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

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

SSN 0723-6913
3. Jahrgang · Heft 6
uni 2015
lerausgegeben von
rof. Dr. med. Hans-C
rof. Dr. med. Roland
rof. Dr. med. Frank I

Christoph Diener, Essen Gugler, Karlsruhe Lammert, Homburg Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler.

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtko. Witten/

Herdecke Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz

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

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

Dr. Stefan Fischer Solveig Langer Rika Rausch Dr. Tanja Saußele

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Telefon (0711) 25 82-234 Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haaq i. OB/München Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald Prof. Dr. med. Klaus Lieb. Mainz

Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin Prof. Dr. med. Michael Weller. Zürich Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in: **EMBASE**

Chemical Abstracts

Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

FAITORIA		

Hans-Christoph Diener, Essen

Fortschritte in der Migräne-Therapie

179

Übersicht

Hans-Christoph Diener, Dagny Holle, Kasja Solbach, Steffen Nägel, Jan Burmeister, Jana-Isabel Huhn, Mark Obermann und Tim Hagenacker, Essen

Calcitonin Gene-Related Peptide und Migräne

181

Zertifizierte Fortbildung

185

Frank Block und Annett Schoenhof, Schwerin

Unerwünschte Wirkungen der modernen MS-Therapie

187

Peter Wutzler, Jena, Ralf Baron, Kiel, Stefan Grabbe, Mainz, Gerd E. Gross, Rostock, Roland Hardt, Mainz, und H. Martina Lilie, Hamburg

Aktueller Stand der Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster - ein Update

192

Neue Arzneimittel in der Diskussion

My-Hanh Nguyen, Berlin

Pomalidomid PraxisCheck

198

Neuer Arzneistoff aus der Gruppe der immunmodulierenden Substanzen (IMiD®) zur Behandlung des multiplen Myeloms

Stefan Knop, Würzburg

Pomalidomid beim fortgeschrittenen multiplen Myelom -Standortbestimmung und Ausblick PraxisCheck

203

Aus Expertensicht

Klinische Studie

Hans-Christoph Diener, Essen

Schädel-Hirn-Trauma: Progesteron weder in der Frühtherapie noch bei schwerer Erkrankung wirksam

205



Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

207

209

Multiple Sklerose: Skandinavische Studie zeigt kein erhöhtes Risiko durch tetravalente HPV-Impfung – Schlaganfall-Risiko: Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und ischämischen Insulten – Schlaganfall-Akuttherapie: Transkranielle Lasertherapie akut nicht wirksam

Therapiehinweise

Schlaganfallprävention: Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und Dialyse – Rkuter Schlaganfall: Säurehemmende Medikation begünstigt nosokomiale Pneumonie – Zerebrale Blutung: Einnahme von Statinen bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen – Reue orale Antikoagulanzien: Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit Dissektion der hirnversorgenden Arterien – Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse: Niedrig dosiertes Aspirin bei japanischen Risikopatienten unwirksam - ALK-positives nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Crizotinib zur Erstlinientherapie in Betracht ziehen?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

216

ALK-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom: Weiterbehandlung nach Krankheitprogress und Lebensqualität unter Crizotinib

219 Notizen

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

218 **Impressum**

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Fortschritte in der Migräne-**Therapie**

Die Migräne galt bis vor 30 Jahren als eine Modekrankheit überkandidelter Frauen mit hysterischem Hintergrund. Paradigmatisch ist der Satz in Erich Kästners Pünktchen und Anton, wenn es heißt, Frau Direktor hat Migräne: Migräne ist, wenn man eigentlich gar keine Kopfschmerzen hat. Der wissenschaftliche Weg von den vermeintlich eingebil-



deten Kopfschmerzen zu einer biologischen Erkrankung des Gehirns war weit. Den Durchbruch brachten vor 25 Jahren die Triptane. Es war zum ersten Mal gelungen, basierend auf biologischen Erkenntnissen zu Serotonin-Rezeptoren in den Wänden von hirnversorgenden Gefäßen, eine neue Arzneimittelgruppe zu entwickeln, die spezifisch bei der Migräne wirksam war und bei anderen Kopfschmerzen wie Spannungskopfschmerzen nicht wirkte. Im Vergleich mit den bis dahin verfügbaren Arzneimitteln wie "einfachen" Analgetika und Mutterkornalkaloiden war diese Arzneimittelgruppe jetzt deutlich wirksamer und hatte fast keine unerwünschten Wirkungen. Für viele von Migräne schwer betroffene Patienten ergaben sich ganz neue Lebensperspektiven, da sie jetzt nicht mehr wie früher ein oder zwei Tage am Stück in einem verdunkelten Raum mit heftigem Erbrechen und unerträglichen Kopfschmerzen leiden mussten.

Seitdem gibt es rasante Fortschritte in der Forschung zur Biologie der Migräne. In der Zwischenzeit zeigt sich eindeutig, dass die Migräne primär eine Erkrankung von schmerzmodulierenden Systemen im Gehirn ist und nicht - wie früher vermutet – ausschließlich durch eine Dilatation von Gefäßen in der Dura und an der Schädelbasis zustande kommt. Anfang der 1990er-Jahre wurden dann auch zunehmend andere Neurotransmitter auf ihre Bedeutung bei der Migräne untersucht. Es zeigte sich, dass während Migräneattacken beispielsweise Substanz P ausgeschüttet wird. Arzneimittel, die gezielt diese Ausschüttung von Substanz P hemmten, waren allerdings zur Behandlung akuter Migräneattacken nicht wirksam. In der Folgezeit wurde im venösen Blut der Jugularis während Migräneattacken eine erhöhte Konzentration von CGRP (Calcitonin gene-related peptide) gefunden. Die Konzentration von CGRP nahm dramatisch ab, wenn eine Migräneattacke erfolgreich mit subkutanem Sumatriptan behandelt wurde. Es zeigte sich dann aber, dass es fast unmöglich ist, tierexperimentelle Befunde mit CGRP zu erheben, da sich der CGRP-Rezeptor bei Nichtprimaten so erheblich vom CGRP-Rezeptor beim Menschen unterscheidet, dass hier pharmakologische Experimente nicht durchgeführt werden konnten.

Der nächste logische Schritt war, Substanzen zu entwickeln, die den CGRP-Rezeptor blockieren. Wenig erstaunlich waren diese Substanzen dann zur Behandlung akuter Migräneattacken wirksam und hatten geringe unerwünschte Wirkungen. Da die CGRP-Antagonisten nicht vasokonstriktiv wirksam sind, schienen sie ideale Migränemittel bei Patienten zu sein, bei denen aufgrund von vaskulären Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall Triptane kontraindiziert sind. Es wurden mehrere CGRP-Antagonisten entwickelt, die alle in klinischen Prüfungen gegenüber Placebo bei der Behandlung akuter Migräneattacken überlegen waren und eine ähnliche Wirksamkeit wie Triptane hatten. Die amerikanische Zulassungsbehörde verlangte dann aber Langzeit-Studien, bei denen diese Arzneimittel täglich eingenommen wurden. Hintergrund war die Erfahrung, dass fast alle Schmerz- und Migränemittel von einer kleinen Minderheit von Migränepatienten häufig und zum Teil täglich genommen werden. Man wollte herausfinden, ob diese Substanzen – ähnlich wie die Triptane und Mutterkornalkaloide - zu medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen führen könnten. Bei der täglichen Gabe tauchten dann aber die ersten Probleme auf, da einige Patienten deutlich erhöhte Leberwerte hatten. Daraufhin wurde die gesamte Entwicklung der CGRP-Antagonisten eingestellt.

