verständnis des menschlichen Genoms sowie durch die verbesserten Einblicke in Proteinfunktionen auf zellulärer und atomarer Ebene entwickelt sich das Gebiet des struktur- und computerbasierten Wirkstoffdesigns kontinuierlich weiter und hat sich zu einem wichtigen Teil der Lebenswissenschaften, der durch hohe Interdisziplinarität charakterisiert ist, entwickelt. Bei dem neuen Lehrbuch „Drug Design – Methodology, Concepts and Mode-of-Action“ des in Marburg lehrenden Gerhard Klebe handelt es sich um die aktuelle englische Übersetzung der zweiten Auflage des in Deutschland zum Klassiker avancierten Buchs „Wirkstoffdesign – Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen“. Die 2009

vollständig überarbeitete Version ist nochmals geringfügig erweitert und von der zweisprachigen Dr. Leila Telan hochwertig übersetzt worden. Das umfangreiche Werk wendet sich gleichermaßen an Studierende der Pharmazie, der (Bio-)Chemie sowie anderer Zweige der Biowissenschaften als auch an Wissenschaftler in der pharmazeutischen Industrie oder der universitären Forschung. Gelungen ist insbesondere die Kombination von fundierten theoretischen Grundlagen und praktischer Anwendung. Im Speziellen widmet sich das Buch so wichtigen Aspekten wie der Geschichte der Arzneimittelforschung, Wirkungsmechanismen von Arzneistoffen, Methoden der Leitstruktursuche und -optimierung sowie Strukturbestimmungsmethoden, Modellierung und Moleküldynamik. Es liefert vielfältige Einblicke in die zunehmend komplexer werdende Methodik des struktur- und computergestützten Moleküldesigns. Neben wichtigen Prinzipien der Arzneimittelentwicklung umfasst das Buch aktuelle Themenkomplexe wie Proteinkinasen, Phosphatasen oder Reductasen, die exemplarisch aufzeigen, auf welche Weise die Synthese potenter Wirkstoffe aktuell und in Zukunft realisiert werden kann. Die Aufmachung des Buchs ist hochwertig mit zahlreichen durchweg farbig



gehaltenen Abbildungen. Trotz des nicht unerheblichen Umfangs handelt es sich um ein Einzelautoren-Buch. Das Werk ist von hoher didaktischer Qualität mit auch für den Nicht-Fachmann gut verständlichem Duktus und Stil. Insgesamt gelingt es Gerhard Klebe mit dem vorgelegten Werk, die Komplexität der dargestellten Materie anschaulich verständlich zu machen, sodass „Drug Design – Methodology, Concepts and Mode-of-Action“ nun sicherlich auch eine breite internationale Leserschaft in den Bereichen Pharma & Life Sciences finden wird.

Dr. med. Vincent Zimmer,  
Prof. Dr. med. Frank Lammert,  
Homburg

# Toxische Myopathien

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage ist falsch? Akute Alkoholmyopathie

- A kann durch Alkoholentzug ausgelöst werden
- B kann durch Alkoholexzess ausgelöst werden
- C betrifft typischerweise die Gesichtsmuskulatur
- D ist durch Schwellung und Überwärmung von Muskelgruppen gekennzeichnet

### 2. Welche Aussage ist falsch? Laborchemisch zeigt sich bei der akuten Alkoholmyopathie

- A eine Erhöhung der Creatinkinase
- B eine Erhöhung des Myoglobins
- C eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase
- D eine Hypokaliämie

### 3. Was ist keine Option in der Behandlung der akuten Alkoholmyopathie und ihrer Komplikationen?

- A Hochdosierte Glucocorticoide
- B Diazepam p. o. über mehrere Tage
- C Chirurgische Entlastung
- D Ausreichende Hydratation

### 4. CSE-Hemmer. Welche Aussage ist richtig?

- A CSE-Hemmer zeigen selten Myalgien (<1/1000 Patienten)
- B CSE-Hemmer werden in den meisten Fällen primär über CYP1A2 verstoffwechselt
- C CSE-Hemmer erhöhen die Coenzym-Q10-Spiegel
- D CSE-Hemmer-induzierte Myopathien können mittels Elektromyographie nachgewiesen werden

### 5. Lipidsenker. Welche Aussage ist richtig?

- A Fibrate zeigen eine vergleichbare Inzidenz von Myopathien wie CSE-Hemmer
- B Die Kombination von Nicotinsäure mit CSE-Hemmern erhöht die Wahrscheinlichkeit von Myopathien
- C Ezetimib verursachte bisher nur in Kombinationstherapien mit CSE-Hemmern Myopathien
- D Ezetimib zeigt ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als CSE-Hemmer

### 6. Antivirale Arzneimittel. Welche Aussage ist richtig?

- A Unter HAART treten Myopathien deutlich häufiger auf als unter Monotherapien
- B Nukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NRTI) können mitochondriale Myopathien verursachen
- C Proteaseinhibitoren verursachen deutlich häufiger Myopathien als NRTI
- D Nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (NNRTI) verursachen deutlich häufiger Myopathien als NRTI

### 7. Fluorchinolone. Welche Aussage ist richtig?

- A Nur Fluorchinolone der Gruppe 1 verursachen Myopathien
- B Nur Fluorchinolone der Gruppen 2 und 3 verursachen Myopathien
- C Myopathien sind für alle Gruppen der Fluorchinolone beschrieben
- D Fluorchinolone können generell nur Tendinopathien und keine Myopathien verursachen

### 8. Glucocorticoide. Welche Aussage ist richtig?

- A Eine Erhöhung der Creatinkinase unter Glucocorticoiden ist typisch
- B Myopathien durch langfristige Glucocorticoid-Therapie sind deutlich seltener als Myopathien durch eine kurzzeitige, hochdosierte Glucocorticoid-Therapie
- C Muskelschwächen unter Glucocorticoiden manifestieren sich typischerweise an den oberen Extremitäten
- D Myopathien unter Glucocorticoiden werden hauptsächlich auf deren katabole Wirkung zurückgeführt

### 9. Als Auslöser einer Dermatomyositis wurde/n nicht identifiziert

- A CSE-Hemmer
- B Interferon alfa
- C Methotrexat
- D Terbinafin

### 10. Lokale Myopathien. Welche Aussage ist falsch?

- A Das Nicolau-Syndrom wird durch Embolisation von Gefäßen verursacht
- B Procain gehört hinsichtlich lokalen Reaktionen zu den problematischeren Lokalanästhetika
- C Injektionsbedingte Schäden korrelieren mit Volumen und Anzahl der Injektionen
- D Diazepam kann lokale Muskelnekrosen verursachen

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](http://www.arzneimitteltherapie.de) > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

### Lösungen aus Heft 1–2/2014

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Toxische Myopathien

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 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

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

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. April 2014 bis  
15. Mai 2014)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Mai 2014** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Klinische Studie

## Osteogenesis imperfecta

### Orale Risedronsäure verhindert bei Kindern auch Frakturen

In einer im Lancet veröffentlichten, multizentrischen Studie konnte bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta durch oral verabreichtes Risedronsäure nicht nur die Knochenmineraldichte erhöht, sondern auch die Zahl neuer Brüche nichtvertebraler Knochen verringert werden.

Osteogenesis imperfecta, auch Glasknochenkrankheit genannt, ist die häufigste erbliche Knochenkrankheit mit *osteoporotischem Erscheinungsbild*. Die betroffenen Kinder erleiden immer wieder Knochenbrüche, haben Knochendeformierungen und Knochenschmerzen. Der Krankheit liegen verschiedene Punktmutationen des *Kollagen-Typ-1-Gens* zugrunde, das für das im Skelett vorherrschende Kollagen kodiert. Wenn dann eine Aminosäure durch eine andere, nicht in die Tripelhelix passende, ersetzt wird, kommt es zu einer gestörten Kollagenstruktur. Die Folge ist eine minderwertige Qualität des Knochens, der durch Kollagenasen rasch abgebaut wird.

#### Therapieansätze

Osteogenesis imperfecta wird seit etwa 15 Jahren symptomatisch mit *intravenös verabreichten Bisphosphonaten* behandelt. Die Wirkstoffe, die nachgewiesenermaßen die Osteoklastenaktivität und die Calciumfreisetzung aus dem Knochen hemmen, erhöhen die Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) und senken das Vorkommen osteoporotischer Brüche. Allerdings sind die regelmäßigen Infusionen mit häufigen Klinikaufenthalten für die Kinder und ihre Eltern beschwerlich. Zwar ist die Bioverfügbarkeit *oralen Bisphosphonate* gering, aber die größere Bequemlichkeit und möglicherweise geringeren Kosten haben zur Durchführung von Studien mit oralen Bisphosphonaten animiert. Leider konnte bis jetzt, beispielsweise mit oralem Alendronsäure, trotz verbesserter BMD

die Frakturrate nicht gesenkt werden. Aber in einer von zwei kleinen Studien mit Risedronsäure (Actonel®), einem stickstoffhaltigen Bisphosphonat der dritten Generation, sank die Rate der Langknochenbrüche bei Kindern mit mäßiger bis schwerer Krankheit.

#### Studiendesign

Jetzt liegen die Ergebnisse einer von der Pharmaindustrie unterstützten, kontrollierten klinischen Studie vor, die an weltweit 20 Zentren durchgeführt worden ist. 147 Kinder im Alter zwischen vier bis 15 Jahren mit vorwiegend leichter Osteogenesis imperfecta wurden randomisiert und verblindet für ein Jahr dem Erhalt von täglich

- (je nach Körpergewicht) 2,5 oder 5 mg Risedronsäure (n=97) oder
- Plazebo (n=50) zugewiesen.

Danach bekamen alle Kinder zwei weitere Jahre lang offen Risedronsäure. Alle Patienten erhielten zudem tägliche Calcium- und Vitamin-D-Supplemente. Primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der BMD im Lendenwirbelbereich nach einjähriger Behandlung. Die Wirksamkeitsanalyse basierte auf der Intention-to-treat-Population. Alle drei Monate wurde in Serum- und Urinproben der Knochenstoffwechsel überprüft, alle sechs Monate wurden radiographisch und morphometrisch BMD und Wirbelfrakturen bestimmt. Symptomatisch erfasste nichtvertebrale Frakturen und radiographisch bestätigte Wirbelbrüche wurden als unerwünschte Wirkungen und sekundäre Endpunkte betrachtet.

#### Studienergebnisse

Nach einem Jahr lag der durchschnittliche Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule bei 16,3% in der Risedronsäure- und bei 7,6% in der Plazebo-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). 31% der Kinder der Risedronsäure-Gruppe erlitten klinische Frakturen, in der Plazebo-Gruppe waren es 49% ( $p = 0,0446$ ). Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur in der Plazebo-kontrollierten Phase zeigte, dass Risedronsäure das Frakturrisiko um 47% gesenkt hatte (Hazard-Ratio [HR] 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,31–0,92). Die Vorteile bestanden auch in der offenen Phase des zweiten und dritten Jahres weiter. Die Nebenwirkungsprofile waren in den beiden Gruppen ähnlich. Ungeklärt bleibt allerdings das enttäuschende Studienergebnis, demzufolge Risedronsäure neue Wirbelbrüche keineswegs verhindern konnte, denn die Zahl gesinterter Wirbelkörper war in der Risedronsäure-Gruppe sogar noch höher als in der Plazebo-Gruppe. Da die Studie überwiegend leichtere Krankheitsfälle eingeschlossen hatte, müssten Folgestudien die Wirkung oraler Bisphosphonate bei Kindern mit schwererer Osteogenesis imperfecta untersuchen.

#### Quellen

- Bishop N, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1424–32.
- Ward LM, Rauch F. Oral bisphosphonates for paediatric osteogenesis imperfecta? *Lancet* 2013;382:1388–9.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

# Aus Forschung und Entwicklung

## Schlaganfallprävention

### Edoxaban versus Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

Beide Dosierungen von Edoxaban (30, 60 mg) sind im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen. Edoxaban führt zu einer signifikanten Reduktion von Blutungskomplikationen und der kardiovaskulären Sterblichkeit.



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

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein sehr hohes Schlaganfallrisiko. Dies kann durch eine orale Antikoagulation dramatisch reduziert werden. In der Zwischenzeit sind drei neue orale Antikoagulanzen, nämlich Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen. Edoxaban (in Japan bereits als Lixiana® zugelassen) ist ein weiterer Faktor-Xa-Hemmer, der jetzt in der großen ENGAGE-Studie mit Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen wurde.

#### Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie mit 21 105 Patienten mit einem mittelhohen bis hohen Risiko eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. Die Patienten wurden gleichmäßig in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt 60 mg Edoxaban 1-mal täglich, die zweite Gruppe 30 mg Edoxaban 1-mal täglich und die dritte Gruppe wurde mit Warfarin antikoaguliert mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0. Der primäre Endpunkt war Schlaganfall oder systemische Embolien. Statistisch gesehen wurde Edoxaban zunächst bezüglich Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin getestet. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt, 38% waren Frauen. Die häufigsten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Alter über 75 Jahre. 77% der

Patienten hatten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von  $\leq 3$  (Skala von 0–6 mit steigendem Schlaganfallrisiko). Die Edoxaban-Dosis wurde bei dem Viertel der Patienten reduziert, bei denen entweder eine Creatinin-Clearance von  $\leq 50$  ml/min, ein Körpergewicht  $\leq 60$  kg oder die Einnahme von Verapamil oder Chinidin vorlag. Bei diesen Patienten wurden die 60-mg-Dosis von Edoxaban auf 30 mg reduziert und die 30-mg-Dosis auf 15 mg.

#### Studienergebnisse

Während der durchschnittlich 2,8-jährigen Behandlungszeit betrug die jährliche Rate des primären Endpunkts 1,5% mit Warfarin und 1,18% mit der hohen Dosis von Edoxaban. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 21%, die in der *modifizierten* Intention-to-treat-Analyse statistisch signifikant war. Die Zahl der Ereignisse betrug 232 in der Warfarin-Gruppe und 182 in der Gruppe, die 60 mg Edoxaban täglich erhielt.

Für die niedrigere Dosis von Edoxaban ergab sich eine 7%ige Risikoerhöhung gegenüber Warfarin ( $p=0,005$  für Nichtunterlegenheit). Die Zahl der Ereignisse betrug in dieser Gruppe 253. In der Intention-to-treat-Analyse ergab sich allerdings nur ein statistischer Trend zugunsten der hohen Dosis von Edoxaban.

Die Rate schwerwiegender Blutungen pro Jahr betrug 3,43% für Warfarin vs. 2,75% mit der hohen Dosis von Edoxaban und 1,61% mit der niedrigen Dosis. Dies entspricht einer Risikoreduktion

von 20% bzw. 53%. Die Sterblichkeit war unter Edoxaban signifikant reduziert. Die jährlichen Todesraten durch kardiovaskuläre Ursachen betragen 3,17% vs. 2,74% und 2,71%. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 14% bzw. 15%. Die Zahl ischämischer Insulte wurde nicht reduziert. Unter der niedrigen Dosis von Edoxaban kam es sogar zu signifikant mehr ischämischen Insulten als unter einer Therapie mit Warfarin. Die Zahl von intrakraniellen Blutungen war unter Edoxaban signifikant reduziert.