Der therapeutische Ansatz, CGRP zu beeinflussen, wurde jedoch nicht aufgegeben. Vier Pharmafirmen entwickelten in der Folgezeit monoklonale humanisierte Antikörper gegen zirkulierendes CGRP. Damit sollte dieser Neurotransmitter, der extrem vasodilatatorisch wirkt, antagonisiert werden. Die Antikörper sind so groß, dass sie die Bluthirnschranke nicht überwinden können und damit keine zentrale Wirkung haben. Dies ist wichtig, da CGRP-Rezeptoren und CGRP selbst ubiquitär im Gehirn vorhanden sind mit der größten Dichte im Kleinhirn. In der Folgezeit zeigte sich dann zunächst in kleinen Phase-II- und später auch in Dosis-Findungsstudien, dass die Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der Migräne wirksam sind. Der absolute Wirkungsunterschied zu Placebo ist allerdings nicht sehr groß. Dies mag daran liegen, dass diese Substanzen parenteral gegeben werden und Migränemittel, die injiziert werden, immer einen höheren Placebo-Effekt hervorrufen als Migränemittel beziehungsweise Migräneprophylaktika, die oral gegeben werden. Sollte es tatsächlich der Fall sein, dass diese Migräneprophylaktika etwas weniger wirksam sind als die bisher verwendeten Betablocker, Calciumantagonisten, Amitriptylin und die Antiepileptika Valproinsäure und Topiramat, wäre ihr großer Vorteil, dass sie fast keine unerwünschte Wirkungen aufweisen. Unbekannt ist allerdings bisher, wie häufig bei einer Langzeit-Anwendung dieser CGRP-Antikörper der menschliche Organismus eigene Antikörper gegen den therapeutischen Antikörper produziert und ob es dann zu einem Wirkungsverlust oder zu einer anaphylaktischen Reaktion kommt. Dessen ungeachtet haben für die meisten neuen Substanzen die großen Phase-III-Studien zur Prophylaxe von Migräne und Cluster-Kopfschmerz begonnen. Sollten die Substanzen dort wirksam sein und sollte sich das Nebenwirkungsprofil bestätigen, hätten wir eine weitere wirksame und nebenwirkungsarme Prophylaxe der Migräne zur Verfügung.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Calcitonin Gene-Related Peptide und Migräne

Hans-Christoph Diener, Dagny Holle, Kasja Solbach, Steffen Nägel, Jan Burmeister, Jana-Isabel Huhn, Mark Obermann und Tim Hagenacker, Essen

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) gewinnt eine zunehmende Bedeutung als Target in der Behandlung von chronischer und episodischer Migräne. Dieses stark vasodilatierend wirkende Neuropeptid spielt eine wichtige Rolle in der Transmission nozizeptiver Signale im Bereich des trigeminalen Schmerzsystems und damit auch in der Entstehung von Migräneattacken. Die bislang in klinischen Studien untersuchten Substanzen, die über eine Antagonisierung von CGRP wirken, haben zwei unterschiedliche Wirkansätze: als direkte CGRP-Rezeptorantagonisten oder als monoklonale Antikörper gegen CGRP. Direkte CGRP-Rezeptorantagonisten haben das Potenzial, als wirksame Akuttherapeutika eingesetzt zu werden. Jedoch haben sich die vier in klinischen Studien untersuchten Substanzen aufgrund unzureichender oraler Absorption, potenzieller Lebertoxizität oder zahlreicher Interaktionen als impraktikabel erwiesen.

Ein neuerer Ansatz, monoklonale Antikörper gegen CGRP beziehungsweise den CGRP-Rezeptor in der Migräneprophylaxe einzusetzen, erscheint dagegen vielversprechender. Die zurzeit erfolgten Phase-II-Studien deuten auf eine belegbare Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil hin.

Arzneimitteltherapie 2015;33:181-4.

Migräne ist die häufigste neurologische Erkrankung. Etwa 11% aller Erwachsenen leiden unter Migräne, wobei Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer [18, 26]. Migräne geht mit intermittierenden Kopfschmerzattacken mit intensiven pulsierend-pochenden Kopfschmerzen von 4 bis 72 Stunden Dauer einher, wobei sich der Kopfschmerz bei körperlicher Betätigung verstärkt. Typische Begleitsymptome sind Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Übelkeit und Erbrechen. Etwa 15% aller Patienten leiden unter einer Migräne mit Aura, das heißt mit neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen vor Beginn der Kopfschmerzen. Am häufigsten (>90%) ist hier die visuelle Aura mit der Wahrnehmung von Lichtblitzen oder gezackten Linien, teils gefolgt von Gesichtsfeldausfällen.

Die Therapie akuter Migräneattacken erfolgt mit "einfachen" Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen. Attacken, die auf "einfache" Analgetika nicht ansprechen, werden mit spezifischen Migränemitteln wie den Triptanen behandelt [5], die als Agonisten der Serotonin-5-HT_{1D}- und -5-HT_{1B}-Rezeptoren wirken. Triptane sind bei frühzeitiger Einnahme gut wirksam und haben relativ wenige unerwünschte Wirkungen. Aufgrund ihrer potenziell vasokonstriktorischen Eigenschaften sind sie allerdings bei Patientinnen und Patienten mit vaskulären Erkrankungen wie Angina pectoris, nach einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert [10, 25]. Daher war es notwendig, nach neuen Arzneimitteln zur Akuttherapie der Migräne zu suchen, die keine vasokonstriktorischen Eigenschaften haben und bei diesen Risikopatienten problemlos einsetzbar sind.

Bei Patienten mit häufiger Migräne (>3 Attacken/Monat) oder schweren, mit Akutmedikation nicht gut behandelbaren Attacken besteht die Indikation zu einer medikamentösen und/oder nichtmedikamentösen Migräneprophylaxe [5]. Diese soll die Zahl der Migräneattacken reduzieren und der Entwicklung eines Triptan-/Analgetika-Kopfschmerzes bei zu häufiger Einnahme der Akutmedikation (>10 bzw. 15 Einnahmetage/Monat) vorbeugen. Die meisten hierfür zugelassenen Substanzen wie die Betablocker Propranolol, Bisoprolol und Metoprolol, der Calciumantagonist Flunarizin, die Antiepileptika Topiramat und Valproinsäure sowie das Trizyklikum Amitriptylin sind gut wirksam, jedoch mit einer hohen Nebenwirkungsrate behaftet. Dies führt oft zu einer schlechten Compliance und zu häufigem Therapieabbruch. Hauptproblem der genannten Arzneistoffe (mit Ausnahme von Topiramat) ist das Potenzial für eine Gewichtszunahme und die oft sedierende Wirkung. Valproinsäure sollte darüber hinaus bei Frauen im gebärfähigen Alter angesichts seiner potenziell teratogenen Eigenschaft nur mit größter Vorsicht eingesetzt werden. Auch in der Mi-

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Direktor der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uni-duisburg-essen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle, Dr. med. Kasja Solbach, Dr. med. Steffen Nägel, Jan Burmeister, Jana-Isabel Huhn, Priv.-Doz. Dr. med. Mark Obermann, Priv.-Doz. Dr. med. Tim Hagenacker, Klinik für Neurologie und Westdeutsches Kopfschmerzzentrum, Universitätsklinikum Essen. Hufelandstraße 55, 45147 Essen



gräneprophylaxe ist es daher notwendig, neue Substanzen zu entwickeln, welche die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der bisher eingesetzten Substanzen nicht oder weniger ausgeprägt zeigen.

Calcitonin Gene-Related Peptide

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid bestehend aus 37 Aminosäuren, das von demselben Gen wie Calcitonin kodiert wird, jedoch durch alternatives mRNA-Splicing entsteht. CGRP ist einer der stärksten physiologischen Vasodilatatoren [29]. Es wird in hoher Dichte in Teilen des peripheren und zentralen Nervensystems exprimiert, insbesondere in sensorischen Ganglien, sowie im Nervus trigeminus, wo sich in bis zu 50% der Neuronenpopulation CGRP nachweisen lässt. Dort spielt es eine wichtige Rolle bei der Transmission nozizeptiver Signale [13, 22]. Darüber hinaus ist CGRP mit vielen anderen Neurotransmittern in Schmerzfasern kolokalisiert [20].

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von CGRP spielen sich überwiegend im mikrovaskulären Bereich ab [3]. Im Vergleich zu anderen Vasodilatatoren hat CGRP eine besonders lange Wirkdauer. Die subkutane Applikation von CGRP erzeugt ein deutliches, mehrere Stunden anhaltendes Erythem. Diese Eigenschaft wird bei der Untersuchung von CGRP-Antagonisten am Menschen verwendet, da sie eine Aussage auf die zentrale Wirksamkeit erlaubt. Die vasodilatatorischen Eigenschaften von CGRP lassen sich an den meisten inneren Organen nachweisen. Besonders ausgeprägt ist der vasodilatatorische Effekt jedoch in duralen und hirnversorgenden Gefäßen [11].

CGRP und Migräne

Es war lange spekuliert worden, ob die während Migräneattacken zu beobachtende Dilatation von zerebralen Arterien durch CGRP vermittelt wird. In der Folgezeit gelang es durch Plasmabestimmungen aus dem Blut der Vena jugularis, der drainierenden Vene für die zerebrale Durchblutung, während Migräneattacken eine erhöhte Konzentration von CGRP nachzuweisen [11]. Die Konzentration von CGRP fiel hingegen ab, wenn eine Migräneattacke erfolgreich mit subkutanem Sumatriptan behandelt wurde [12]. Außerdem kann bei Patienten mit Migräne durch die intravenöse Gabe von CGRP eine Kopfschmerzattacke ausgelöst werden, die eine große Ähnlichkeit mit einer spontanen Migräneattacke aufweist [19], was eine Rolle dieses Neuropeptids in der Pathophysiologie der Migräne untermauert.

Wenn man davon ausgeht, dass es während einer Migräneaura zu einer Inhibition kortikaler Neuronen mit konsekutiver Minderperfusion bestimmter Hirnareale kommt, wäre es gut vorstellbar, dass die darauffolgende Ausschüttung von CGRP verhindert, dass die Minderperfusion so ausgeprägt wird, dass es zu einem Schlaganfall kommt. Welche Rolle CGRP darüber hinaus in der Schmerztransmission spielt, ist bisher beim Menschen ungenügend untersucht. Die meisten Blutgefäße des Gehirns und der Hirnhaut werden durch den N. trigeminus innerviert. Hier zeigt sich, dass insbesondere der 1. Ast des N. trigeminus eine hohe Konzentration an CGRP enthält [23]. Eine Stimulation des N. trigeminus führt zu einer Freisetzung von CGRP. Im Nucleus caudalis des N. trigeminus, in dem die meisten Schmerzinformationen aus den Blutgefäßen des Gehirns, der Hirnhaut und der Kopfhaut sowie der Dura mater eingehen, spielt CGRP eine wichtige Rolle bei der Transmission von Schmerzsignalen über den Hirnstamm und den Thalamus zu höheren kortikalen Regionen [2].

CGRP selbst kann nur sehr schwer die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Daher muss angenommen werden, dass sich die biologische Aktivität von CGRP während akuter Migräneattacken überwiegend am Ganglion des N. trigeminus abspielt, das außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt [9]. Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Ansätze, neue Arzneimittel zur Behandlung der Migräne zu entwickeln, die über CGRP wirken. Die sogenannten CGRP-Antagonisten blockieren die Bindung von CGRP direkt am Rezeptor. Neu entwickelte Antikörper gegen CGRP binden hingegen das Neuropeptid direkt und langfristig, was sie interessant zur Prophylaxe der Migräne macht.

CGRP-Antagonisten

CGRP-Rezeptorantagonisten sind kleine Moleküle, die mit CGRP um die Bindung am Rezeptor konkurrieren. Die Endung der jeweiligen Wirkstoffnamen lautet "gepant". Olcegepant (BIBN4096BS) war der erste CGRP-Antagonist, der zur Behandlung akuter Migräneattacken entwickelt wurde [8]. Die Substanz wird oral nicht absorbiert und musste deshalb intravenös verabreicht werden. In einer Dosisfindungsstudie wurden Dosierungen zwischen 0,25 und 10 mg eingesetzt. Es stellte sich heraus, dass die optimale Dosis 2,5 mg war, mit einer Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden bei 66% der Patienten verglichen mit Placebo bei 27% [24]. Die Wirkung setzte innerhalb von 30 Minuten ein. Unerwünschte Wirkungen waren nur leicht ausgeprägt. Die weitere Entwicklung von Olcegepant wurde jedoch eingestellt, da es nicht gelang, das Molekül so zu verändern, dass es oral absorbiert wer-

Telcagepant (MK-0974) stellte den ersten oral verfügbaren CGRP-Rezeptorantagonisten dar. In einer Phase-II-Studie wurden Dosierungen zwischen 25 und 600 mg untersucht im Vergleich zu 10 mg Rizatriptan und Placebo [17]. Eine Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden wurde bei 46% der Patienten mit Placebo beobachtet, bei 68% mit 300 mg, 48% mit 400 mg und 67% mit 600 mg Telcagepant. Die Verträglichkeit war sehr gut, vergleichbar mit Placebo und besser als unter Rizatriptan. Die Phase-III-Studie wurde dann mit 150 und 300 mg Telcagepant p.o. durchgeführt [16]. Die Vergleichssubstanz war 5 mg Zolmitriptan oder Placebo. Die Studie umfasste 1380 Patienten. Die 300-mg-Dosierung von Telcagepant war in der Wirksamkeit zwei Stunden nach Verabreichung ähnlich wie unter 5 mg Zolmitriptan. Beide waren wirksamer als 150 mg Telcagepant und signifikant wirksamer als Placebo in den verschiedenen primären Endpunkten. Die Nebenwirkungsrate von Telcagepant entsprach derjenigen von Placebo. Im direkten Vergleich mit dem Triptan war die Zeit bis zum Wirkungseintritt später, allerdings blieb die Wirkdauer über 24 Stunden länger bestehen. Die Entwicklung von Telcagepant wurde eingestellt, als sich bei einigen wenigen Patienten erhöhte Leberenzyme fanden [15].

Der dritte CGRP-Rezeptorantagonist, MK-3207, war deutlich potenter als Telcagepant. In der Dosisfindungsphase wurden Dosierungen zwischen 2,5 und 200 mg untersucht. Die beste Wirksamkeit erreichten die Dosierungen 100 und 200 mg, die eine prozentuale Schmerzfreiheit nach zwei Stunden bei 23% bzw. 36% der Patienten aufweisen konnten, verglichen mit 10% unter Placebo [14]. In einer Sicherheitsstudie sollte die Substanz dann bei täglicher Einnahme untersucht werden. Weitere Therapieansätze verfolgten die Fragestellungen, ob MK-3207 prophylaktisch wirkt sowie ob Patienten mit Migräne dazu neigen, wirksame Substanzen zur Akuttherapie zu häufig einzunehmen. In dieser Phase der Erprobung zeigten sich bei einigen Patienten schwerwiegende Leberschäden, sodass die Entwicklung auch dieser Substanz eingestellt wurde [2].

Ein weiterer CGRP-Rezeptorantagonist war BI44370TA, der in einer Dosisfindungsstudie mit 341 Patienten untersucht wurde. Die Dosierungen lagen zwischen 50 und 400 mg, als Vergleich wurden 40 mg Eletriptan oder Placebo eingesetzt. Die wirksame Dosis war 400 mg BI44370TA, und die Wirkung bezüglich Schmerzfreiheit nach zwei Stunden war im Vergleich zu Placebo signifikant besser (27% zu 8,6%; p=0,0016) [4]. Die Verträglichkeit war sehr gut. Die Entwicklung dieser Substanz wurde dennoch eingestellt, da sie zu viele Interaktionen mit anderen Arzneimitteln aufwies. Nachdem es unter MK-3207 zu Leberschäden gekommen war, wurden die Entwicklungen anderer CGRP-Rezeptorantagonisten ebenfalls eingestellt.