#### Kommentar

Betrachtet man alle bisherigen Studienergebnisse zusammen, zeigt sich, dass Edoxaban und Rivaroxaban, die einmal täglich gegeben werden, einer Behandlung mit Warfarin nicht unterlegen sind, während Apixaban und Dabigatran, die zweimal täglich gegeben werden, bezüglich der Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien Warfarin überlegen sind. Zwei der neuen Antikoagulanzen reduzieren signifikant die Mortalität, nämlich Apixaban und Edoxaban. Für den klinischen Alltag wird Edoxaban eine wichtige Rolle spielen bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, da diese Substanz für die Reduktion von schwerwiegenden Blutungen ein gutes Profil hat. Wo der Stellenwert der niedrigen Dosis von Edoxaban liegen wird, ist im Moment nicht abzusehen, da die niedrige Dosis von Edoxaban ischämische Insulte nicht ausreichend verhindert.

#### Quelle

Giugliano RP, et al.: ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Akutes Koronarsyndrom

### Varespladib eher schädlich als nützlich

Der Hemmstoff der sekretorischen Phospholipase A<sub>2</sub> vermag das Risiko für rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse nicht zu senken und erhöht das Herzinfarktrisiko signifikant. Das zeigen die Ergebnisse der nach 21 Monaten abgebrochenen VISTA-16-Studie.

Trotz inzwischen guter medikamentöser Versorgung haben Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ACS) ein deutlich erhöhtes Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse. Immer mehr Indizien sprechen für eine Beteiligung von *Entzündungsreaktionen* an der Progression der koronaren Herzkrankheit. Da die enzymatische Tätigkeit der *sekretorischen Phospholipase A<sub>2</sub>* (sPLA<sub>2</sub>) letztlich zur Bildung von Entzündungsmediatoren führt, richtete sich das Interesse der Wissenschaftler auf die sPLA<sub>2</sub>-Hemmung als mögliche kardioprotektive Strategie. Der sPLA<sub>2</sub>-Inhibitor Varespladib hat in ersten Studien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit LDL-Cho-

lesterol und CRP (C-reaktives Protein) gesenkt. Deshalb wurden große Erwartungen an die VISTA-16 (Vascular inflammation suppression to treat acute coronary syndrome for 16 weeks)-Studie gestellt.

#### Studiendesign

Die an weltweit 362 Zentren durchgeführte, doppelblinde Studie randomisierte 5145 Patienten, die mit ACS hospitalisiert wurden, zu täglich 500 mg Varespladib oder Plazebo. Der primäre Endpunkt war aus Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, nichttödlichem Herzinfarkt, nichttödlichem Hirnschlag und instabiler Angina zusammengesetzt.

#### Studienergebnisse

Nachdem etwa 21 Monate später die primären Endpunkte 212 Mal erreicht waren, wurde die Studie wegen Erfolglosigkeit und möglichem Schaden abgebrochen. Varespladib war mit einem signifikant höheren Herzinfarkt-Risiko (3,4% vs. 2,2% mit Plazebo) verbunden und der primäre Endpunkt wurde bei 6,1% der Varespladib-Patienten vs. 5,1% der Plazebo-Patienten erreicht. Unklar blieb, ob Varespladib die schädliche Wirkung durch die unspezifische sPLA<sub>2</sub>-Hemmung oder auf anderem Weg verursachte.

#### Quelle

Nicholls SJ, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome. The VISTA-16 randomized clinical trial. JAMA 2014;311:252-62.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

## Herpes genitalis

### Pritelivir als neue Behandlungsoption?

In einer randomisierten Studie konnte Pritelivir, der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe von Helicase-Primase-Inhibitoren, bei symptomfreien Patienten mit Herpes genitalis die Freisetzung von Viren deutlich unterdrücken. Auch die Anzahl der Tage mit Herpes-Symptomen wurde reduziert. Ungeklärte Befunde aus einer tierexperimentellen Studie ließen allerdings Zweifel über die Sicherheit dieses Wirkstoffs aufkommen.

Seit drei Jahrzehnten sind *Nukleosidanaloga* die Mittel der Wahl bei der Behandlung genitaler Virusinfektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV). Zu den heute verfügbaren Wirkstoffen zählen Aciclovir, Valaciclovir und Famciclovir. Diese Substanzen werden zunächst durch die virale Thymidinkinase phosphoryliert; nach dieser Aktivierung inhibieren sie die HSV-DNA-Polymerase. Nukleosidanaloga können zwar die Symptome einer genitalen Virusinfektion lindern, nicht aber die Virusausscheidung über die Schleimhäute (und damit auch die Übertragung auf Sexualpartner) stoppen. Weiterhin können bei

einer längeren Therapie, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, Resistenzen auftreten, weshalb nach alternativen Therapiemöglichkeiten gesucht werden muss. Eine Option hierfür bietet das Thiazolderivat *Pritelivir*. Es ist der erste Vertreter aus einer neuen Substanzklasse antiviraler Wirkstoffe, welche die HSV-Replikation inhibieren, indem sie den viralen Helicase-Primase-Enzymkomplex als Zielscheibe haben. Pritelivir bindet an diesen Komplex, der sich aus den Genprodukten von UL5, UL8 und UL52 zusammensetzt. Im Unterschied zu den Nukleosidanaloga muss

Pritelivir nicht durch Phosphorylierung aktiviert werden und ist auch in nicht infizierten Zellen aktiv. Sowohl in vitro als auch in vivo zeigte Pritelivir eine Aktivität gegen HSV-1 und HSV-2, einschließlich solcher Stämme, die gegen Nukleosidanaloga resistent waren.

#### Studienziel und -design

Ziel einer randomisierten, parallelen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie war es, Wirksamkeit und Sicherheit von Pritelivir zu untersuchen. Durchgeführt wurde die Studie zwischen April und Dezember 2010 an sieben Zentren in den USA an 156 symptomfreien Probanden über 18 Jahre, die HSV-2-positiv waren und seit mindestens einem Jahr unter rezidivierendem Herpes genitalis litten. Sie wurden randomisiert im Verhältnis 1:1:1:1:1 auf folgende fünf Studienarme verteilt:

- Initialdosis von 20 mg, gefolgt von einer täglichen Dosis von 5 mg Pritelivir
- Initialdosis von 100 mg, gefolgt von einer täglichen Dosis von 25 mg Pritelivir

Tab. 1. Wirksamkeit von Pritelivir im Vergleich zu Placebo [Wald A et al.]

	Placebo	Pritelivir 5-mg/Tag	Pritelivir 25mg/Tag	Pritelivir 75mg/Tag	Pritelivir 400mg/Woche
Anteil der Tage mit nachweisbarer Virusausscheidung	16,6%	18,2%	9,3%	2,1%	5,3%
Relatives Riskiko für Virusausscheidung im Vergleich zu Placebo (95%-KI)	-	1,11* (0,65-1,87)	0,57* (0,31-1,03)	0,13*** (0,04-0,38)	0,32*** (0,17-0,59)
Anteil der Tage mit genitalen Läsionen	9,0%	12,5%	3,5%	1,2%	1,2%
Relatives Riskiko für genitale Läsionen im Vergleich zu Placebo (95%-KI)	-	1,39* (0,59-3,30)	0,41* (0,16-1,09)	0,13** (0,02-0,70)	0,13** (0,03-0,52)

\*  $p > 0,05$ ; \*\*  $0,001 \geq p \leq 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; KI: Konfidenzintervall

- Initialdosis von 300 mg, gefolgt von einer täglichen Dosis von 75 mg Pritelivir
- Eine wöchentliche Dosis von 400 mg Pritelivir
- Placebo

Die Studienmedikationen wurden über jeweils 28 Tage verabreicht.

Primärer Studienendpunkt war die genitale Virusausscheidung. Dafür machten die Probanden täglich Genitalabstriche, die mithilfe der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ausgewertet wurden. Außerdem erhielten die Studienteilnehmer Tagebücher, in die sie genitale Anzeichen und Symptome eintrugen.

### Studienergebnis

Insgesamt wurden 4180 Genitalabstriche untersucht, 435 (10,4%) waren HSV-positiv. Genitales HSV wurde mindestens einmal bei 87 der 155 auswertbaren Studienteilnehmer gefunden (56%).

Während der 28-tägigen Behandlungsdauer ließ sich in der Placebo-Gruppe

an 16,6% der Tage eine *Virusausscheidung* nachweisen, gegenüber an 18,2% der Tage im 5-mg-Arm, 9,3% der Tage im 25-mg-Arm, 2,1% der Tage im 75-mg-Arm und 5,3% der Tage bei Probanden, die wöchentlich 400 mg Pritelivir erhielten (Tab 1).

Auch der Anteil der Tage mit *genitalen Läsionen* konnte mit Pritelivir deutlich gesenkt werden: von 9,0% in der Placebo-Gruppe auf 1,2% sowohl im Studienarm mit 75 mg Pritelivir täglich als auch in der Gruppe, die wöchentlich mit 400 mg Pritelivir behandelt wurde (Tab. 1).

Die *Verträglichkeit* von Pritelivir war gut. Nur drei Patienten brachen die Studie ab. Als häufigstes behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis wurde Übelkeit und Brechreiz genannt.

### Fazit

Die vorliegende Studie belegt eine hoch signifikante Wirksamkeit des neuen Helicase-Primase-Inhibitors Pritelivir gegenüber Placebo bei symptomlosen Patienten mit einer

rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektion. Sowohl die mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion ermittelte Virusausscheidung als auch die Anzahl der Tage mit genitalen Läsionen konnte mit Pritelivir deutlich gesenkt werden. Hinweise auf eine Resistenz wurden nicht gefunden, was im Hinblick auf die nur 28-tägige Therapiedauer allerdings noch nicht sehr aussagekräftig ist.

### Diskussion

Pritelivir wurde in der vorliegenden Studie gut vertragen. Dagegen stehen Ergebnisse aus einer toxikologischen Studie mit Affen, in der noch nicht erklärbare dermale und hämatologische Befunde aufgetreten waren. Allerdings lagen die getesteten Dosen in dieser tierexperimentellen Studie um 70- bis 900-mal höher als die 75-mg-Dosis beim Menschen. Dennoch hat die US-Arzneibehörde FDA im Mai 2013 die klinische Entwicklung von Pritelivir vorerst gestoppt. Es bleibt also abzuwarten, ob die neue Wirkstoffgruppe der Helicase-Primase-Inhibitoren – möglicherweise auch in Kombination mit herkömmlichen Substanzen – neue Therapieoptionen für schwere HSV-Infektionen bietet.

### Quellen

Wald A, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014;370:201-10.

Whitley RJ, Prichard M. A novel potential therapy for HSV. *N Engl J Med* 2014;370:273-4.

Dr. Barbara Ecker-Schlupf,  
Holzgerlingen

## Hepatitis C

### Erfolg versprechende orale Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir

Die Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir, einmal täglich oral verabreicht, erzielte bei Hepatitis-C-Infektionen des Genotyps 1, 2 und 3 innerhalb von 24 Wochen hohe Ansprechraten, auch bei solchen Patienten, bei denen die herkömmliche Standardmedikation unwirksam war.

Von einer chronischen Infektion mit dem *Hepatitis-C-Virus (HCV)* sind weltweit etwa 170 Millionen Menschen

betroffen. Sie ist auch die Hauptursache für Zirrhose und hepatozelluläre Karzinome. Die Genotypen 1, 2 und 3

sind auf der ganzen Welt zu finden, wobei der Subtyp 1a vor allem in den Vereinigten Staaten und der Subtyp 1b bevorzugt in Europa, Japan und China vorkommt.

Als Standardmedikation zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion galt lange Zeit eine Kombination aus *Peginterferon alfa* (z.B. Pegasys®) und *Ribavirin* (z.B. Rebetol®). Damit kann in etwa 40% der Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion und 75% der Patienten mit einer Genotyp-2- oder 3-Infektion eine anhaltende virologische

Antwort erzielt werden. Durch den Zusatz der Protease-Inhibitoren Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) konnte die Ansprechrate bei Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion erhöht werden, allerdings verknüpft mit unerwünschten Wirkungen, einem komplizierten Dosierungsschema und Resistenzentwicklungen.

Deshalb wird intensiv nach neuen Wirkstoffen gesucht, die in unterschiedliche Abläufe der Virusreplikation eingreifen. Im Fokus stehen derzeit unter anderem zwei Substanzen:

*Daclatasvir* ist der erste Vertreter aus der Reihe der HCV-NS5A-Replikationskomplex-Inhibitoren. Das Protein NS5A spielt eine Schlüsselrolle in der HCV-RNA-Replikation.

Bei *Sofosbuvir* (Sovaldi®) handelt es sich um den ersten HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitor. NS5B repliziert das Genom des HCV.

Beide Substanzen sind oral verfügbar und müssen nur einmal täglich eingenommen werden.

### Studienziel und -design

In einer unverblindeten Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir an insgesamt 211 Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2 und 3 untersucht. Die Studie wurde zwischen Juni 2011 und November 2012 an 18 Zentren in den USA durchgeführt.

44 zuvor unbehandelte Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 und 44 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 und 3 wurden im Verhältnis 1:1:1 auf folgende Studienarme aufgeteilt:

- Gruppen A und B: Sofosbuvir eine Woche, danach Daclatasvir und Sofosbuvir über 23 Wochen
  - Gruppen C und D: Daclatasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen
  - Gruppen E und F: Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 23 Wochen
- Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion wurden den Gruppen A, C oder

E zugeteilt, Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 den Gruppen B, D oder F. In Abstimmung mit einer Protokolländerung wurden zusätzlich 123 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 in die Studie aufgenommen. Sie wurden im Verhältnis 1:1 folgendermaßen zugeordnet:

- Gruppen G und H: Daclatasvir plus Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen (82 unbehandelte Patienten)
- Gruppen I und J: Daclatasvir plus Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin über 24 Wochen (41 Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit HCV-Protease-Inhibitoren keine Antwort gezeigt hatten)

Daclatasvir und Sofosbuvir wurden in einer oralen Dosis von 60 mg beziehungsweise 400 mg einmal täglich verabreicht. Ribavirin wurde zweimal täglich oral in einer Dosierung von 1000 bis 1200 mg, abhängig vom Körpergewicht, eingesetzt.

*Primärer Studienendpunkt* war eine anhaltende virologische Antwort (ein HCV-RNS-Spiegel von <25 I.U. pro Milliliter) in Woche 12 nach Beendigung der Therapie.

### Studienergebnis

Eine anhaltende virologische Antwort 12 Wochen nach Therapieende erzielten unter den Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 98% von 126 zuvor unbehandelten Patienten sowie 98% von 41 Probanden, die mit herkömmlichen HCV-Protease-Inhibitoren keinen anhaltenden Erfolg hatten. Von den 26 Patienten mit einer Genotyp-2-Infektion erreichten 92% den primären Endpunkt, unter den 18 Patienten mit einer Genotyp-3-Infektion waren es 89%.

Die hohe Wirksamkeit von Daclatasvir und Sofosbuvir erstreckte sich über die verschiedensten Virus-Subtypen: Hohe Raten einer anhaltenden virologischen Antwort in Woche 12 wurden bei Studienteilnehmern mit den HCV-Subtypen 1a und 1b beobachtet (98% bezie-

hungsweise 100%) sowie bei solchen mit CC- und non-CC-IL28B-Genotypen (93% und 98%).