CGRP-Antikörper zur Migräneprophylaxe

Der nächste Schritt war die Entwicklung von humanisierten monoklonaler Antikörpern gegen CGRP. Diese Antikörper sind so konstruiert, dass sie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können und somit die CGRP-Rezeptoren im Gehirn nicht direkt beeinflussen, aber die im Blut zirkulierenden CGRP-Moleküle antagonisieren.

Das erste zur Migräneprophylaxe untersuchte Molekül war LY2951742. Dieser vollständig humanisierte monoklonale Antikörper hat eine mittlere Halbwertszeit von 28 Tagen. In einer doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden 218 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen. Sie erhielten zweiwöchentlich entweder Placebo oder 150 mg LY2951742 als subkutane Injektion während einer Dauer von insgesamt 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der Migränetage im Zeitraum zwischen der 9. und 12. Woche. Der Großteil der eingeschlossenen Patienten war weiblich und das mittlere Alter betrug 41,5 Jahre. In der Baseline-Phase hatten die Patienten im Schnitt 6,8 Migränetage pro Monat. Unter der Therapie mit LY2951742 kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion von 4,2 Migränetagen im Vergleich zu 3,0 Tagen unter Placebo (p=0,003) [7].

Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege sowie Bauchschmerzen wurden unter Verum häufiger beobachtet. Ansonsten waren die unerwünschten Ereignisse in beiden Studienarmen vergleich-

ALD403 ist ein weiterer gegen CGRP gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper. In einer Studie zur Prävention von Migränettacken wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit episodischer Erkrankung und 5 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen. Die Patienten erhielten über den Studienzeitraum von 12 Wochen alle zwei Wochen entweder eine intravenöse Infusion mit 1000 mg ALD403 oder Placebo. Es wurden 82 Patienten in der Placebo-Gruppe und 81 Patienten in der ALD403-Gruppe randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 39 Jahre alt und zu 80 % weiblichen Geschlechts. Die durchschnittliche Anzahl der Migränetage betrug 8,6 Tage und die mittlere Zahl der Migräneattacken 6,4 pro Monat. Die mittlere Reduktion der Migränetage in den Wochen 5 bis 8 im Vergleich zur Baseline-Phase betrug -5,6 Tage für ALD403 und -4,6 Tage für Placebo [6]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,0306). Bezüglich der unerwünschten Ereignisse ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. In der Verum-Gruppe wurden lediglich Infektionen der oberen Atemwege etwas häufiger beobachtet.

Ein weiterer humanisierter monoklonaler Antikörper (AMG334), der als einziger gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet ist, wird aktuell zur Prophylaxe der episodischen und der chronischen Migräne untersucht [21, 27, 28]. Ein anderer gegen das CGRP-Molekül gerichteter humanisierter Antikörper ist LBR-101, dessen Phase-II-Evaluation gerade beginnt [1].

Ausblick

Calcitonin gene-related peptide stellt ein interessantes Molekül sowohl für die Akuttherapie wie auch für die Prophylaxe der Migräne dar. Leider waren direkte CGRP-Rezeptorantagonisten entweder durch eine zu geringe orale Absorption nicht praktikabel, wiesen zu viele Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf oder führten zu Leberschäden. Aus diesen Gründen wurde dieser therapeutische Ansatz aufgegeben. Erfolg versprechend sind allerdings zur Prophylaxe der Migräne Antikörper gegen CGRP oder den entsprechenden Rezeptor. Diesbezüglich sind die Daten aus den Phase-II-Studien ermutigend. Für die meisten der bisher entwickelten Substanzen zur episodischen und chronischen Migräne beginnen momentan große Phase-III-Studien. Kritisch ist hier allerdings anzumerken, dass die bisherigen Beobachtungszeiten von 12 Wochen zu kurz sind, um beurteilen zu können, ob die Wirkung längere Zeit anhält. Ein anderes bisher ungelöstes Problem beschäftigt sich mit der Frage, ob es bei Langzeitbehandlung mit CGRP-Antikörpern wiederum zur Bildung von körpereigenen Antikörpern kommt und somit entweder zu einem Wirkungsverlust oder zu einer allergischen Reaktion. Sollten Antikörper gegen CGRP hingegen tatsächlich wirksam und gut verträglich sein, wären sie eine wichtige Therapie-Alternative für alle Patientinnen und Patienten, welche die derzeitigen Migräneprophylaktika entweder infolge von Gegenanzeigen, Unverträglichkeit oder Intoleranz nicht einnehmen können.



Interessenkonflikterklärung

- H-CD hat Honorare für die Planung, Ausführung oder Teilnahme an klinischen Studien, Teilnahme an Advisory Boards oder Vorträgen erhalten von: Addex Pharma, Alder, Allergan, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Autonomic Technology, Bayer Vital, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chordate, CoLucid, Coherex, Electrocore, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Janssen-Cilag, Labrys Biologicals, Lilly, La Roche, 3M Medica, Menarini, Minster, MSD, Novartis, Johnson & Johnson, Pierre Fabre, Pfizer, Schaper und Brümmer, Sanofi, St. Jude Medical und Weber & Weber. Finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte wurde gewährt von: Allergan, Almirall, AstraZeneca, Bayer, Electrocore, GSK, Janssen-Cilag, MSD und Pfizer. Kopfschmerzforschung an der Universitätsklinik für Neurologie und dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen erfolgt durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), und die Europäische Union (EU). Prof. Hans-Christoph Diener besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen.
- DH hat finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte von Grünenthal, Allergan und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erhalten.
- MO hat finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte und/oder Honorare von Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Genzyme, Pfizer, Teva und Heel erhalten. Er hat des Weiteren Forschungsstipendien von Allergan, Electrocore und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erhalten.
- JB, TH, J-IH, SN und KS haben keine Interessenskonflikte zu deklarieren.

Calcitonin gene-related peptide and migraine

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a promising target in the treatment of chronic and episodic migraine. The peptide is a potent vasodilator. It plays an important role in the transmission of nociceptive signals in the trigeminal pain model and has been implicated in the development of migraine attacks. The agents that are antagonists of CGRP have been investigated in clinical trials. Two different approaches to efficacy are studied: 1. direct CGRP receptor antagonists and 2. monoclonal antibodies to CGRP. Clinical studies have provided compelling evidence that direct CGRP receptor antagonists are effective in the acute treatment. However, formulations investigated showed insufficient oral absorption, potential liver toxicity and multiple interactions. Therefore, further investigations were discontinued. The new approach of applying monoclonal antibodies to CGRP or to the CGRP receptor in migraine prophylaxis seems to be more promising. Recent phase-II-studies indicate some efficacy and a relatively low incidence

Key words: CGRP, migraine, migraine prevention, CGRP-antagonist

Literatur

- 1. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the phase 1 program. Cephalalgia 2013:34:483-92.
- 2. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. Headache 2013:53:1230-44.
- 3. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. Physiol Rev 2004;84:903-34.
- 4. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, Reuter U, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. Cephalalgia 2010;31:573-84.
- 5. Diener HC, Evers S, Fördereuther S, Freilinger T, et al. Therapie der Migräne. In: Diener H, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, et al. (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2012:688-718.
- 6. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol 2014;13:1100-7.
- 7. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related

- peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, doubleblind, placebo-controlled study. Lancet Neurol 2014;13:885-92.
- 8. Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. Br J Pharmacol 2000;129:420-3.
- 9. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. Neuroscience 2010;169:683-96.
- 10. Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. Headache 2014;54:1158-72.
- 11. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. Ann Neurol 1988;23:193-6.
- 12. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol 1990:28:183-7
- 13. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 1993;33:48-56.
- 14. Hewitt DI, Aurora SK, Dodick DW, Goadsby PI, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2011;31:712-22.
- 15. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist teleagepant for migraine prevention. Neurology 2014;83:958-66.
- 16. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. Lancet 2008:372:2115-23.
- 17. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology 2008;70:1304-12.
- 18. Katsarava Z. Yoon M. Obermann M. Becker H. et al. Prevalence and sociodemographic differences between episodic and chronic migraine: respondents in a GHC study. Cephalalgia 2009;29:117.
- 19. Lassen L, Jacobsen V, Petersen P, Sperling B, et al. Human calcitonin gene-related peptide (hCGRP)-induced headache in migraineurs. Eur J Neurol 1998:5(Suppl 3):S63.
- 20. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hua X, Hokfelt T, et al. Co-existence of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. Eur J Pharmacol 1985;108:315-9.
- 21. Martelletti P. The therapeutic armamentarium in migraine is quite elderly. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:175-7.
- 22. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. Keio J Med 2011;60:82-9.
- 23. Messlinger K, Lennerz IK, Eberhardt M, Fischer MI, CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. Headache 2012;52:1411-27.
- 24. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl I Med 2004:350:1104-10.
- 25. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R, Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: Data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalalgia 2014;34:5-13.
- 26. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007;27:193-210.
- 27. U.S. National Institutes of Health. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT02174861?term=amg334&rank=5.
- 28. U.S. National Institutes of Health. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT01952574?term=amg334&rank=2.
- 29. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaufmann AJ. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. Brain Res 1994:637:204-10.



Calcitonin Gene-Related Peptide und Migräne

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage trifft zu? Migräne

- A ist die zweithäufigste neurologische Erkrankung
- B ist die häufigste Kopfschmerzerkrankung
- C betrifft Frauen bis dreimal so häufig wie Männer
- D äußert sich zumeist durch helmartigen dumpfen Kopfschmerz

2. Welche Aussage trifft zu? Die Therapie der akuten Migräneattacke

- A erfolgt in der First-Line-Therapie in der Regel zuerst mit Triptanen
- schließt Triptane bei kardiovaskulären Vorerkrankungen
- C sollte NSAR nicht mit Triptanen kombinieren
- D wirkt zu jedem Zeitpunkt der Migräneattacke gleich gut

3. Welche Aussage zu bisherigen Medikamenten zur Migräneprophylaxe ist falsch?

- A Sie müssen nur bei Bedarf eingenommen werden
- B Zugelassene Substanzen sind Betablocker, Calciumantagonisten und Antikonvulsiva
- C Topiramat verursacht keine/weniger Gewichtszunahme
- D Valproinsäure ist potenziell teratogen

4. Welche Aussage trifft zu? Calcitonin Gene-Related Peptide ...

- A wird durch alternatives mRNA-Splicing vom selben Gen wie Calcitonin kodiert
- B wird ausschließlich im ZNS exprimiert
- C wirkt ähnlich lang wie andere Vasodilatatoren
- D führt bei subkutaner Applikation oftmals zu Pruritus

5. CGRP und Migräne, welche Aussage ist falsch?

- A Bei Migräneattacken ist die CGRP-Plasmakonzentration in der Vena jugularis erhöht
- B Intravenöse Gabe von CGRP kann eine Kopfschmerzattacke auslösen
- C CGRP bei Migräne verhindert physiologisch vermutlich einen durch Minderperfusion bedingten Schlaganfall
- D CGRP ist gut ZNS-gängig

6. CGRP-Antagonisten, welche Aussage ist falsch?

- A CGRP-Antagonisten enden einheitlich auf "-gepant"
- B Olcegepant wurde initial intravenös verabreicht
- C Die Entwicklung einer Formulierung mit oral verfügbarem Olcegepant misslang
- D Die CGRP-Antagonisten wurden bislang nur im Vergleich zu Placebo untersucht

7. UAW von CGRP-Antagonisten, welche Aussage ist falsch?

- A Olcegepant wurde grundsätzlich gut vertragen
- B Die Nebenwirkungsrate von Telcagepant entsprach im Normalfall derjenigen von Placebo
- C BI44370TA zeigte ein hohes Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln
- D Schwerwiegende Leberschäden führten bei allen CGRP-Antagonisten unabhängig zum Entwicklungsabbruch

8. Welche Aussage trifft zu? CGRP-Antikörper (1)

- A sind murine Antikörper gegen CGRP
- B passieren die Blut-Hirn-Schranke
- C beeinflussen die CGRP-Rezeptoren im Gehirn direkt
- D antagonisieren zirkulierende CGRP-Moleküle im Blut

9. CGRP-Antikörper (2), welche Aussage trifft zu?

- A CGRP-Antagonisten werden alle 28 Tage verabreicht
- B Ein Antikörper in Entwicklung ist gegen den CGRP-Rezeptor gerichtet
- C Insgesamt vier Antikörper gegen das CGRP-Molekül befinden sich in klinischer Entwicklung
- D Erythem, Schmerzen an der Einstichstelle und Bauchschmerzen sind bekannte UAW bei allen CGRP-Antikörper-Studienpräparaten

10. Ausblick, welche Aussage ist falsch?

- A CGRP ist ein potenzielles Target für die episodische wie chronische Migränetherapie
- B Bisher befindet sich die Entwicklung der CGRP-Antikörper in Phase II
- C Bisherige Beobachtungszeiten betrafen lediglich 12 Wo-
- D Vermutete Langzeiteffekte könnten Wirkungsverlust und allergische Reaktionen betreffen

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

Lösungen aus Heft 04/2015

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Calcitonin Gene-Related Peptide und Migräne

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2014/358; 1.1.2015-15.1.2016) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter "Lektion" kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen	
Name, Vorname	Abonnentennummer*
Straße	
PLZ/Ort Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift
oder auf Ihrer Rechnung.	nnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) sgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt Mindestens 70% der Fragen sind richtiq beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. Juni 2014 bis 15. Juli 2014) 1 AMT-Redaktion, Stuttgart Datum Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)				
	Α	В	С	D
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				



Unerwünschte Wirkungen der modernen **MS-Therapie**

Frank Block und Annett Schoenhof, Schwerin

Für die Pharmakotherapie der multiplen Sklerose (MS), einer chronischen entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems, müssen aufgrund der frühen Krankheitsmanifestation hohe Anforderungen an die Wirksamkeit und Sicherheit gestellt werden. Von den fünf neuen Arzneimitteln zur verlaufsmodifizierenden Wirkung werden Teriflunomid und Dimethylfumarat bei der milden beziehungsweise moderaten Verlaufsform eingesetzt. Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab finden Anwendung bei der (hoch-)aktiven Verlaufsform. Diese recht wirksamen Arzneimittel können zum Teil auch schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bedingen. Deshalb ist ein gewisses Monitoring notwendig, um diese UAW möglichst früh zu erkennen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:187-91.

In den letzten 20 Jahren gab es enorme Fortschritte in der Therapie der multiplen Sklerose (MS), die vor allem die schubförmige Verlaufsform betreffen. Durch Immunmodulation beziehungsweise Immunsuppression lässt sich die Schubrate reduzieren und langfristig das Risiko für eine Behinderung verhindern. Die ersten wesentlichen Fortschritte stellen die Interferone und Glatirameracetat dar, die seit etwa 20 Jahren im Einsatz sind und sich als wirksame und recht gut verträgliche Basistherapie etabliert haben. Viele neuere klinische Studien zu weiteren Therapieoptionen belegen eine starke Dynamik in diesem Bereich und haben zur Zulassung von fünf weiteren Arzneimitteln geführt. Diese neueren Substanzen, die die Schubrate zum Teil wirksamer reduzieren, weisen allerdings auch mehr oder schwerere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf (Tab. 1). Deshalb ist ein umfangreiches Monitoring notwendig, um die Nebenwirkungen möglichst rechtzeitig zu erkennen. Die Möglichkeit von UAW ist auch ein relevanter Aspekt, weshalb die Compliance beziehungsweise Adhärenz sich verschlechtern kann. Vor allem die neueren, wirksameren Substanzen haben einen Paradigmenwechsel bezüglich der Therapieziele bewirkt. Die initialen Ziele wie Reduktion der Schubrate und Verminderung der Behinderungsprogression sind den Zielen Freiheit von Krankheitsaktivität und Verbesserung der EDSS (Expanded disability status scale) gewichen [13]. Im Folgenden sollen für die neueren fünf Arzneimittel deren UAW und das dazu gehörige Monitoring beschrieben werden.

Natalizumab

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Alpha4-Integrin. Er hemmt die über Alpha4-Integrin vermittelte Lymphozytenadhäsion und damit die Migration aktivierter Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke. In der Zulassungsstudie wurde eine Reduktion der Schubrate um 68% beobachtet und die Behinderungsprogression ging um 42% zurück [18]. Diese beeindruckende Wirkung hat in Deutschland im Jahr 2006 zur Zulassung von Natalizumab zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen MS geführt.

In der Fachinformation werden als häufige Nebenwirkungen Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Fieber und Abgeschlagenheit genannt [11]. Aus der eigenen Erfahrung ist die Abgeschlagenheit, die bis zu 2 Tage nach der Infusion anhalten kann, die am häufigsten auftretende UAW. Anaphylaktische Reaktionen sind mit knapp 1% insgesamt selten. Sie können ab der zweiten Infusion während der Infusion oder im Zeitraum bis zu einer Stunde nach deren Beendigung auftreten. Bei etwa 10% der Patienten bilden sich Antikörper gegen Natalizumab, die bei 6% persistierend und bei 4% transient sind. Persistierende Antikörper sind mit einer Wirkungsabschwächung von Natalizumab und einer erhöhten Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen vergesellschaftet. Die schwerste UAW ist das Auftreten der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Klinisch macht sich die PML durch subakut auftretende kognitive Veränderungen, epileptische Anfälle und subkortikale Symptome bemerkbar. In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich uni- oder multifokale Läsionen im subkortikalen Marklager, die hyperintens in der T2-gewichteten Sequenz zur Darstellung kommen.

Prof. Dr. Frank Block, Dr. Annett Schoenhof, Neurologische Klinik, Helios Kliniken Schwerin, Wismarsche Str. 393-397, 19049 Schwerin, E-Mail: frank.block@helioskliniken.de



Tab. 1. UAW der neueren verlaufsmodifizierenden Arzneimittel

Substanz	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Natalizumab [11]		Harnwegsinfekt, Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopf- schmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie, Rigor, Fieber, Abgeschlagenheit	PML, anaphylaktische Reaktion
Fingolimod [8]	Kopfschmerzen, Husten, Diarrhö, Rückenschmerzen, erhöhte Le- berenzyme	Leukopenie, Lymphopenie, Depression, Schwindel, Verschwommenes Sehen, Hypertonie, Bradykardie, AV-Block, Dyspnoe, Ekzem, Asthenie	Makulaödem
Teriflunomid [6]	Diarrhö, Übelkeit, Alopezie, er- höhte Leberwerte	Infektion der oberen Luftwege, Harnwegsinfekt, Neutro- penie, leichte allergische Reaktion, Parästhesie, Hyperto- nie, Schmerzen	Thrombozytopenie, Hyperästhesie, Polyneuropathie
Alemtuzumab [9]	Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Leukopenie, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Ermüdung	Infektion der unteren Atemwege, Herpes Zoster, Gastroenteritis, vaginale Candidose, Lymphadenopathie, Immunthyreoditis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Struma, Schlaflosigkeit, MS-Schub, Schwindel, Tremor, Geschmacksstörung, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Bradykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhö, Ausschlag, Alopezie, Akne, Myalgie, Arthralgie, Proteinurie, Hämaturie, Menorrhagie, periphere Ödeme, grippeähnliche Symptome, Schmerzen an der Infusionsstelle	Zahninfektion, genitaler Herpes, idio- pathische thrombozytopenische Pur- pura, Thrombozytopenie, erniedrigter Hb-Wert, Depression, Gefühlsstörung, Konjunktivitis, Engegefühl am Hals, Rachenreizung, Obstipation, Dys- phagie, Zahnfleischbluten, erhöhte Transaminasen, Blasenbildung, nächt- liche Schweißausbrüche, Amenorrhö, Zervixdysplasie
Dimethylfumarat [10]	Diarrhö, Übelkeit, Abdominal- schmerz, Hitzegefühl	Leukopenie, Lymphopenie, Brennen, Erbrechen, Gastritis, Pruritus, Ausschlag, Leberwerterhöhung, Proteinurie, Hitzewallung	Überempfindlichkeitsreaktion

MS: multiple Sklerose; PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

Eine Kontrastmittelaufnahme ist meist nicht zu sehen. Die PML trat bereits während der Zulassungsstudien zweimal auf, was dazu geführt hat, dass die Zulassung von Natalizumab vorübergehend ausgesetzt wurde. Aktuell sind bis zum November 2014 weltweit 517 Fälle erfasst, was einer Gesamtinzidenz von 3,78 pro 1000 Behandelte entspricht [22]. Der Verlauf der PML unterteilt sich bei 11% als mild, bei 57% als moderat und bei 32% als schwer. Die Mortalität liegt bei ca. 23%. Risikofaktoren für das Auftreten der PML sind positiver JC-Virus-Antikörperstatus, Vorbehandlung mit einem Immunsuppressivum und Therapiedauer länger als 24 Monate [1].

Hinsichtlich der infusionsassoziierten Symptome ist eine Überwachung der Patienten (klinische Kontrollen, Puls, Blutdruck) während der Infusion und eine Stunde nach deren Beendigung notwendig. Treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf, so ist die Infusion mit Natalizumab umgehend zu beenden und in Abhängigkeit von der Ausprägung der Symptome sind Gegenmaßnahmen wie zum Beispiel Infusion von Glucocorticoiden zu ergreifen. Blutbild und Differenzialblutbild sollten alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden. Die Leberwerte sind erstmals vier Wochen nach Therapiebeginn zu bestimmen, danach alle drei Monate. Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden, sollten auf neutralisierende Antikörper untersucht werden. Bei persistierenden Antikörpern (positives Ergebnis im Wiederholungstest sechs Wochen später) ist die Therapie mit Natalizumab zu beenden. Um das Auftreten einer PML möglichst früh zu erkennen, sollten eine gezielte Anamnese und neurologische Untersuchung vor jeder Gabe von Natalizumab erfolgen. Zudem müssen nach 12 und 24 Monaten und danach alle 6 Monate MRT-Kontrollen durchgeführt werden. Der Antikörperstatus sollte bei JC-Virus-negativen Patienten regelmäßig alle sechs Monate

kontrolliert werden. Bei Verdacht auf PML ist die Diagnose durch die Lumbalpunktion zu sichern. Der Nachweis der IC-Virus-DNA mittels PCR weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf. Ist die PML gesichert, muss die Behandlung mit Natalizumab gestoppt werden. Um die Immunkompetenz zu verbessern, wird eine fünfmalige Behandlung mit Plasmapherese empfohlen.

Fingolimod

Fingolimod bindet an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren auf den Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Es bewirkt eine Schubratenreduktion um 54% gegenüber Placebo [15]. Fingolimod ist seit 2011 mit der identischen Indikation wie Natalizumab zugelassen.

Häufige UAW sind Infektionen, Kopfschmerzen, Schwindel, Rückenschmerzen, verschwommenes Sehen, Anstieg des Blutdrucks, Steigen der Leberwerte und eine Lymphopenie [8]. Die transiente Bradykardie, die ebenfalls häufig auftritt, erreicht ihren Nadir vier bis fünf Stunden nach der Ersteinnnahme und ist nur selten symptomatisch. Bei etwa 0,5% der Patienten kommt es innerhalb von drei bis vier Monaten nach Therapiestart zu Makulaödemen, die mit oder ohne Symptome auftreten können. Bei frühzeitigem Erkennen sind die Makulaödeme nach Absetzen von Fingolimod meist reversibel. Bisher sind zwei Fälle eines hämophagozytischen Syndroms aufgetreten (9 bzw. 15 Monate nach Therapiebeginn). Dieses Krankheitsbild ist durch Fieber, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, Aszites und/oder Pleuraerguss gekennzeichnet und weist mit 30 bis 50% eine hohe Mortalität auf.