Auch die Erfolgsraten mit und ohne Zusatz von Ribavirin fielen mit 94% und 98% vergleichbar aus.

Die Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir wurde *gut vertragen*. Nur zwei Probanden brachen die Behandlung ab, einer wegen Fibromyalgie, der andere wegen eines Schlaganfalls. Zu den häufigsten *unerwünschten Wirkungen* zählten Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Übelkeit mit Erbrechen.

### Fazit

Die Kombination aus dem HCV-NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor Daclatasvir und dem HCV-NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir konnte in einer Therapie-dauer von 24 Wochen fast alle Hepatitis-C-Infektionen unabhängig vom HCV-Geno- oder -Subtyp beseitigen. Dies galt auch für Patienten, die zuvor erfolglos mit den herkömmlichen HCV-Protease-Inhibitoren behandelt worden waren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wecken große Hoffnungen auf eine anhaltende Heilung von Hepatitis-C-Infektionen. Erzielt werden könnte dies mit einer leicht handhabbaren, gut verträglichen oralen Medikation ohne Peginterferon alfa und Ribavirin. Künftige Untersuchungen werden zeigen müssen, wie praxistauglich und finanzierbar diese neue Behandlungsoption für HCV-Infizierte wirklich ist.

### Quelle

Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-21.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,  
Holzgerlingen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

# Therapiehinweise

## MPACT-Studie

### nab-Paclitaxel plus Gemcitabin bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Die Kombination von Paclitaxel, das an Nanopartikel von Albumin gebunden ist (nab-Paclitaxel), mit Gemcitabin ist für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine neue Therapieoption; im Januar 2014 erfolgte die Zulassung in Europa. Im Vergleich zu Gemcitabin allein verlängerte die Kombinationstherapie das Überleben der Patienten in der MPACT-Studie um fast zwei Monate.

Wichtigste Säule in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ist die palliative Chemotherapie. Eingesetzt werden das Nukleosid Gemcitabin (plus Erlotinib) oder eine Therapie nach dem FOLFIRINOX-Schema, bestehend aus Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin.

Eine potenzielle neue Option mit guter Effektivität und akzeptabler Toxizität ist die Kombination von nab-Paclitaxel (Abraxane®) mit Gemcitabin (Gemzar®). Bei nab-Paclitaxel sind Albumin-Nanopartikel mit Paclitaxel verbunden, was die Verweildauer des Zytostatikums am Wirkort verlängern soll. Bereits in einer Phase-II-Studie wurde mit der Kombination nab-Paclitaxel/Gemcitabin ein medianes Überleben von 12,2 Monaten erreicht. Nun liegen die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie vor.

#### nab-Paclitaxel plus Gemcitabin vs. Gemcitabin allein

In der MPACT-Studie (Metastatic pancreatic adenocarcinoma clinical trial) hatten 861 therapienaive Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom randomisiert unverblindet Gemcitabin allein oder in Kombination mit nab-Paclitaxel erhalten:

- nab-Paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup>) gefolgt von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen
  - Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) wöchentlich für 7 von 8 Wochen. In den weiteren Zyklen nach demselben Schema wie die Kombinationstherapie
- Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt (27–88), wobei ein Karnofsky Performance Status (Skala 0–100%; Abnahme entspricht zunehmender Einschränkung)

von mindestens 70% und ein Bilirubin-Wert im Normbereich Voraussetzung für die Studienteilnahme waren. Primärer Endpunkt der Studie war das *mediane Gesamtüberleben*.

#### Studienergebnisse

Die Patienten, die zusätzlich nab-Paclitaxel erhalten hatten, lebten signifikant länger, im Mittel 8,5 versus 6,7 Monate (Hazard-Ratio [HR] 0,72; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,62–0,84; p=0,000015). Auch das mediane progressionsfreie Überleben war mit 5,5 versus 3,7 Monaten (HR 0,69; 95%-KI 0,58–0,82; p=0,000024) signifikant länger. Mit der kombinierten Therapie wurde eine Ansprechrate (unabhängige Begutachtung) von 23% im Vergleich zu 7% (p<0,001) erreicht.

#### Alle Subgruppen profitieren

Die Kombinationstherapie war in allen vorab definierten Subgruppen überlegen. Interessant war auch, dass Patienten mit weit fortgeschrittener

Erkrankung, also Patienten, die bereits Lebermetastasen oder mehr als drei Metastasen hatten, sowie Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (Karnofsky-Index von 70 bis 80%) von der zusätzlichen Paclitaxel-Gabe profitierten. Bisher wurde häufig beobachtet, dass Kombinationstherapien nur für „fitted“ Patienten geeignet sind.

#### Toxizität meist reversibel

Die Toxizität war, wie sie bei einer Taxan-haltigen Chemotherapie zu erwarten ist. Mehr Patienten unter der Kombinationstherapie entwickelten eine periphere Neuropathie (17% vs. 1%) und klagten häufiger über Fatigue-Symptome (17% vs. 7%). Weitere unerwünschte Wirkungen Grad ≥3 waren Neutropenie (38% vs. 27%), Diarrhö (6% vs. 1%) und febrile Neutropenie (3% vs. 1%). Dennoch waren Dosisreduktionen in der Gruppe mit der zusätzlichen Paclitaxel-Gabe nicht häufiger als bei Gemcitabin allein.

#### Fazit: Pankreaskarzinome sind nicht Chemotherapie-refraktär

Nach FOLFIRINOX steht zukünftig mit nab-Paclitaxel/Gemcitabin eine weitere Therapieoption beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zur Verfügung.

#### Quelle

Von Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691–703.

Bettina Christine Martini, Legau

## Restless-Legs-Syndrom

### Opioide zur Behandlung der schweren Verlaufsform

Retardiertes Oxycodon in Kombination mit Naloxon war bei Patienten mit Therapie-refraktärem Restless-Legs-Syndrom in einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wirksam.

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

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine häufige Erkrankung, die zu einer

erheblichen Störung des Nachtschlafs führt. Die Patienten verspüren, wenn

sie zur Ruhe kommen, ein unangenehmes Spannungsgefühl in den unteren Extremitäten, mit spontanen Beinbewegungen, wobei die Symptomatik sich durch Aufstehen und Herumgehen bessert. Viele Patienten können erfolgreich mit Levodopa oder Dopamin-Agonisten behandelt werden. Ein Teil der Patienten spricht allerdings auf dopaminerge Substanzen nicht an, leidet unter nicht tolerablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder es kommt zu einem Wirkungsverlust. Daher ist es notwendig, Behandlungsalternativen zu entwickeln. Es gibt viele Fallberichte und Fall-Kontroll-Studien, die zeigen, dass auch retardierte Opioide beim Restless-Legs-Syndrom wirksam sind. Die vorliegende Studie ist allerdings die erste große Studie, die diesen Therapieansatz prospektiv und Placebo-kontrolliert untersucht hat.

### Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie über einen Zeitraum von 12 Wochen in Österreich, Deutschland, Spanien und Schweden. Nach der verblindeten Phase erfolgte eine 40-wöchige offene Behandlungsphase. Die Patienten mussten seit mindestens sechs Monaten unter einem Restless-Legs-Syndrom leiden. Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen und einem Schlafapnoe-Syndrom wurden ausgeschlossen. Die Behandlung erfolgte in der Verum-Gruppe mit 5 mg Oxycodon in Kombination mit 2,5 mg Naloxon (z.B. als Targin®) 2-mal täglich. Die Dosis wurde dann langsam auftitriert bis zu maximal 2-mal 40 mg Oxycodon und 2-mal 20 mg Naloxon pro Tag. In der Langzeitbehandlung wurden die Patienten erneut eintitriert. Der primäre Endpunkt waren Veränderungen in der Schwere des Restless-Legs-Syndroms gemessen mit der International RLS Study Group Severity Rating Scale (0–40).

### Studienergebnisse

In die Studie wurden 306 Patienten aufgenommen, 276 standen für die primäre Analyse nach 12 Wochen zur Verfügung. 197 Patienten nahmen in der offenen Beobachtungsstudie teil. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug

der Wert auf der RLS-Rating-Scale 31,6; nach 12 Wochen war in der Verum-Gruppe dieser Wert um 16,5 Punkte reduziert und in der Placebo-Gruppe um 9,4. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Am Ende der offenen Behandlungsphase betrug der mittlere Summen-Score 9,7.

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) traten während der verblindeten Phase bei 73% der Patienten in der Verum-Gruppe und bei 43% in der Placebo-Gruppe auf. 15% der Patienten in der Verum-Gruppe und 7% in der Placebo-Gruppe brachen die Studie wegen UE ab. Die häufigsten UE in der Verum-Gruppe waren in abnehmender Reihenfolge Müdigkeit, Verstopfung, Übelkeit und Kopfschmerzen. Es kam bei den 306 Patienten zu fünf schwerwiegenden behandlungsassoziierte UE (Ulcus duodeni, schwerwiegende Verstopfung, Subileus, Ileus und akute abdominelle Schmerzen).

### Kommentar

Dies ist die erste große und gut durchgeführte Studie zum Einsatz von retardierten Opioiden bei Patienten mit

Restless-Legs-Syndrom, die auf eine dopaminerge Medikation entweder nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit der Opioid-Therapie gegenüber Placebo. Die Therapie-Effekte hielten über weitere 40 Wochen an, ohne dass es zu einer Gewöhnung oder Wirkungsabschwächung kam. Die Nebenwirkungen der Opioid-Therapie sind diejenigen, die man bei einer Behandlung mit Opioiden erwarten würde. Nach dieser großen Studie ist anzunehmen, dass die Therapie-Option *retardierte Opioide* beim Restless-Legs-Syndrom in die Leitlinien aufgenommen wird.

### Quelle

Trenkwalder C, et al.; RELOXYN Study Group. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141–50.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Schlaganfallprävention

### Neue direkte orale Antikoagulanzen im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die erste Metaanalyse, die alle vier neuen oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern für die Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien im Vergleich zu Warfarin analysiert, wurde nun im *Lancet* veröffentlicht. Die Ergebnisse zeigen eine Überlegenheit der neuen Antikoagulanzen für den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfall und systemischer Embolie, für die Reduktion hämorrhagischer Schlaganfälle und die Reduktion der Mortalität. Nicht signifikant reduziert sind ischämische Insulte und Myokardinfarkte. Die neuen oralen Antikoagulanzen haben ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

### Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Patienten mit Vorhofflimmern haben im Vergleich mit Patienten im Sinusrhythmus ein 5-fach erhöhtes Risiko, einen ischämischen Insult zu erleiden. Dieses Risiko kann bei optimaler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und einem INR

zwischen 2,0 und 3,0 um 60 bis 70% reduziert werden. Allerdings haben Vitamin-K-Antagonisten eine Vielzahl von Nachteilen.

Dies erklärt warum nur etwa die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Indikation zur oralen

Antikoagulation besteht, wirklich antikoaguliert wird.

Die neuen direkten oralen Antikoagulanzen haben gegenüber Warfarin die Vorteile, dass sie in einer fixen Dosis gegeben werden, die keine regelmäßige Überwachung der Gerinnung notwendig macht, keine Interaktion mit Nahrungsmitteln haben, nur wenige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln aufweisen und rasch an- und abfluten. Die neuen oralen Antikoagulanzen Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban und Rivaroxaban (Xarelto®) wurden in vier großen Phase-III-Studien, jeweils mit Warfarin verglichen.

### Studiendesign

Die neueste Metaanalyse schließt auch die Ergebnisse für Edoxaban ein. Es handelt sich um eine Metaanalyse der RE-LY-, ROCKET-AF-, ARISTOTLE- und ENGAGE-AF-TIMI-48-Studien. Die Studien umfassen 71 683 Teilnehmer. Verglichen wurden die neuen Antikoagulanzen mit Warfarin. Der primäre Endpunkt der Studien waren Schlaganfall und systemische Embolien. Weitere Endpunkte im Rahmen der Metaanalyse waren ischämischer Insult, hämorrhagischer Schlaganfall, Gesamtsterblichkeit, Herzinfarkt, schwerwiegende Blutungskomplikationen, intrakranielle Blutungen und gastrointestinale Blutungen. Es wurden jeweils das relative Risiko und 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

### Studienergebnisse

42 411 Studienteilnehmer erhielten ein neues Antikoagulans und 29 272 Teilnehmer erhielten Warfarin. Die neuen Antikoagulanzen reduzierten im Vergleich zu Warfarin das Risiko

ko eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie um 19% ( $p < 0,0001$ ). Für die einzelnen Substanzen betragen die relativen Risikominderungen jeweils 12% für Edoxaban und Rivaroxaban, 20% für Apixaban und 34% für Dabigatran. Bei Dabigatran und Edoxaban wurden jeweils die höheren Dosierungen von 2-mal 150 bzw. 60 mg 1-mal täglich berücksichtigt.

Die gepoolte Analyse zeigt eine 8%ige Risikoreduktion für ischämische Insulte, die ebenso wenig signifikant war wie die 3%ige Risikoreduktion von Myokardinfarkten. Statistisch signifikant reduziert waren das Risiko hämorrhagischer Schlaganfälle mit 51% und die Gesamtsterblichkeit mit 10%. Intrakranielle Blutungen waren um 52% reduziert und das Risiko gastrointestinaler Blutungen war um 25% erhöht, beides war statistisch signifikant.

Bei den schwerwiegenden Blutungskomplikationen schneiden Apixaban und Edoxaban besser ab als Dabigatran und Rivaroxaban.

Die Subgruppenanalysen zeigten keine Unterschiede für den primären Endpunkt bezogen auf Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, vorhergehenden Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Nierenfunktion, CHADS<sub>2</sub>-Score, Zeit im therapeutischen Bereich (time in therapeutic range, TTR) und darauf, ob die Personen bereits Erfahrungen mit Vitamin-K-Antagonisten hatten oder nicht.

hofflimmern. Dabei scheint es nicht relevant zu sein, ob die Arzneistoffe einmal oder zweimal täglich gegeben werden, was die Blutungskomplikationen angeht. Die Wirksamkeit scheint allerdings bei Arzneistoffen, die zweimal am Tag gegeben werden (Dabigatran, Apixaban), höher zu sein als bei Arzneistoffen, die einmal täglich gegeben werden (Edoxaban, Rivaroxaban). Dies kann allerdings auch ein Dosis-Effekt sein. Besonders relevant ist die Reduktion intrakranieller Blutungen und parenchymatöser Hirnblutungen mit allen neuen Substanzen. Der leichte Anstieg gastrointestinaler Blutungen ist denen gegenüber weniger dramatisch, da die Sterblichkeit bei großen gastrointestinalen Blutungen 3 bis 4% beträgt und bei intrakraniellen Blutungen 40%. Interessant ist die Beobachtung der Metaanalyse, dass es keine Untergruppen gibt, die besonders von Warfarin im Vergleich zu neuen oralen Antikoagulanzen profitieren würden.