Blutbild, Differenzialblutbild und Leberwerte müssen zwei und vier Wochen nach Behandlungsbeginn und dann alle drei Monate kontrolliert werden. Tritt eine Lymphopenie mit Werten <200/µl auf, so muss Fingolimod abgesetzt werden. Eine Erhöhung der Lebertransaminasen bis auf das 5-Fache über die obere Normgrenze kann toleriert werden, bei höheren Werten muss die Therapie beendet werden. Routinemäßig sollte bei allen Patienten drei bis vier Monate nach Therapiebeginn durch eine ophthalmologische Untersuchung ein Makulaödem ausgeschlossen werden. Treten unter der Therapie Sehstörungen auf, muss eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Vor der ersten Einnahme von Fingolimod müssen ein EKG und eine Blutdruckmessung erfolgen und in den ersten sechs Stunden nach der ersten Dosis muss eine Überwachung von EKG und Blutdruck durchgeführt werden. Optimal ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung in dieser Zeit. Tritt währenddessen ein AV-Block II. Grades oder III. Grades auf, geht die Herzfrequenz unter 45 Schläge pro Minute oder verlängert sich die QTc-Zeit auf über 500 ms, so ist die Überwachung über die folgende Nacht und bis zur Rückbildung dieser Veränderungen fortzuführen. Bei Patienten, die die Therapie mit Fingolimod 14 Tage oder länger unterbrechen, muss bei Wiederaufnahme der Behandlung erneut die Überwachung mit EKG erfolgen, wie bei der ersten Dosis.

Teriflunomid

Teriflunomid hemmt die mitochondriale Dihydroorotatdehydrogenase und dadurch die Pyrimidinneusynthese. Teriflunomid führt zu einer Hemmung von Lymphozyten mit einem hohen Aktivierungs- und Proliferationspotenzial, da diese vermehrt Pyrimidin benötigen. Durch zwei Placebokontrollierte Phase-III-Studien konnten eine signifikante Reduktion der Schubrate um 31 bis 36% belegt werden [5, 17]. Teriflunomid ist seit August 2013 zur Behandlung der schubförmigen MS zugelassen.

Sehr häufige UAW sind Übelkeit, Durchfall, Haarausfall und Erhöhung der Leberwerte [6]. Infektionen, Neutropenie und Anstieg des Blutdrucks werden als häufige UAW beschrieben. Selten kann es zu einer Polyneuropathie kommen, die nach Absetzen von Teriflunomid reversibel ist.

In den ersten sechs Monaten der Behandlung müssen die Leberwerte alle zwei Wochen kontrolliert werden, danach alle zwei Monate. Blutbild und Differenzialblutbild sollten in den ersten sechs Monaten alle zwei Monate überprüft werden, danach alle drei Monate. Der Blutdruck sollte alle sechs Monate kontrolliert werden.

Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Zelloberflächenglykoprotein CD52 gerichtet ist. Darüber hinaus bewirkt es eine antikörper- und komplementvermittelte Depletion der B- und T-Lymphozyten, die bereits schon nach der ersten Infusion festzustellen ist. Alemtuzumab reduziert die Schubrate um 69% gegenüber Interferon beta-1a [3, 4] und ist seit September 2013 zur Behandlung der aktiven, schubförmigen MS zugelassen. Laut der Fachinformation sind Infektionen der oberen Atemwege und im Harnwegsbereich, Leukopenie, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hitzegefühl und Urtikaria sehr häufige UAW [9]. Andere Infektionen, vor allem Herpes Zoster, sekundäre Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und diverse infusionsassoziierte Symptome wie Kreislaufreaktionen, Dyspnoe, Muskel- und Rückenschmerzen wurden häufig beobachtet. Die idiopathische thrombozytopenische Purpura und die Nephropathie sind weitere sekundäre Autoimmunkrankheiten. Die sekundären Autoimmunkrankheiten treten mit einer Häufigkeit von bis zu 48% auf [21]. Da die sekundären Autoimmunkrankheiten mehrere Jahre nach der letzten Infusion auftreten können, müssen die Kontrollen zu deren Erfassung mindestens bis jeweils 48 Monate nach der letzten Infusion erfolgen. Untersuchungen von Blutbild, Differenzialblutbild, Creatinin und Urin sollen monatlich durchgeführt werden, der TSH-Wert soll alle drei Monate kontrolliert werden.

Dimethylfumarat

Dimethylfumarat hemmt über verschiedene Mechanismen die inflammatorische Aktivität von Makrophagen. In zwei großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien führte Dimethylfumarat im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der Schubrate um 44 bis 53% [12, 14]. Anfang 2014 erfolgte die Zulassung zur Behandlung der schubförmigen MS.

Von den Patienten bemerkte häufige unerwünschte Ereignisse sind gastrointestinale Beschwerden und eine Flush-Symptomatik, beide sind bei Therapiebeginn häufig vorhanden und ihre Inzidenz nimmt innerhalb der ersten drei Monate deutlich ab [10, 14]. Es kann zu einer Reduktion der Leukozyten bzw. Lymphozyten kommen, bei ca. 5% der Studienpatienten war die Lymphopenie höhergradig (< 500/μl). Eine Erhöhung der Lebertransaminasen blieb meist unterhalb des 3-Fachen des oberen Normwerts. Unter einem Kombinationspräparat von Dimethylfumarat und Ethylhydrogenfumarat, das zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird, traten fünf Fälle von PML auf [20]. Im Oktober 2014 wurde ein erster Fall von PML bekannt, der sich bei einem MS-Patienten unter Therapie mit Dimethylfumarat entwickelte [19]. In allen Fällen hatte eine länger anhaltende Lymphopenie bestanden.

Eine Kontrolle des Blutbildes, des Differenzialblutbildes und der Leberwerte sollte alle sechs Wochen erfolgen. Bei Patienten, die unter der Therapie mit Dimethylfumarat eine anhaltende Leukopenie (<3000/µl) oder Lymphopenie (<500/μl) entwickeln, sollte nach Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft analog der Fachinformation Fumaderm® die Therapie mit Dimethylfumarat beendet werden [7]. Neben den klinischen Kontrollen sind analog der Vorgehensweise bei Natalizumab Kontrollen mittels MRT sinnvoll, routinemäßig alle 12 Monate.

Fazit

Entsprechend der Wirksamkeit der Arzneimittel werden Teriflunomid und Dimethylfumarat in der prophylaktischen Behandlung der milden bzw. moderaten Verlaufsform der schubförmigen MS eingesetzt, Natalizumab, Fingolimod und Alemtuzumab finden Anwendung in der Therapie der (hoch-)aktiven Verlaufsform. Diese stärker wirksamen Arzneimittel können leider schwerwiegendere UAW verur-



sachen, auch wenn das Risiko dafür insgesamt gering ist (Tab. 1). Somit muss in die Entscheidung für das jeweilige Arzneimittel neben der Wirksamkeit auch das Profil der UAW miteinbezogen werden.