### Quelle

Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2013. Epub 2013/12/10.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

### Kommentar

Diese große Metaanalyse beweist die Vorteile der neuen Antikoagulanzen im Vergleich zu Warfarin in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vor-

## Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom

### CHANGE – Everolimus in der klinischen Anwendung

Der m-TOR-Inhibitor Everolimus wird nach den Ergebnissen des RECORD-Studienprogramms standardmäßig in der zweiten Linie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) eingesetzt. Um den Einsatz dieser Substanz im klinischen Alltag zu prüfen wurde die nichtinterventionelle Studie CHANGE aufgelegt, welche die Effektivität und Sicherheit von Everolimus in der Praxis zum Gegenstand hatte. Auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Wien wurde die finale Analyse dieser Anwendungsbeobachtung vorgestellt. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) schnitt Everolimus in dieser praxisbezogenen Untersuchung besser ab als in dem evidenzbasierten Studiendesign der RECORD-Studie.

In den kontrollierten, randomisierten Studien RECORD-1 und RECORD-3 (Renal cell cancer treatment with oral RAD001 given daily) wurde der m-Tor-Inhibitor Everolimus (Afinitor®) versus Plazebo in der zweiten Linie beim mRCC eingesetzt [2, 3]. Zuvor hatten die Patienten Sunitinib, Sorafenib oder beides erhalten. Der Zugewinn an progressionsfreiem Überleben (PFS) war mit 4,9 Monaten gegenüber 1,9 Monaten unter Plazebo signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei der Subgruppenanalyse ergab sich, dass Everolimus nach Einsatz von nur *einem* VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor)-Inhibitor mit 5,4 Monaten zu einem längeren PFS führte als nach dem Einsatz von *zwei* (4,0 Monate). Aktuell wird Everolimus standardmäßig nach einer Behandlung mit *einem* VEGFR-Inhibitor in der zweiten Linie eingesetzt.

#### Studiendesign

Die Beobachtungsstudie CHANGE (Charakterisierung von Afinitor® nach gezielter Ersttherapie) sollte den Einsatz von Everolimus in der zweiten Linie im klinischen Alltag beleuchten [1].

Aufgenommen wurden Patienten mit mRCC, bei denen in der ersten Linie eine gegen VEGF gerichtete Therapie versagt hatte; eingesetzt waren die

VEGFR-Inhibitoren Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib oder der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab.

Ausgewertet werden konnten 334 Patienten aus 116 Zentren in Deutschland. Erlaubt war eine Vorbehandlung mit Interleukin 2 (IL-2), Interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) oder mit Bevacizumab plus IFN- $\alpha$ . Ebenso konnte ein zweiter VEGFR-Inhibitor versucht worden sein, sofern dessen Anwendung nicht länger als einen Monat dauerte. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Everolimus gemäß Fachinformation.

Bei der Auswertung wurde unterschieden zwischen einer Sicherheitspopulation und einer Effektivitätspopulation. Die Sicherheitspopulation ( $n=318$ ) umfasste Patienten, bei denen mindestens eine dokumentierte Einnahme des m-TOR-Inhibitors vorlag sowie mindestens eine dokumentierte Visite nach Beobachtungsbeginn.

Die Effektivitätspopulation ( $n=280$ ) umfasste alle Patienten der Sicherheitspopulation, die bis zu 90 Tage nach Beginn der Behandlung mit Everolimus dokumentiert wurden und zuvor nur eine gegen VEGF gerichtete Therapie (VEGFR-Inhibitor oder Bevacizumab) erhalten hatten, wobei in dieser Subgruppe ein zweiter Tyrosinkinaseinhibitor für weniger als einen Monat erlaubt war.

#### Studienergebnisse

In der Vortherapie hatten die meisten Patienten (78%) Sunitinib erhalten; Sorafenib wurde bei 20% gegeben.

Die Hauptziele der Untersuchung waren die Zeit bis zur Progression (TTP, time to progression) und das PFS. In der Sicherheitspopulation ( $n=318$ ) betrug die mediane TTP 7,0 Monate und das mediane PFS 6,7 Monate. In der Effektivitätspopulation ( $n=280$ ) war die mediane TTP bei 7,4 Monaten und das mediane PFS bei 7,0 Monaten.

#### Längere Erstlinientherapie von Vorteil

Betrachtet man das mediane PFS unter Everolimus in Abhängigkeit von der Vorbehandlungsdauer, so steigt dieses mit der Behandlungsdauer in der ersten Linie. Bei Patienten, die zuvor weniger als neun Monate behandelt worden waren, lag das PFS bei 6,6 Monaten; bei Patienten mit mindestens neun Monaten in der Erstbehandlung stieg es auf 8,1 Monate.

Bezüglich der Sicherheit waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse Dyspnoe (17%), Anämie (15%), Fatigue (12%) und Husten (10%). Insbesondere ist die bakterielle Pneumonitis zu beachten, die bei 4% der Patienten auftrat und mit einigen der oben genannten Symptome vergesellschaftet ist. Bei 27% der Patienten in der Sicherheitspopulation erfolgte eine Dosisanpassung, bei 20% war eine Therapieunterbrechung von median 14 Tagen notwendig.

#### Fazit

**Insgesamt zeigte die CHANGE-Studie, dass Everolimus auch unter Routinebedingungen gute Ergebnisse in der Zweitlinienbehandlung des mRCC aufweist. Das PFS lag mit 6,7 beziehungsweise 7,0 Monaten sogar über den Auswertungen der klinischen Studien. CHANGE bekräftigt damit den Einsatz von Everolimus beim mRCC in der zweiten Linie.**

Quelle

Prof. Dr. med. Lothar Bergmann, Frankfurt; Hämatologisches Frühstückssymposium „Patientenfälle aus der Praxis“, veranstaltet von Novartis Oncology im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (DGHO, ÖGHO, SGMO und SGH), Wien, 19. Oktober 2013.

Literatur

1. Bergmann L, et al. Final results of a non-interventional study with everolimus in mRCC after first-line therapy with sunitinib. DGHO 2013: Abstr. #V37. Oral presentation.
2. Motzer RJ, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116:4256–65.

3. Motzer RJ, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2013;31(Suppl): Abstr. #4504 and oral presentation.

Reimund Freye,  
Baden-Baden

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Tumoransprechen als unabhängigen prognostischen Faktor verstehen

Sowohl in laufenden Studien als auch in üblichen Behandlungsparadigmen wird das progressionsfreie Überleben (PFS) als wichtiges Zielkriterium bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) herausgestellt. Aber offensichtlich ist auch das Tumoransprechen ein wertvoller und unabhängiger Parameter im Hinblick auf die Prognose. Das zeigte eine gepoolte retrospektive Analyse von insgesamt 2749 mRCC-Patienten, die während des europäischen Krebskongress ECC 2013 in Amsterdam vorgestellt wurde.

Nachdem bisher in Studien überwiegend das progressionsfreie Überleben (PFS) als Zielkriterium und damit auch als wichtigster Prognosefaktor bei mRCC-Patienten angesehen wurde, wiesen einige kürzlich veröffentlichte Studien darauf hin, dass die Tumorschrumpfung bei Patienten, die mit zielgerichteten Therapien behandelt worden waren, in direktem Zusammenhang mit dem PFS und dem Gesamtüberleben (OS) stand. Somit

war das Ziel der in Amsterdam publizierten Analyse, den Einfluss der Tumorschrumpfung bei einer größeren Kohorte von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) unter systemischer Therapie zu ermitteln.

Grundlagen der Analyse

Die gepoolte retrospektive Analyse umfasste 2749 mRCC-Patienten, die zwischen 2003 und 2011 in Phase-II- oder

Phase-III-Studien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und/oder Interferon behandelt worden waren. Die Tumorschrumpfung wurde durch Scans, die alle 6 bis 12 Wochen stattgefunden hatten, erfasst und dann die Veränderung prozentual im Vergleich zu der Ausgangsgröße berechnet. Die Patienten wurden entsprechend der Änderung der Tumorgröße in fünf Kategorien eingeteilt:

- +20% oder mehr, also Tumorstadium
- ≤0% bis <+20%
- ≥-30% bis <0%
- ≥-60% bis <-30%
- ≥-100% bis <-60%

Das OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode erfasst. Die Patienten waren behandelt worden mit Sunitinib (n=1059), Interferon alfa (IFN-α; n=359), Sorafenib (n=335), Temozolomid (TEM; n=208) oder TEM + IFN-α (n=208). Die meisten Patienten wiesen zu Anfang einen ECOG(Eastern cooperative oncology group)-Performance-Status von 0 (47%) oder 1 (51%) auf (Skala von 0–5, höhere Werte entsprechen einer höheren Einschränkung).

Ausmaß der Tumorschrumpfung gibt Hinweis auf Überleben

In multivariaten Analysen, in die das Alter, der Performance-Status, LDH, Hämoglobin- und Calciumspiegel einbezogen wurden, zeigte sich, dass die Tumorschrumpfung ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben war. Das mediane Gesamtüberleben betrug 54,5 Monate für die Patienten der Kategorie mit der größten Schrumpfung (60% bis 100%) und nur 7,3 Monate für Patienten, bei denen der Tumor sogar gewachsen war (≥20%) (p<0,0001) (Abb. 1).

Außerdem ergab die Analyse, dass das zu Anfang festgestellte Muster der Metastasierung (Knochen, Leber bzw. Lunge) keinen Einfluss auf das

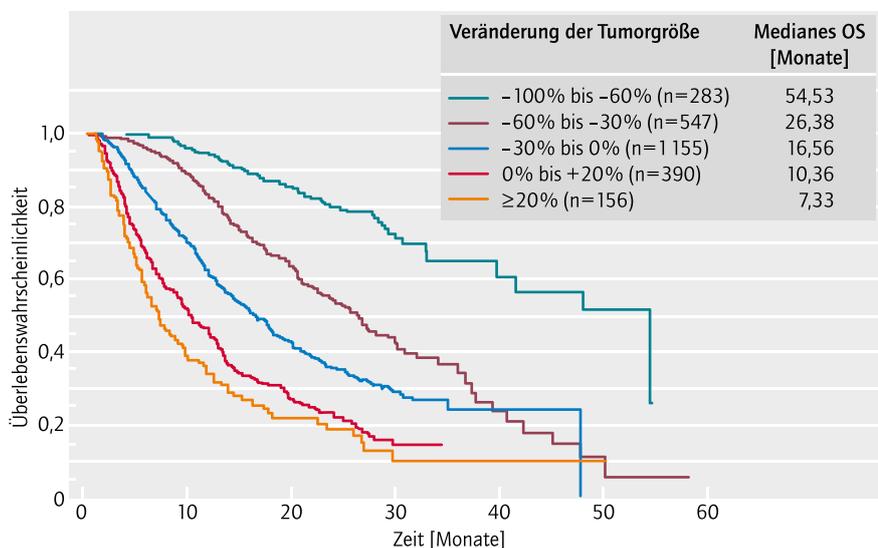


Abb. 1. Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit von der erreichten Veränderung der Tumorgröße; OS: Gesamtüberleben

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ausmaß des Ansprechens hatte. Der signifikante Zusammenhang zwischen Tumorschrumpfung und OS war ebenfalls unabhängig von der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitor oder IFN- $\alpha$  und auch unabhängig davon, ob die jeweilige Therapie eine Erstlinien- oder eine Zweitlinientherapie war. In diesem Sinne wurde die Analyse von den Forschern als wichti-

ges Tool für eine Prognose für Patienten mit mRCC gewertet. So ging eine Tumorschrumpfung von über 60% einher mit einem medianen Überleben von immerhin 4,5 Jahren. Eine möglichst ausgeprägte Tumorschrumpfung sollte somit zum therapeutischen Ziel für Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen werden, lautete die Botschaft aus Amsterdam.

**Quelle**

Grünwald V, et al. Tumor response is an independent prognostic factor in patients treated for metastatic renal cell carcinoma. The European Cancer Congress 2013, abstr. 2702.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

**Metastasiertes Kolorektalkarzinom**

**Erstlinientherapie bei RAS-Wildtyp mit Panitumumab verlängert Überleben**

Eine Neubewertung der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. – KoloRektalKarzinom (AIO-KRK) empfiehlt, vor einer Therapieentscheidung den RAS-Mutationsstatus (KRAS und NRAS) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zu bestimmen, und – falls ein Wildtyp vorliegt – eine Erstlinientherapie mit einem Anti-EGFR-Antikörper zu beginnen, beispielsweise mit Panitumumab. Die Studienergebnisse, die zu dieser Empfehlung führten, wurden auf einem Satellitensymposium des Unternehmens Amgen im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses am 20. Februar 2014 in Berlin diskutiert.

Panitumumab (Vectibix®) plus FOLFOX4 (Oxaliplatin, Folinsäure, Fluorouracil) verlängerte in der PRIME-Studie im Vergleich zu FOLFOX allein bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) und RAS-Wildtyp das Gesamtüberleben von 20,2 auf 26,0 Monate und das progressionsfreie Überleben (PFS) von 7,9 auf 10,1 Monate [1]. Eine vorab definierte retrospektive Untersuchung der RAS-

Analyse ergab bei 50% der Patienten den RAS-Wildtyp. Anti-EGFR-Antikörper wirken nicht bei RAS-Mutationen und die Bestimmung des RAS-Status vor einer Therapieentscheidung trägt dazu bei, Patienten zu identifizieren, die tatsächlich von einem Anti-EGFR-Antikörper profitieren. Neben der PRIME-Studie haben auch die Ergebnisse der PEAK-Studie bei der RAS-Testung zum Fortschritt in der

personalisierten Therapie beigetragen. In der PEAK-Studie zeigte sich, dass mCRC-Patienten mit RAS-Wildtyp, die Panitumumab plus mFOLFOX6 erhielten, im Vergleich zu Patienten, die den Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®) plus FOLFIRI erhielten, besser von einer Erstlinientherapie mit Panitumumab profitierten: Das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängerte sich von 10,1 auf 13 Monate und das Gesamtüberleben verlängerte sich von 28,9 auf 41,3 Monate (Abb. 1) [2]. Das ist die bisher längste mediane Überlebenszeit, die für Patienten mit mCRC in einer Studie nachgewiesen wurde.

Die Ergebnisse der FIRE-3-Studie bestätigten ebenfalls die Therapiesequenz Anti-EGFR- vor Anti-VEGF-Antikörper [3]. Auch in diesem Head-to-Head-Vergleich zeigte sich beim Gesamtüberleben ein klinisch relevanter Vorteil zugunsten der initialen Therapie mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab gegenüber dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (25,6 vs. 33,1 Monate), das PFS war vergleichbar (10,1 vs. 13,0 Monate).

Eine frühe Tumorschrumpfung um mehr als 30% konnte ebenfalls in den Studien mit Panitumumab nachgewiesen werden. Nach acht Wochen Therapie mit Panitumumab plus FOLFOX erreichten 59% der Patienten eine Tumorschrumpfung von  $\geq 30\%$ , ohne Panitumumab war das bei 37% der Fall [4] Waren die Metastasen auf die Leber beschränkt, erreichten 71% der Patienten unter Panitumumab plus FOLFOX eine Tumorschrumpfung von mehr als 30%, ohne Panitumumab waren es 44% [5] (Abb. 2).

Die Tumorschrumpfung erhöht die Chance der Patienten auf eine Metasta-

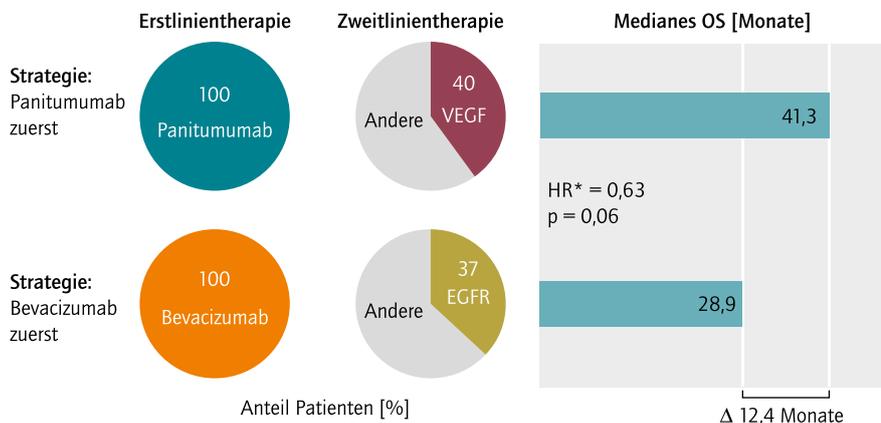


Abb. 1. PEAK-Studie: Relevanz der Therapiesequenz: Anti-EGFR-Therapie versus Anti-VEGF-Therapie in der Erstlinie. \* Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell: Keine formale Hypothesentestung [2]; HR: Hazard-Ratio; OS: Overall Survival

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

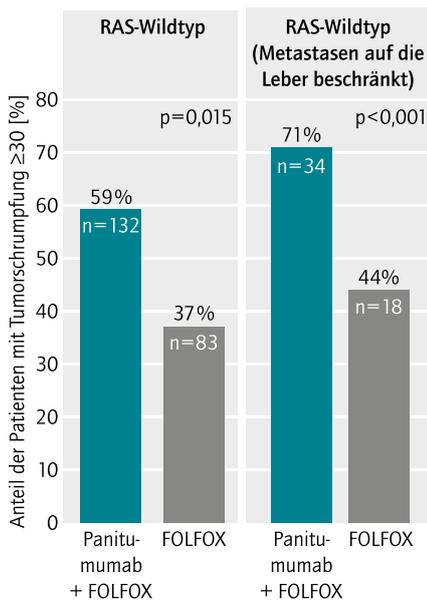


Abb. 2. Patienten mit einer Tumorschrumpfung von  $\geq 30\%$  unter Therapie mit Panitumumab [4, 5]

senresektion und die Symptomverbesserung.

### Diskussion

Die S3-Leitlinie teilt die Patienten mit mCRC in drei Gruppen ein [6]. Demnach soll die aktivste verfügbare

Therapie eingesetzt werden bei Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, die potenziell resektabel sind (Gruppe 1, Patientenanteil 20%), und bei Patienten mit multiplen Metastasen, einer raschen Progression, tumorbedingten Symptomen und einem Risiko für Komplikationen (Gruppe 2; Patientenanteil 15%). Eine weniger intensive Therapie sollten bisher Patienten der Gruppe 3 erhalten, zu der mehr als 50% der Patienten gehören. Diese Patienten mit multiplen, nicht resezierbaren Metastasen haben keine Tumorsymptomatik und/oder schwere Komorbiditäten oder ein hohes biologisches Alter. Die bisherige Strategie einer wenig intensiven Therapie sollte angesichts der Möglichkeit, die Therapie besser auf den jeweiligen Patienten abzustimmen, neu überdacht werden.

### Fazit

Nach wie vor sollten alte und komorbide Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom unabhängig vom RAS-Mutationsstatus nicht intensiv behandelt werden. Sind die Patienten der Gruppe 3 (Einteilung nach S3-Leit-

linie) dagegen rüstig und haben keine Symptome, sollte bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps wie bei den Gruppen 1 und 2 ebenfalls die aktivste verfügbare Therapie in Betracht gezogen werden.

### Quelle

Prof. Dr. Peter Schirmacher; Heidelberg, Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen, Prof. Dr. Stefan Kubicka, Regensburg, Dr. Jürgen Wehmeyer, Münster; Satellitensymposium „Was denn nun? Strategien zur Erstlinientherapie bei RAS-Wildtyp mCRC“, veranstaltet von Amgen im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses (DKK) 2014, Berlin, 20. Februar 2014.

### Literatur

1. Douillard JY, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34.
2. Karthaus M, et al. *EJC* 2013;49(Suppl 3):Abstract 2262.
3. Heinemann V, et al. *EJC* 2013;49(Suppl 3):Abstract LB 17.
4. Douillard JY, et al. *Ann Oncol* 2013(Suppl 4):Abstract PD-0024.
5. Peeters M, et al. *EJC* 2013;49(Suppl 4):Abstract MC13–0022.
6. Schmigel W, et al. [Update S3-guideline „colorectal cancer“ 2008]. *Z Gastroenterol* 2008;46:799–840.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

## Fortgeschrittenes Melanom

### Langzeitüberleben möglich unter Ipilimumab-Therapie

Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen, die mit dem monoklonalen Antikörper Ipilimumab behandelt werden, können bis zu zehn Jahren überleben. Das zeigte eine gepoolte Analyse von 12 prospektiven und retrospektiven Studien, die während des europäischen Krebskongress ECC 2013 in Amsterdam vorgestellt wurde.

Ipilimumab (Yervoy®) ist ein monoklonaler Antikörper, der das Immunsystem aktiviert indem er den Proteinrezeptor zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4 (CTLA-4) blockiert. Die Aktivierung von CTLA-4 führt physiologisch zu einer Verminderung der T-Zell-vermittelten Immunantwort, um zum Beispiel eine überschießende Reaktion des Immunsystems zu verhindern. Ipilimumab kehrt diesen Hemm-Mechanismus um und befähigt T-Zellen dazu, Krebszellen verstärkt zu bekämpfen.

Es existierten bereits Hinweise, dass einige mit Ipilimumab behandelte Patienten sehr lange überleben. Um eine präzise Abschätzung des Effekts einer Ipilimumab-Behandlung auf das Langzeitüberleben zu erhalten, trugen nun Forscher aus Deutschland, Frankreich und den USA die Daten von 1861 Patienten zusammen, die in prospektiven und retrospektiven Studien behandelt worden waren. Zusätzlich zu den 1861 Patienten aus diesen Studien gingen die Daten von weiteren 2985 Patienten, die außerhalb von Studien mit

Ipilimumab behandelt worden waren, in die Gesamtanalyse mit ein, die dann schließlich 4846 Patienten umfasste. Von den Studienpatienten waren 1257 vorbehandelt, 604 nicht. Die Mehrzahl der Patienten war mit der zugelassenen Dosis von 3 mg/kg Ipilimumab (n=965) oder 10 mg/kg (n=706) behandelt worden. Ipilimumab wurde alle drei Wochen, viermal (Induktion), und in den meisten Studien auch weiter als Therapie oder Erhaltung gegeben.

### Plateau-Bildung in der Überlebenskurve nach drei Jahren

Bei den 1861 Studienpatienten betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) 11,4 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 10,7–12,1). Von diesen Patienten lebten nach drei Jahren noch 254 (22%; 26% bei den nicht vorbehandelten Patienten und 20% bei den Vorbehandelten).

In der Kaplan-Meier-Kurve dieser 1861 Patienten beginnt hier nach drei Jahren ein Plateau, das bis zehn Jahre reicht. Nach sieben Jahren lebten noch

17% der Patienten, danach waren keine Todesfälle mehr zu verzeichnen, das längste Follow-up in der Datenbank betrug 9,9 Jahre. Die Plateaubildung nach drei Jahren war unabhängig von der Therapielinie, der Ipilimumab-Dosierung und/oder dem Einsatz einer Erhaltungstherapie. In der Gesamtpopulation von 4846 Patienten betrug das mediane OS nur 9,5 Monate (95%-KI 9,0–10,0), aber auch hier begann ein Plateau in der Überlebenskurve nach etwa drei Jahren für 21% der Patienten.

### Wird Heilung möglich?

Die hier vorgestellte gepoolte Analyse zeigt, dass Ipilimumab zu einer lang

anhaltenden Tumorkontrolle bei Melanom-Patienten führen kann. Mit einer Ansprechrate von nur 10 bis 15% kann man bei 17 bis 25% der Patienten offensichtlich ein Überleben von mehr als drei bis zehn Jahren mit nur einigen wenigen Gaben von Ipilimumab erreichen. Demnach können die Patienten Resttumoren über eine lange Zeit unter Kontrolle halten, wenn das Immunsystem entsprechend moduliert wurde. Damit würde das Konzept einer klinischen Heilung greifbar. Diese Überlebensergebnisse könnten möglicherweise durch den Einsatz von Antikörpern gegen PD1/PDL1 (programmed cell death 1 ligand 1) noch erhöht

und somit auch die Heilungschancen für Patienten mit metastasiertem Melanom gesteigert werden.

### Quelle

Schadendorf D, et al. Late breaking abstract: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. The European Cancer Congress 2013, abstr. 24.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

## CML und Ph<sup>+</sup>-ALL

### Ponatinib als neue Option bei Resistenz und Unverträglichkeiten

Mit Ponatinib steht seit Juli 2013 ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor für vorbehandelte Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) sowie Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph<sup>+</sup>-ALL) zur Verfügung. Wie auf einer Pressekonferenz im Rahmen des Deutschen Krebskongresses 2014 deutlich wurde, ist Ponatinib ein wichtiges Arzneimittel für Patienten, bei denen der Nutzen ein mögliches Risiko – insbesondere für vaskuläre Komplikationen – überwiegt.

Nach Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib ist Ponatinib (Iclusig®) der fünfte Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) in der Leukämie-Behandlung (siehe Kasten). Wie schon bei Imatinib entwickeln sich auch gegen dessen Nachfolgesubstanzen – trotz verbesserter Wirksamkeit – nach einiger Zeit Resistenzen. Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind weitere BCR-ABL-Mutationen, beispielsweise T315I, oder Genamplifizierungen. Ponatinib wirkt auch bei Trägern von Resistenzen gegen andere TKI, da es strukturelle Besonderheiten, beispielsweise eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung, aufweist; diese ermöglicht eine hochaffine Bindung sowohl an natives Bcr-Abl als auch an Mutationsformen der Abl-Kinase. Ponatinib hemmt außerdem die Aktivität anderer klinisch relevanter Kinasen, zum Beispiel von Mitgliedern der FGFR-, PDGFR- und VEGFR-Familien.

### Gutes Ansprechen

Ponatinib wurde bislang nur in Phase-I- und Phase-II-Studien geprüft.

In der Phase-II-Studie PACE (Ponatinib Ph<sup>+</sup> ALL and CML evaluation trial) lag das *zytogenetische* Ansprechen (Major cytogenetic response, MCyR) unter Ponatinib bei 267 CML-Patienten in der chronischen Phase bei 56% (bei Patienten mit T315I-Mutation lag die Rate bei 70%). In der *akzelerierten* Phase (n=83) lag die MCyR bei 39%, in der Blastenkrise (n=62) bei 23%, bei Ph<sup>+</sup>-ALL-Patienten (n=32) bei 47%.

Das *molekulare* Ansprechen (Major molecular response) betrug 34% bei CML-Patienten in der chronischen Phase (56% bei Patienten mit T315I-Mutation).

Das *hämatologische* Ansprechen (Major hematologic response, MaHR) lag bei 55% in der akzelerierten Phase und bei 31% in der Blastenkrise; Ph<sup>+</sup>-ALL-Patienten zeigten eine Rate von 41%.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) lagen in der Nachbeobachtungsphase von zwei Jahren bei 67% bzw. 86%. Zu den sehr häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die für die Patienten besonders belastend sind, zählen insbesondere Hautreaktionen und gastrointestinale Beschwerden.

### Zulassung kurzzeitig zurückgezogen

Die positiven Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten führten im Dezember 2012 zur beschleunigten Zulassung von Ponatinib in den USA. Nach der Zulassung wurden jedoch gehäuft vaskuläre Nebenwirkungen beobachtet, das heißt eine Zunahme von arteriellen und venösen thrombotischen Ereignissen (kardiovaskuläre, zerebro-

#### Ponatinib

ist indiziert bei erwachsenen Patienten (einschließlich denen mit einer T315I-Mutation)

- mit CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist.
- mit Ph<sup>+</sup>-ALL, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist.

vaskuläre und periphere vaskuläre unerwünschte Ereignisse und venöse thrombotische Ereignisse). Die Ursache dafür ist wahrscheinlich in der inhibitorischen Wirkung von Ponatinib gegen VEGF-Rezeptoren zu suchen. Diese Nebenwirkungen führten zur vorübergehenden freiwilligen Marktrücknahme des Arzneimittels durch den Hersteller. Zu dieser Zeit war bereits bei mehr als 1000 Patienten eine Behandlung begonnen worden, die jedoch weitergeführt werden konnte. Im Dezember 2013 traf die FDA die Entscheidung zur Wiedervermarktung mit bestimmten Auflagen (z. B. zusätzliche Warnhinweise und Überarbeitung der Dosierungsempfehlungen). Die europäische Zulassung veränderte sich nicht, im November 2013 wurden jedoch Maßnahmen zur Risikoreduktion aufgenommen. Zu den Vorsichtsmaßnahmen zählt, dass Ponatinib nicht bei Patienten mit einem Herzinfarkt oder Schlaganfall in

der Vorgeschichte eingesetzt werden sollte. Außerdem wird empfohlen, vor einer Behandlung den kardiovaskulären Status des Patienten zu untersuchen und Risikofaktoren wie Hypertonie aktiv zu behandeln. Bei Anzeichen von Gefäßverschlüssen oder Thromboembolien sollte die Behandlung beendet werden.

### Adhärenz von großer Bedeutung

Ponatinib wird oral eingenommen, die empfohlene Dosis liegt bei 45 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt. In die 2013 aktualisierten Leitlinien des European Leukemia Network (ELN) hat der Wirkstoff bereits Eingang gefunden. Bei der oft jahrelangen Behandlung mit Ponatinib bzw. den anderen TKI ist die Therapietreue von hoher Bedeutung. Patienten müssen immer wieder zur

regelmäßigen Einnahme ihrer Medikamente motiviert werden, da eine mangelnde Adhärenz erwiesenermaßen die Resistenzentwicklung begünstigt.

### Quelle

Dr. Patrik Höller, Frankfurt am Main, Dr. Christian Hosius, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus, Jena; Pressekonferenz „Iclusig® erweitert die Therapieoptionen der chronischen myeloischen Leukämie und der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie“, veranstaltet von ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses 2014, Berlin, 21. Februar 2014.

### Literatur

1. Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:872–84.
2. Cortes JE, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–96.

Dr. Claudia Bruhn,  
Schmölln

## Antiemese in der Onkologie

### Palonosetron

Chemotherapie(CT)-induzierte Übelkeit und CT-induziertes Erbrechen waren in den Anfängen der systemischen CT ein großes Problem. Inzwischen scheint dieses Problem vielen in der Onkologie beschäftigten Berufsgruppen durch potente Arzneimittel weitestgehend gelöst zu sein. Aber ein optimales Management in der Anwendung des zur Verfügung stehenden Medikationsarsenals ist immer noch dringend notwendig. Palonosetron als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist der zweiten Generation sollte dabei besonders zur Prophylaxe bei moderat emetogenen Schemata eingesetzt werden. Pharmakologische Hintergründe und klinische Daten dazu wurden im Februar 2014 bei einem Pressegespräch von Riemser Pharma im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses erläutert.

### Geschichte und Pathophysiologie von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Übelkeit und Erbrechen gehörten lange Zeit zu den am meisten gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie (CT). Die komplexen Vorgänge in der Pathophysiologie des Erbrechens werden durch verschiedene Rezeptorsysteme in der Chemorezeptoren-Triggerzone in der Area postrema ausgelöst. Durch die Entwicklung verschiedener Therapieoptionen verlor diese Angst

aber mehr und mehr an Gewicht. Die antiemetische Supportivtherapie in der Onkologie entwickelte ihre eigene Geschichte, die parallel zu der Weiterentwicklung von Zytostatika verlief. Wenn in den Siebzigerjahren noch mit sehr mäßigem Erfolg Cannabinoide verwendet wurden, um die außerordentliche Emetogenität von Cisplatin in den Griff zu bekommen, so folgten kurz danach schon die Glucocorticoide und bald darauf Metoclopramid, das auch hoch dosiert eingesetzt wurde

und dann in Kombination mit Glucocorticoiden bemerkenswerte Erfolge erzielte [1]. Ein deutlicher Fortschritt konnte dann aber durch die Aufklärung der genauen Pathogenese und daraus folgend der Entwicklung von Antagonisten verzeichnet werden. Eine Schlüsselrolle in der Auslösung des akuten Zytostatika-induzierten Erbrechens kommt Serotonin-(5-Hydroxytryptamin-)Rezeptoren vom Typ 5-HT<sub>3</sub> zu. Zytostatika und deren Metaboliten stimulieren dopaminerge und diese serotonergen Rezeptoren in der Chemorezeptoren-Triggerzone des Hirnstamms. Somit konnte der erste richtige Durchbruch in den Neunzigerjahren mit den ersten 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten verzeichnet werden. Mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten konnte unter Cisplatin-Therapie eine gute Kontrolle der akuten CINV erreicht werden, die sich durch die Kombination mit Dexamethason noch verbessern ließ.

### Verzögertes Erbrechen

Nachdem sich die Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten mit einem Glucocorticoid als Standard der Prävention von akutem Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie etabliert

hatte, waren aber die Ergebnisse im Hinblick auf verzögert auftretendes Erbrechen weniger befriedigend. So kommt es nämlich unter der Therapie mit einigen Zytostatika, wie Cisplatin und Carboplatin oder hochemetogenen Kombinationen wie Doxorubicin plus Cyclophosphamid (AC), zusätzlich zum akuten Erbrechen auch noch Tage nach der Chemotherapie zu Nausea und Emesis.

Auch hier brachte die Aufklärung der Pathogenese wieder Erfolge: Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielt bei verzögerter CINV nämlich Substanz P, die an Neurokinin-Rezeptoren bindet. In einer Studie von Hesketh et al. zeigte der Neurokinin-Rezeptorantagonist Aprepitant (Emend®) eine überzeugende Wirkung bei Patientinnen unter Therapie mit AC: Im Vergleich zur antiemetischen Therapie nur aus 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist und Dexamethason kam es durch ein Hinzufügen von Aprepitant bei mehr als doppelt so vielen Patienten nicht zu einer verzögerten CINV [2]. Inzwischen steht hier mit Fosaprepitant (Ivemend®) auch ein Neurokinin-Rezeptorantagonist als parenterale Formulierung zur Verfügung.

### Palonosetron – 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist der zweiten Generation

Als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten der ersten Generation galten in den Achtzigerjahren und frühen Neunzigerjahren Ondansetron (Zofran®) und Granisetron (Kevatril®), es folgten Tropisetron (Navoban®) und Dolasetron (Anemet®). Letzteres wurde wegen seines arrhythmogenen Potenzials inzwischen aber wieder aus dem Handel genommen. Bei der Entwicklung dieser Substanzen waren neben guter Affinität zum Rezeptor und damit überzeugender Wirksamkeit und geringem Nebenwirkungspotenzial besonders die Dauerhaftigkeit der Bindung an den Rezeptor und die Eliminationshalbwertszeit ein wichtiges Ziel, um eine lange Wirksamkeit zu erreichen. In dem Sinne stellt Palonosetron (Aloxi®), der fünfte Vertreter der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, eine grundsätzliche Veränderung dar und läutete die Ära der Zweitgenerations-Setrone ein. Zunächst weist es eine im Vergleich zu den ersten Setronen deutlich andere Molekülstruktur und wahrscheinlich dadurch auch eine zusätzliche und längere Wirkung auf.

Es konkurriert nicht nur wie Granisetron und Ondansetron direkt mit Serotonin um die Bindungsstelle am 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor, sondern es kommt außerdem zu einer allosterischen Bindung an ein weiteres Zentrum des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors. Offensichtlich existiert ein *Cross-Talk* zwischen 5-HT<sub>3</sub>- und NK-1-Rezeptoren, das heißt ein Zusammenhang zwischen der Auslösung von akutem und verzögertem CINV. Durch die Hemmung dieses *Cross-Talks* hat Palonosetron eine zusätzliche hemmende Wirkung auf das verzögerte CINV (Abb. 1).

Seine deutlich längere Halbwertszeit von fast 50 Stunden und seine im Vergleich zu den anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten etwa 30-fach erhöhte Rezeptorbindungsaffinität führen zu einer lang anhaltenden Wirkung bei der Vorbeugung von CINV, die in Studien nachgewiesen wurde. So zeigte eine Phase-III-Studie [4], in der Palonosetron bei hochemetogenen Schemata in Kombination mit Dexamethason mit der Kombination aus Granisetron plus Dexamethason verglichen wurde, eine bessere Wirksamkeit im Palonosetron-Arm, was dazu führte, dass Palonosetron auch in den Empfehlungen der MASCC (Multinational association of supportive care in cancer) und der ESMO (European society of medical oncology) zu den zu bevorzugenden Setronen in der Therapie der akuten Emesis wurde.

### Was ist wichtig für die Praxis?

In der Praxis sollte zunächst das emetogene Potenzial der Chemotherapie ermittelt werden. Tabellen sowohl für parenterale als auch für orale Zytostatika können in den Leitlinien von MASCC, ASCO (American society of clinical oncology) und ESMO nachgeschlagen werden. Für hoch (>90%), moderat (30–90%), gering (10–30%) und minimal (<10%) emetogene Zytostatika findet man in den Leitlinien Empfehlungen für verschiedene Kombinationen aus 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant, jeweils zur Prävention von akuter (<24 Stunden) bzw. verzögerter Emesis (>24 Stunden). Für moderat emetogene Schemata wird in den Leitlinien für die akute Phase (<24 Stunden) Palonosetron plus Dexamethason empfohlen. Wegen seiner lang anhaltenden Wirkung und der zusätzlichen antagonistischen Wirkung auf die NK1-Rezeptoren ist in der

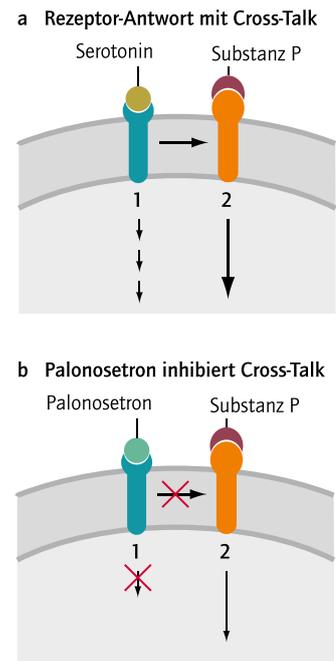


Abb. 1. Zusätzlich zur Blockade des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors hemmt Palonosetron den Cross-Talk der 5-HT<sub>3</sub>- und NK1-Rezeptor-getriggerten Signalwege und wirkt dadurch nicht nur in der akuten, sondern auch der verzögerten CINV-Phase. Dieser Effekt ist dosis- und zeitabhängig [Lipp, 3].

verzögerten Phase (>24 Stunden) hier dann auch der Einsatz von Aprepitant nicht mehr nötig, sondern Dexamethason reicht aus. Bei hoher Emetogenität wird in den Leitlinien sowohl in der akuten als auch der verzögerten Phase noch der Einsatz des NK1-Rezeptorantagonisten Aprepitant bzw. der parenteralen Formulierung Fosaprepitant in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist und Dexamethason empfohlen, weil die Datenlage für eine ausreichende Wirksamkeit von Palonosetron plus Dexamethason hier noch ungenügend ist. Palonosetron hat seine Wirksamkeit sowohl zur Prävention von CINV in der Begleittherapie von moderat emetogener Chemotherapie bei onkologischen wie hämatologischen Erkrankungen nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise auf arrhythmogene Nebenwirkungen wie bei anderen Setronen. Palonosetron weist eine gute Verträglichkeit auf und ist mit hoher kardiovaskulärer Sicherheit verbunden. Es kommt nicht zu klinisch relevanten Arzneimittel-Wechselwirkungen.

### Quelle

Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Tübingen, Priv.-Doz.  
Dr. med. Sylvie Lorenzen, München; Fachpresseggespräch „Palonosetron: Stützpfiler der Anti-

emese in der Onkologie“, veranstaltet von Riemser Pharma GmbH im Rahmen des 31. Deutschen Krebskongresses 2014, Berlin, 21. Februar 2014.

#### Literatur

1. Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs* 1983;25(Suppl 1):7-11.
2. Hesketh P, et al. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients re-

ceiving doxorubicin and cyclophosphamid. *Support Care Cancer* 2009;17:1065-70.

3. Rojas C, et al. The antiemetic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335:362-8.
4. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-

blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115-24.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

## B-Zell-Lymphome

# Vielversprechende Daten für Ibrutinib bei CLL und MCL

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) stellt innerhalb des Signalwegs des B-Zell-Rezeptors eine Zielstruktur für die Therapie von B-Zell-Lymphomen dar. Für den in Deutschland noch nicht zugelassenen BTK-Inhibitor Ibrutinib, der einmal täglich oral verabreicht wird, zeigen zwei Studien bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie sowie dem Mantel-Zell-Lymphom hohe Ansprechraten und ein gutes Sicherheitsprofil. Auf dem Jahreskongress 2013 der American Society of Hematology (ASH) vorgestellte Studien bestätigen die Effektivität und Sicherheit der zielgerichteten Behandlung bei Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung. Die Studien wurden bei einem von Janssen-Cilag veranstalteten Presseworkshop im Januar 2014 in Frankfurt präsentiert.

Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist im Signalweg des B-Zell-Rezeptors ein wichtiges Protein für das Überleben von Lymphomzellen. Ibrutinib blockiert die BTK, unterbricht so die Signalkaskade und unterbindet damit die Proliferation maligner B-Zellen. Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und dem Mantel-Zell-Lymphom (Mantle cell lymphoma, MCL) zeigt die Monotherapie mit dem oralen BTK-Inhibitor Erfolg versprechende Ergebnisse mit hohen Remissionsraten bei guter Verträglichkeit in der rezidierten beziehungsweise refraktären

Situation auch bei Hochrisikopatienten. Das demonstrieren aktuelle Studien zur Sicherheit und Effektivität der Substanz.

### Vorwiegend milde unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eine multizentrische offene Phase-Ib/II-Studie [1] untersuchte Ibrutinib (420 mg/Tag, 840 mg/Tag) an 85 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL oder ihrer Unterform, dem kleinzelligen B-Zell-Lymphom (Small lymphocytic lymphoma, SLL).

Primärer Endpunkt war die Sicherheit der Behandlung. Schwere unerwünschte Wirkungen des Grades 3-4 waren Pneumonien (12%) und Dehydratation (6%). Vorherrschend waren aber Toxizitäten Grad 1-2, am häufigsten Diarrhö, Fatigue und Infektionen der oberen Atemwege.

Die Gesamtansprechraten erreichte 71% mit partieller Response (PR) bei 68%. 20% (Dosis 420 mg/Tag) beziehungsweise 15% (Dosis 840 mg/Tag) der Patienten erreichten eine PR mit anhaltender Lymphozytose (Abb. 1). Das Ansprechen war unabhängig vom Erkrankungsstadium, der Anzahl der Vortherapien oder genetischen Risi-

kofaktoren. In Monat 26 lag das geschätzte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) in der Gesamtpopulation bei 75%, die Gesamtüberlebensrate bei 83%. Auch bei prognostisch ungünstiger 17p-Deletion, die ein Drittel der Patienten aufwies, sprachen 68% auf Ibrutinib an. Nach zwei Jahren waren etwa 60% noch progressionsfrei.

### Hohe Ansprechraten und Verträglichkeit

Auf dem ASH 2013 wurden eine Reihe von Studien zur Therapie mit Ibrutinib vorgestellt, die die guten Sicherheits- und Effektivitätsdaten des BTK-Inhibitors bei CLL bestätigten. So zeigten sich bei O'Brian et al. [2] an 148 Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) ab Grad 2 bei 43% der Patienten im ersten Jahr und bei 32% im folgenden Jahr, die bei nur zwölf Patienten zu einem Therapieabbruch führten. Die Ansprechraten bei therapienaiven Patienten erreichte 86% und 88% bei therapierefraktären Patienten. In Monat 30 waren 76% noch progressionsfrei.

In einer Single-Center-Phase-II-Studie [3] mit 53 Patienten mit und ohne 17p-Deletion (n=29 und n=24) zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten eine partielle Response bei 66% in der Gesamtgruppe (53% bei Patienten mit und 82% bei Patienten ohne Deletion). Die Differenz im Ansprechen war dabei auf den langsameren Rückgang der behandlungsinduzierten Lymphozytose bei Patienten mit 17p-Deletion zurückzuführen. Nach 22 Monaten waren 85% in der Gruppe mit und 100% in der Gruppe ohne 17p-Deletion noch progressionsfrei.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse – vorwiegend Grad 1 – waren Diarrhö (41%), Arthralgie (30%) und Rash (27%), die häufigsten unerwünschten Ereignisse ab Grad 3 Pneumonie (5%) und Rash (2%).

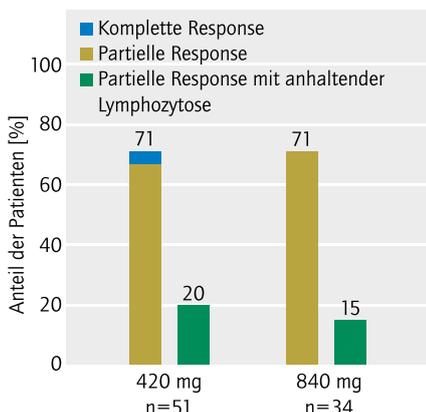


Abb. 1. Ansprechraten unter Ibrutinib bei Patienten mit CLL [mod. nach 1]

Burger et al. untersuchten an 40 Hochrisikopatienten Ibrutinib (420 mg/Tag) in Kombination mit Rituximab [4]. Hier sprachen 85% mit einer partiellen und 10% mit einer kompletten Response an. Das mediane PFS in Monat 18 war 78% in der Gesamtgruppe und 72% bei Patienten mit 17p-Deletion. Auch hier waren unerwünschte Wirkungen vorwiegend von Grad 1–2 und die häufigste Toxizität Grad  $\geq 3$  Pneumonie mit 10%.

In einer Studie zur Kombination von Ibrutinib mit Chemotherapie (Bendamustin/Rituximab bei 30 Patienten) konnte ebenfalls ein günstiges Toxizitätsprofil gezeigt werden [5]. Das Sicherheitsprofil war weitgehend konsistent mit dem Profil der Chemotherapie. Auch unter der neuen Kombination dominierten Toxizitäten Grad 1–2, das häufigste höhergradige unerwünschte Ereignis war Neutropenie in 40% der Patienten. 28 Patienten sprachen auf die Therapie an, davon fünf mit einer kompletten Response. Die Ansprechraten erscheinen unabhängig vom Risikoprofil. Derzeit wird die Kombination in einer Phase-III-Studie untersucht.

Die randomisierte Phase-III-Studie RESONATE verglich Head to Head

Ofatumumab als zugelassene Therapie gegen Ibrutinib an Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL beziehungsweise mit SLL. Sie wurde aufgrund der signifikanten Überlegenheit des BTK-Inhibitors nach einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen [6].

### Ibrutinib beim Mantel-Zell-Lymphom

In einer einarmigen Phase-II-Studie [7] erhielten 111 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantel-Zell-Lymphom (MCL) – einer seltenen Variante der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) – Ibrutinib in einer Tagesdosis von 560 mg.

86% der intensiv vorbehandelten Patienten (bis zu fünf Therapien inklusive Bortezomib bei 48 Patienten) hatten ein fortgeschrittenes oder Hochrisiko-MCL.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,9 Monate, nach 15 Monaten waren 68% der Patienten in anhaltender Remission – 21% mit einer kompletten und 47% mit einer partiellen Response.

Das mediane PFS war 13,9 Monate. Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht, 58% der Patienten überlebten 18 Monate.

Die häufigsten nichthämatologischen behandlungsassoziierten unerwünschten Wirkungen Grad 1–2 waren Diarrhö, Fatigue und Übelkeit. Pneumonien waren mit 6% die häufigsten Infektionen mit einem Grad  $\geq 3$ . Als häufigste hämatologische unerwünschte Wirkungen Grad 3–4 traten Neutropenien (16%), Thrombozytopenien (11%) und Anämien (10%) auf.

### Quelle

Priv.-Doz. Dr. Georg Heß, Mainz; Presseworkshop „Zukunftsarbeit in der Onkologie: Die hämatologische Forschung und Entwicklung von Janssen“, Frankfurt, 14. Januar 2014, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

### Literatur

1. Byrd JC, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32–42.
2. O'Brian S, et al. ASH 2013; Poster Presentation, Abstract #4163.
3. Farooqi M, et al. ASH 2013; Oral Presentation, Abstr. #673.
4. Burger J, et al. ASH 2013; Oral Presentation, Abstr. #675.
5. Brown JR, et al. ASH 2013; Oral Presentation, Abstr. #525.
6. [ir.pharmcyclics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=817545](http://ir.pharmcyclics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=817545)
7. Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.

Michael Koczorek, Bremen

## TNF- $\alpha$ -Blocker und darüber hinaus

### Etablierte und neue Targets in der Rheumatologie

Der Erkenntniszuwachs in der Pathologie rheumatischer Erkrankungen sorgt dafür, dass die Entwicklungspipeline auch in Zukunft gut gefüllt ist. Darunter sind viele Substanzen, die bereits aus der Onkologie bekannt sind. Ihr für die Anwendung in der Rheumatologie neuartiges Verträglichkeitsprofil erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung. Die TNF- $\alpha$ -Blocker werden aber auch in absehbarer Zukunft ein unentbehrliches Standbein in der Therapie rheumatischer Erkrankungen bleiben. So das Fazit einer von MSD Sharp & Dohme organisierten Fortbildungsveranstaltung

Die Welle von Innovationen in der Therapie rheumatischer Erkrankungen wird nach Ansicht von Schulze-Koops, München, auch im nächsten Jahrzehnt anhalten. Die immunologische Therapieforschung konzentriert sich dabei im Wesentlichen auf vier Targets:

- Funktionelle Targets: Adhäsion-/Chemokinmoleküle, hämatologische Stammzellen
- Zelluläre Target: B- und T-Zellen
- Humorale Targets: Zytokine, Wachstumsfaktoren
- Intrazelluläre Targets: Signaltransduktionskaskaden, RNA/DNA

### Gut gefüllte Entwicklungspipeline

Neben den Chemokinen sind auch die Chemokin-Rezeptoren (CCR) in der Rheumatologie ein attraktives Target. Auf dem ACR(American college of rheumatology)-Kongress 2013 wurden Daten von In-vitro- und In-vivo-Modellen der rheumatoiden Arthritis (RA) und der Psoriasis zur Wirksamkeit oraler CCR1- und CCR6-Inhibitoren vorgestellt [1]. CCR1 und CCR6 regeln die synoviale Rekrutierung von Monozyten bzw. Th17-Zellen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine komplette Blockade der CCR1- bzw. CCR6-vermittelten Chemotaxis von Monozyten bzw. CD4-T-Zellen bei hoher Spezifität der beiden Inhibitoren möglich ist. Klinisch resultierte die CCR6-Inhibition in Mausmodellen in einer deutlich reduzierten Hautmanifestation der Psoriasis.

Die autologe hämatologische Stammzelltransplantation wurde in Pilotstudien bei mehr als 1500 Patienten mit systemischer oder limitierter Sklerose, SLE (systemischem Lupus erythematoses), RA und juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) untersucht. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 85%, das progressionsfreie Überleben 43%. Besonderes Augenmerk gilt der transplantationsbedingten Mortalität in den ersten 100 Tagen. Sie bewegt sich zwischen 1% (RA) und bis zu 11% (SLE, JIA) [2, 3].

Unter den B-Zell-gerichteten Therapien erwies sich der in der Myelomtherapie bereits etablierte Proteasom-inhibitor Bortezomib im Mausmodell der therapierefraktären Lupus-Nephritis als sehr wirksam [4]. Die Substanz wird derzeit bei weiteren Autoimmunerkrankungen untersucht. Bei T-Zell-abhängigen Pathomechanismen setzt man Hoffnungen auf eine selektive Aktivierung von regulatorischen T-Zellen. Der monoklonale Antikörper Tregolizumab (BT061) führte hier in Phase-II-Studien bereits nach sechs Wochen zu einem guten ACR-Ansprechen (ACR 20/50/70: 67/33/17%).

In der Phase II sind auch einige Anti-Zytokin-Therapien, beispielsweise der Anti-IL-17A-Antikörper Secukinumab oder Mavrilimumab, das gegen die  $\alpha$ -Untereinheit des GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor)-Rezeptors gerichtet ist [5]. Erste positive Phase-III-Daten liegen zu dem Anti-IL-12/23-Antikörper Ustekinumab bei der Psoriasis-Arthritis (PsA) vor [6]. Weitere Studien bei anderen Autoimmunerkrankungen laufen.

Hohe Erwartungen stellt man an die epigenetische Therapie in der Rheumatologie. Mithilfe von MicroRNA (mRNA) als Target hofft man, die DNA/RNA-Transkriptionsmechanismen gezielt beeinflussen zu können. Darüber hinaus drängt jetzt eine Vielzahl von Substanzen in die Rheumatologie, die als zielgerichtete Therapien in der Onkologie zugelassen wurden. Sie beeinflussen die vor allem intrazellulären Signaltransduktionswege. Das Beispiel des JAK-Inhibitors Tofacitinib zeigt jedoch, dass das neuartige Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen von den Zulassungsbehörden durchaus unterschiedlich (USA: Zulassung;

EU: negative CHMP-Beurteilung) bewertet wird.

### Ausblick für die Praxis

Bis sich diese neuen Wirkstoffe in der Praxis etablieren werden, dürfte aber noch einige Zeit vergehen. Bis dahin und darüber hinaus werden die TNF- $\alpha$ -Blocker ein unentbehrliches Standbein der Therapie rheumatischer Erkrankungen bleiben, so Prof. Dr. Jürgen Wollenhaupt, Schön-Klinik, Hamburg-Eilbek. Dafür sorgen nicht zuletzt die gute Dokumentation und der lange Erfahrungszeitraum mit diesen Substanzen. Der Rheumatologe verwies beispielhaft auf Golimumab als Vertreter der neuesten Generation von TNF- $\alpha$ -Blockern. Hier liegen inzwischen fünf Phase-III-Studien mit einem Follow-up von fünf Jahren bei Patienten mit RA, PsA und ankylosierender Spondylitis vor.

Vergleichsweise wenig Daten liegen jedoch zur Zweitlinientherapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern vor. Die GO-AFTER-Studie ist hier die einzige prospektive Studie zur Wirksamkeit eines TNF- $\alpha$ -Blockers bei Patienten mit TNF- $\alpha$ -Blockade als Vortherapie. Die auf dem ACR 2013 präsentierten 5-Jahres-Daten zeigen für Golimumab 50 mg plus Methotrexat eine anhaltend gute Wirksamkeit (ACR 20/50/70: 80/40/25%) [7].

## Chronische HCV-Infektion Genotyp 1

### Faldaprevir in interferonbasierten und interferonfreien Therapieschemata

Der HCV (Hepatitis-C-Virus)-Proteasehemmer Faldaprevir wird sowohl als interferonbasierte Dreifachtherapie als auch ohne Interferon entwickelt. Zurzeit bearbeitet die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) beschleunigt den Zulassungsantrag für Faldaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Eine Heilung mit der Faldaprevir-basierten Dreifachtherapie erreichten bis zu 88% der therapie-naiven Patienten und 70% der vorbehandelten Patienten mit Relapse. Die aktuellen Daten zum Studienprogramm des Proteasehemmers wurden auf einer Pressekonferenz des Unternehmens Boehringer Ingelheim in Hamburg diskutiert.

Eine Faldaprevir-basierte Dreifachtherapie könnte im zweiten Halbjahr 2014 für Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 zur Verfügung stehen.

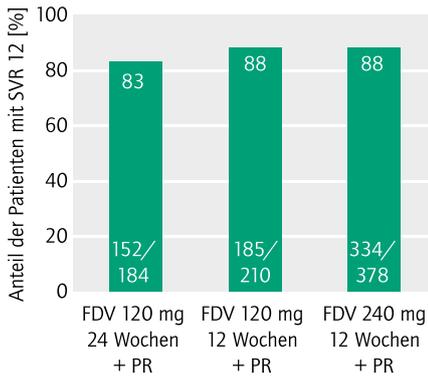
### Quelle

Prof. Dr. Jürgen Wollenhaupt, Hamburg; 7. TNF- $\alpha$ -Forum „Rheumatologie, München, 17. Januar 2014, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH.

### Literatur

1. Dairaghi D, et al. ACR 2013, Abstract 1792.
2. Burt RK, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013;381:1116-24.
3. Daikeler T, et al. [Stem cell treatment of autoimmune disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:1684-6.
4. Taddeo A, et al. A8.35 Long-lived plasma cell dynamics in autoimmunity: from the homeostasis of the immunological memory to new therapeutic challenges. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 1):A90.
5. Burmester GR, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1445-52.
6. Ritchin C, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan 30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655 [Epub ahead of print].
7. Smolen J, et al. ACR 2013, Abstract 2325.

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München



**Abb. 1.** Anteil therapienaiver Patienten mit SVR12 (Sustained virological Response 12 Wochen nach Therapieende) nach Behandlung mit unterschiedlichen Regimen [4];  
FDV: Faldaprevir; PR: Peginterferon plus Ribavirin

Basis des Zulassungsantrags für Faldaprevir ist das Studienprogramm STARTVerso™, in dem therapienaive und vorbehandelte HCV-Patienten sowie Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion therapiert wurden.

### Therapienaive Patienten

In den beiden identisch angelegten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien STARTVerso™ 1 (n=652) und 2 (n=657) erhielten *therapienaive* Patienten mit HCV-Genotyp 1 Peginterferon plus Ribavirin (PR) und zusätzlich Faldaprevir (120 oder 240 mg) oder Plazebo. Nach 12 bzw. 24 Wochen erfolgte in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie eine vordefinierte Änderung des Regimes [4]. Insgesamt 84% der Patienten unter Faldaprevir (120 oder 240 mg) plus PR sprachen früh auf die Therapie an und erfüllten damit in dieser Studie die Kriterien für eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen. Die SVR12-Raten (Sustained virological Response 12 Wochen nach Therapieende, definiert als Abwesenheit nachweisbarer Virus-RNA im Serum) zwischen Patienten, die über 12 Wochen, und Patienten, die über 24 Wochen mit Faldaprevir plus PR behandelt wurden, waren mit 88% bzw. 83% vergleichbar (Abb. 1).

### Vorbehandelte Patienten

In der Studie STARTVerso™ 3 wurden 678 vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp 1, die unter der Vortherapie einen Relapse hatten, ebenfalls mit PR behandelt und erhielten zusätz-

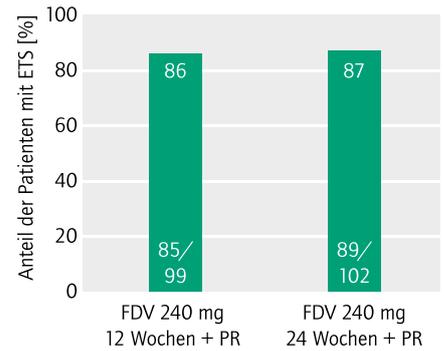
lich Plazebo-kontrolliert Faldaprevir (240 mg). Auch hier variierten die Regime in den einzelnen Armen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie [3].

Insgesamt 70% der Relapser erreichten eine SVR12. Bis zu 87% der Patienten in der Relapse-Gruppe, die mit Faldaprevir plus PR behandelt wurden, erreichten einen ETS (Early treatment success) und erfüllten damit in dieser Studie die Kriterien für eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen (Abb. 2). Bei Patienten, die auf die Vorbehandlung partiell angesprochen hatten, betrug die SVR12-Rate bis zu 58% und bei Nullrespondern 33%. Die Faldaprevir-basierte Dreifachtherapie über 24 Wochen erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu der 12-wöchigen Dreifachtherapie.

Sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die mindestens eine mittelschwere Ausprägung hatten, gastrointestinale Ereignisse (bis zu 20%) und Anämie (rund 14%), wobei letztere auf die Ribavirin-Gabe zurückgeführt wurde.

### HIV/HCV-koinfizierte Patienten

Therapienaive und vorbehandelte HCV-Patienten Genotyp 1 mit einer HIV-Koinfektion profitieren ebenfalls von der Faldaprevir-basierten Dreifachtherapie wie eine Interimsanalyse der Studie STARTVerso™ 4 (n=310) belegte [6]. Bis zu 84% der HCV/HIV-koinfizierten Patienten erreichten eine nicht nachweisbare Viruslast vier Wochen nach Ende der Dreifachtherapie (SVR4) mit Faldaprevir (Abb. 3). Am häufigsten berichteten die Patienten über Übelkeit (37%), Müdigkeit (34%),

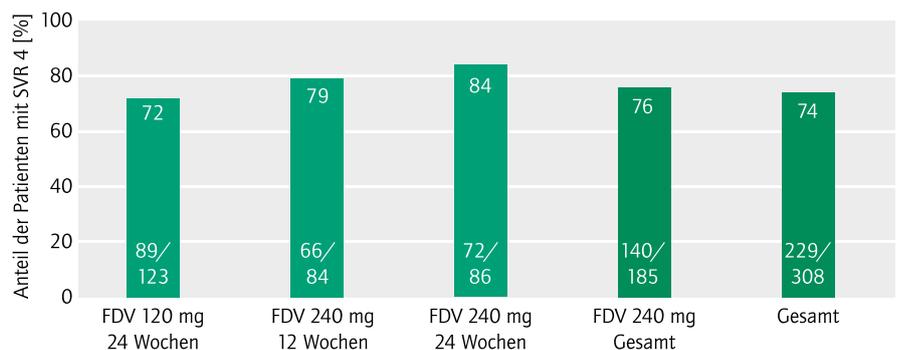


**Abb. 2.** Anteil vorbehandelter Patienten mit ETS (Early treatment success) nach Behandlung mit unterschiedlichen Regimen [3];  
FDV: Faldaprevir; PR: Peginterferon plus Ribavirin

Diarrhö (27%), Kopfschmerzen (25%), Asthenie (23%) und Appetitlosigkeit (21%).

### Interferonfreie Therapieregime

In dem interferonfreien Studienprogramm HCVersto™ wurde Faldaprevir mit dem nichtnukleosidischen Polymerasehemmer Deleobuvir und Ribavirin bei therapienaiven Genotyp-1b-Patienten kombiniert. In der Studie SOUND-C3 (n=32) erreichten 95% der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1b mit einer 16-wöchigen Kombinationstherapie aus Faldaprevir (1-mal täglich 120 mg), Deleobuvir 2-mal täglich 600 mg, ohne Induktionsphase) und Ribavirin (gewichtsadaptiert) eine SVR (19/20), während nur zwei von 12 Patienten mit HCV-Genotyp 1a und dem günstigen Polymorphismus IL28B geheilt wurden [2]. Eine Interferon- und Ribavirin-freie Dreifachtherapie aus den drei direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, directly acting antiviral drugs) Faldaprevir (1-mal täglich 120 mg), Deleobuvir (2-mal täglich 600 mg) und dem HCV-NS5A-Inhibitor PPI-668 (1-mal täg-



**Abb. 3.** Anteil HIV-koinfizierter Patienten mit SVR4 (Sustained virological Response 4 Wochen nach Therapieende) nach Behandlung mit unterschiedlichen Regimen [6];  
FDV: Faldaprevir; PR: Peginterferon plus Ribavirin

lich 200 mg) wurde an 36 therapienai-ven HCV-Patienten mit Genotyp 1a un-tersucht [5]. Zwei Drittel der Patienten hatten den schwer zu behandelnden non-CC-IL28B-Genotyp und ein Drittel Mutationen im Hepatitis-C-Virus (HCV-NS5A- und/oder NS5B-Resistenzen), die das Ansprechen auf eine HCV-Therapie beeinflussen können. Die Patienten erhielten Faldaprevir (1-mal täglich 120 mg), Deleobuvir (2-mal täglich 600 mg oder 2-mal täglich 400 mg) und PPI-668 (1-mal täglich 200 mg) mit und ohne Ribavirin. Die Interimsanalyse ergab für 97% (28/29) der Patienten ein rasches virologisches Ansprechen nach vier Behandlungswochen. Bei 100% (13/13) der Patienten, die bisher die 12-wöchige Therapie abgeschlossen hatten, konnte zum Therapieende keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden.

Nach Auswertung der bisherigen Er-gebnisse der Studien HCverso®1 und 2

hat Boehringer Ingelheim beschlossen die Entwicklung Deleobuvir-haltiger Regime nicht fortzusetzen. Laufende Zulassungsverfahren von Faldaprevir seien davon nicht betroffen [1].

#### Quelle

Prof. Zeuzem, Johann Wolfgang Goethe-Univer-sität Frankfurt, Prof. Christoph Sarrazin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Pres-sekonferenz „A World of Difference – ein inter-aktiver Blick in die Zukunft der HCV-Therapie“, Frankfurt, 3. Dezember 2013, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

#### Literatur

1. Boehringer Ingelheim. Pressemeldung „Boehringer Ingelheim Announces Phase 3 SVR12 Results in HCV/HIV Co-Infected Pa-tients Treated with Faldaprevir, 06.03.2014.
2. Dufour JF, et al. Interferon-free treatment with faldaprevir, deleobuvir (BI 207127) and ribavirin in SOUND-C3:95% SVR12 in HCV-GT1b. The Livermeeting 2013; Abstract 1102.
3. Jacobson I, et al. STARTVerso 3: A ran-domized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of faldaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavi-

rin in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. The Livermeeting 2013; Abstract 1100.

4. Jensen D, et al. A pooled analysis of two ran-domized, double-blind placebo-controlled phase III trials (STARTVerso 1&2) of faldapre-voir plus pegylated interferon alfa-2a and riba-voirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype-1 infection. The Liver-meeting 2013; Abstract 1088.
5. Lalezari J, et al. Rapid and consistent virolo-gic responses in a phase 2 trial of a new all-oral combination of faldaprevir, deleobuvir, and PPI-668, with and without ribavirin, in patients with HCV genotype-1a infection. The Livermeeting 2013; Abstract LB20.
6. Rockstroh J, et al. STARTVerso 4 phase III trial of faldaprevir plus peg interferon alfa-2a and ribavirin (PR) in patients with HIV and HCV genotype 1 co-infection: end of treatment re-sponse. The Livermeeting 2013; Abstract 1099.

Andrea Warpakowski,  
Itzstedt

#### Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält die Beilagen AMT express Nr. 119 und AMT express Nr. 120 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

#### Herausgeber

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

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße  
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux  
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 1061, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

#### Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
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. 32 vom 1. 10. 2013

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

#### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Dop-pelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 auf-einander 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 Bei-träge 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 Nach-druckrechten, zur elektronischen Speicherung in Daten-banken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektro-nischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfälti-gung 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 Bei-träge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingerei-

chte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Ori-ginalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publika-tionen 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 eingetra-gene 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 Dosierun-gsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr über-nommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosie-rungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindi-kationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abwei-chen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2014 Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.  
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg  
StraÙe 722, 70329 Stuttgart

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Dimethylfumarat** (Tecfidera, Biogen): bei schubförmig remittierender multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 5/2013)
- **Macitentan** (Opsumit, Actelion) bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) (siehe Notizen Nr. 12/2013)
- **Nasalen Grippeimpfstoff** (Fluenz Tetra, MedImmune LLC) zur nasalen Gripeschutzimpfung bei Kindern ab zwei Jahren und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren (siehe Notizen Nr. 11/2013)

Zulassungsempfehlung für **Canagliflozin/Metformin** (Vokanamet, Janssen-Cilag): Die fixe Kombination des SGLT2-Hemmers mit Metformin soll angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Ernährungsumstellung und körperlicher Ertüchtigung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Es sind Tabletten in verschiedenen Dosierungen verfügbar: jeweils 50 oder 150 mg Canagliflozin kombiniert mit 850 oder 1000 mg Metformin.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Zulassungsempfehlung für **Elosulfase alfa** (Vimizim, BioMarin): Das Enzym soll bei Mucopolysaccharidose Typ IVA (Morquio-A-Syndrom), einer seltenen, autosomal rezessiv vererbten lysosomalen Speicherkrankheit angewendet werden. Elosulfase alfa wurde als Orphan-Drug zugelassen (siehe auch Meldungen der FDA).

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Zulassungsempfehlung für **Propranolol** (Hemangirol, Pierre Fabre Dermatologie): Der Betablocker steht zukünftig als flüssige Zubereitung (3,75 mg/ml) zur Anwendung in der Pädiatrie bei proliferierendem kindlichem Hämangiom („Blutschwämmchen“) zur Verfügung. Angewendet werden soll Propranolol bei Kindern ab einem Alter von 5 Wochen bis 5 Monaten, die eine systemische Therapie benötigen. Die Zulassungsempfehlung ist eine so genannte PUMA (paediatric use marketing authorisation). Vorteil einer PUMA ist, dass der Hersteller für einen bereits zugelassenen Wirkstoff, für den es kei-

nen Patentschutz mehr gibt, speziell für die Anwendung bei Kindern erneut Patentschutz erhalten kann. Nach Midazolam (Buccolam) im Jahr 2011 ist dies die zweite PUMA.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Zulassungsempfehlung als Compassionate Use für **Sofosbuvir/Ledipasvir** (Sofosbuvir/Ledipasvir, Gilead Sciences): Die fixe Kombination der beiden Virustatika soll bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (HCV-Genotyp 1) angewendet werden, die ein hohes Risiko für ein akutes Leberversagen oder den Tod innerhalb der nächsten 12 Monate aufweisen. Sofosbuvir ist ein oral anwendbarer nucleotidischer Inhibitor des viralen NS5B-Proteins. Als Monosubstanz wurde es bereits Ende letzten Jahres zunächst im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms zugelassen und bereits Anfang dieses Jahres „normal“ zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Zulassungsempfehlung für **Umeclidinumbromid** als Monosubstanz (Incruse, GSK) sowie kombiniert mit **Vilanterol** (Laventair, Anoro, GSK): Das langwirksame Anticholinergikum soll als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt werden. Es ist zur Inhalation als Monotherapie oder in Kombination mit dem langwirksamen Betasympathomimetikum Vilanterol erhältlich.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Anwendungsbeschränkung für **Methysergid** (Methysergid-haltige Arzneimittel) wegen Fibrosiserisiko: Der in der Migräneprophylaxe und bei Clusterkopfschmerz eingesetzte Wirkstoff soll nur noch in schwer therapierbaren Fällen, wenn Standardtherapien versagt haben, eingesetzt werden. Außerdem soll die Behandlung nur von Spezialisten vorgenommen werden. Vor Behandlungsbeginn und im Verlauf alle 6 Monate muss ein Fibrose-Screening durchgeführt werden.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Anwendungsbeschränkung für **Strontiumranelat** (Protelos, Osseor, Servier): Die Anwendung bei Osteoporose soll auf Patienten beschränkt werden, für

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](http://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](http://www.fda.gov)**

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

**BfArM [www.bfarm.de](http://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](http://www.akdae.de)**

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

die keine anderen Therapien infrage kommen. Das PRAC hatte im Januar sogar empfohlen, die Zulassung zur Behandlung der Osteoporose wegen des erhöhten kardialen Risikos vollständig zu widerrufen. Das CHMP empfiehlt nun, die Behandlung sofort zu beenden, wenn der Patient Herz-Kreislauf-Probleme entwickelt. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, dürfen nicht behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

Antrag auf Zulassungserweiterung zurückgezogen für **Icatibant** (Firazyr, Shire): Die Erweiterung der Zulassung war vorgesehen für die Behandlung von ACE-Hemmer-bedingten Angioödem, aber die Daten reichten nicht für eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung. Für hereditäre Angioödeme ist Icatibant bereits seit 2008 zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 21.2.2014

## Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Elosulfase alfa** (Vimizim, BioMarin): Das Enzym wurde beschleunigt zugelassen bei Mucopolysaccharidose Typ IVA (Morquio-A-Syndrom), einer seltenen, autosomal rezessiv vererbten lysosomalen Speicherkrankheit. Die Krankheit wird durch einen Mangel an N-Acetylgalactosamin-6-sulfat-Sulfatase (GALNS) verursacht, dieses kann mit Elosulfase alfa substituiert werden. In den USA leben etwa 800 Menschen mit dem Syndrom.

Mitteilung der FDA vom 14.2.2014

Zulassung für **Tasimelteon** (Hetlioz, Vanda): Der Melatonin-Rezeptoragonist wurde zur Behandlung von Schlafstörungen bei Blinden aufgrund gestörter zirkadianer Rhythmik zugelassen. Blinde leiden häufig unter Schlafstörungen, weil sie wegen des fehlenden Lichts ihren zirkadianen Rhythmus nicht am 24-h-Tag-Nacht-Rhythmus orientieren können.

Mitteilung der FDA vom 31.1.2014

Zulassungserweiterung für **Ibrutinib** (Imbruvica, Sunnyvale): Der Tyrosinkinasehemmer wurde beschleunigt zugelassen zur Behandlung von Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL). Erst vor wenigen Monaten wurde Ibrutinib ebenfalls beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit Mantelzell-Lymphom zugelassen. Ibru-

tinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die wichtig für das Wachstum und Überleben von B-Zellen ist, wobei gesunde B-Zellen offenbar nicht angegriffen werden.

Mitteilung der FDA vom 12.2.2014

**Sicherheitshinweis zu Saxagliptin** (Onglyza, BMS): In einer Studie mit dem DPP-IV-Hemmer kam es zu einer höheren Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz als in der Placebo-Gruppe. Ein erhöhtes Sterberisiko oder Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurde nicht beobachtet. Die FDA prüft nun die Ergebnisse der Studie, ob es einen Zusammenhang zwischen Saxagliptin und dem Risiko einer Herzinsuffizienz gibt.

Mitteilung der FDA vom 11.2.2014

**Sicherheitshinweis zu Testosteron-haltigen Präparaten:** Die FDA überprüft ein potenziell erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod bei Anwendung Testosteron-haltiger Arzneimittel. Derzeit besteht nur ein Verdacht. Ärzte und Öffentlichkeit werden weiter informiert, wenn neue Erkenntnisse vorliegen.

Mitteilung der FDA vom 31.1.2014

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

**Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva** wegen Thromboembolie-Risiko bei unterschiedlichen

Präparaten: Im europäischen Verfahren wurde die Einschätzung bestätigt, dass das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) unter allen niedrig dosierten kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol <50 µg) gering ist, jedoch bestehen Unterschiede hinsichtlich des VTE-Risikos in Abhängigkeit vom enthaltenen Gestagen: Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Präparate, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, das geringste VTE-Risiko aufweisen. Es gibt keine Belege dafür, dass bei niedrig dosierten Präparaten Unterschiede hinsichtlich des Risikos für eine arterielle Thromboembolie bestehen.

Vor der Verordnung sind die individuellen VTE-Risikofaktoren der Patientin und die Unterschiede zwischen den Präparaten zu berücksichtigen und während der Behandlung regelmäßig neu zu beurteilen. Die Patientinnen sind über Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu informieren. Für die Praxis werden eine entsprechende Checkliste und eine Patientinnenkarte zur Verfügung gestellt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 4-2014 vom 31.1.2014

Bettina Christine Martini, Legau

## Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult

Mäßige bis schwere rheumatoide Arthritis –  
Anti-IL-6-Antikörper Tocilizumab subkutan und intravenös vergleichbar wirksam