Von vielen chronischen Erkrankungen ist bekannt, dass die Adhärenz hinsichtlich der Therapie im Bereich zwischen 38 und 72% liegt [2]. Die Daten zur MS-Therapie, die es bisher nur zu den Interferonen und zu Glatirameracetat gibt, zeigen, dass in 6 bis 43% die Patienten nicht adhärent sind [16]. Häufige Gründe für die schlechte Adhärenz sind UAW und die Einschätzung, dass die Therapie nicht wirkt. Wie sich die Adhärenz für die neuen oralen Therapien darstellt, wird man abwarten müssen. Bei den beiden Antikörpern Natalizumab und Alemtuzumab, die als intravenöse Infusion verabreicht werden, ist von einer guten Therapietreue auszugehen. Die etwas weiter gefasste Definition von Adhärenz umfasst neben der Einnahme der Arzneimittel auch die Durchführung der notwendigen Kontrollen. Damit diese möglichst sicher erfolgen, muss die Abschätzung über die zu erwartende Adhärenz in die Entscheidung über die Therapie mit einfließen. Wenn diese Entscheidung gefällt ist, muss der Patient umfassend aufgeklärt werden und es sollte eine Art Vertrag zwischen Arzt und Patient geschlossen werden, in dem die notwendigen Kontrollen aufgeführt sind. Diese Kontrollen umfassen die in Tabelle 2 aufgeführten apparativen Untersuchungen und Zwischenanamnesen sowie klinisch-neurologische Untersuchungen. In den Zwischenanamnesen ist nach der Verträglichkeit der Therapie, Auftreten von Schüben und anderen Symptomen zu fragen. Ein veränderter Befund in der neurologischen Untersuchung im Vergleich zu den Vorbefunden kann einen Hinweis auf einen Progress der Erkrankung oder auf das Auftreten anderer Erkrankungen bringen. Falls Anamnese und der neurologische Befund auf einen Progress der MS hindeuten, so sollte das mittels MRT untermauert und dann

die Prophylaxe überdacht werden. Bei Hinweisen auf andere Erkrankungen sind diese gezielt abzuklären und dementsprechend Maßnahmen zu deren Behandlung zu ergreifen. Gegebenenfalls muss die laufende Prophylaxe beendet werden. Hinsichtlich der Praktikabilität scheint es für Natalizumab am einfachsten zu sein, da die Infusionen alle vier Wochen in der Praxis oder Ambulanz erfolgen. Mit diesem Arzt-Patienten-Kontakt können die notwendigen Kontrollen sichergestellt werden. Etwas anders verhält es sich bei den oralen Therapien. Die größeren Packungen bei Teriflunomid, Fingolimod und Dimethylfumarat bedeuten alle drei Monate ein Wiederholungsrezept. Da davon auszugehen ist, dass diese Substanzen vom Neurologen verordnet werden, sollte die Ausgabe der Rezepte an die notwendigen Kontrollen gebunden werden. Grundsätzlich problematisch ist die Situation bei Alemtuzumab. Nach der letzten Infusion sind die Kontrollen über die nächsten 48 Monate notwendig. Sollte der Patient neurologisch stabil und schubfrei sein, bekommt ihn der Neurologe nur zu Gesicht, wenn feste Kontrolltermine vereinbart sind, zu denen er die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mitbringt, die praktischerweise über den Hausarzt durchgeführt werden.

Prof. Dr. med. Frank Block ist Arzt für Neurologie und Chefarzt der Neurologischen Klinik der Helios-Kliniken Schwerin. Seine klinischen Schwerpunkte sind Schlaganfall, Bewegungsstörungen und Schmerztherapie. Wissenschaftlich beschäftigt er sich mit der Neuropharmakologie, hierbei insbesondere mit den Nebenwirkungen.



Tab. 2. Übersicht über die relevanten Kontrollen

Substanz	Monitoring	Intervall
Natalizumab	Blutbild, Differenzialblutbild	Alle 3 Monate
	Leberwerte	4 Wochen nach Beginn, dann alle 3 Monate
	Neutralisierende Antikörper	Bei Infusionsreaktionen oder Anhalt für reduzierte Wirksamkeit
	JC-Virus-Antikörper	Bei negativen Befund alle 6 Monate
	MRT	Nach 12 und 24 Monaten, dann alle 6 Monate
Fingolimod	EKG	Am 1. Tag über 6 Stunden
	Blutbild, Differenzialblutbild	Im 1. Monat alle 2 Wochen, dann alle 3 Monate
	Leberwerte	Im 1. Monat alle 2 Wochen, dann alle 3 Monate
	Ophthalmologische Kontrollen	4 Monate nach Beginn und bei Sehverschlechterung
Teriflunomid	Blutbild, Differenzialblutbild	Alle 2 Monate, nach 6 Monaten alle 3 Monate
	Leberwerte	Alle 2 Wochen, nach 6 Monaten alle 2 Monate
	Blutdruck	Alle 6 Monate
Alemtuzumab	Blutbild, Differenzialblutbild	Monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion
	Creatinin, Urin	Monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion
	TSH	Alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion
Dimethylfumarat	Blutbild, Differenzialblutbild	Alle 6 Wochen
	Leberwerte	Alle 6 Wochen
	MRT	Alle 12 Monate

EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Interessenkonflikterklärung

FB gibt als potenziellen Interessenkonflikt die Firma Biogen Idec an. AS gibt an, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte vorliegen

Adverse effects of new drugs for therapy of multiple sclerosis

Pharmacotherapy for multiple sclerosis (MS) has high requirements with regard to efficacy and safety since MS is a chronic disease with manifestation at an early age. There are five newer drugs which are used for modifying the development of the disease. Teriflunomide and dimethyl fumarate are used for the milde or moderate form, whereas natalizumab, fingolimod and alemtuzumab are brought into action for the active or very active form. These highly efficacious drugs may induce serious side effects. Thus, a certain monitoring is necessary to detect these side effects rather early. The side effects of these five drugs are discussed in this manuscript. Furthermore, the monitoring which is needed to discover the serious side effects will be demonstrated.

Key words: adverse effect, alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, multiple sclerosis, natalizumab, teriflunomide.

Literatur

- 1. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukencephalopathy. N Engl J Med 2012: 366:1870-80.
- 2. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparsion of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacother 2008;28:437-43
- 3. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet 2012:380:1819-28.
- 4. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380:1829-39.
- 5. Confavreux C. O'Connor P. Comi G. Freedman MS. et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a ran-

- domised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet Neurol
- 6. Fachinformation Aubagio® (Stand November 2014). Genzyme.
- 7. Fachinformation Fumaderm® (Stand September 2013). Biogen Idec.
- 8. Fachinformation Gilenya® (Stand November 2013). Novartis Pharma.
- 9. Fachinformation Lemtrada® (Stand September 2013). Genzyme. 10. Fachinformation Tecfidera® (Stand Januar 2014). Biogen Idec.
- 11. Fachinformation Tysabri® (Stand Oktober 2013). Biogen Idec.
- 12. Fox RJ, Kita M, Yang M, Raghupathi K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012:367:1087-97.
- 13. Gold R, Hartung H-P, Stangel M, Wiendl H, et al. Therapieziele von Basisund Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose. Akt Neurol 2012;39:342-50.
- 14. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012:367:1098-107.
- 15. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401.
- 16. Kern S, Reichmann H, Ziemssen T. Therapieadhärenz in der neurologischen Praxis. Nervenarzt 2008;79:877-90.
- 17. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2011:365:1293-303.
- 18. Polman CH, O'Connor PW, Haydova E, Hutchinson M, et al., A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899-910.
- 19. Rote Hand Brief, Tecfidera, Biogen Idec, 03.12.2014.
- 20. Sheremota W, Brown AD, Rammohan KW. Dimethyl fumarate for treating relapsing multiple sclerosis. Expert Opin Drug Saf 2015;14:161-70.
- 21. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86:208-15.
- 22. Tysabri-Register, Biogen Idec.

Arzneimitteltherapie - Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Aktuelle und leitliniengerechte Therapie der Hypertonie

Glykopeptide -Eine aktuelle Bewertung

Aktueller Stand der Prophylaxe und Therapie des Herpes zoster – ein Update

Peter Wutzler, Jena, Ralf Baron, Kiel, Stefan Grabbe, Mainz, Gerd E. Gross, Rostock, Roland Hardt, Mainz, und H. Martina Lilie, Hamburg

Der Zoster (Herpes zoster, Gürtelrose) wird durch die Reaktivierung des latent in den sensorischen Ganglien persistierenden Varicella-Zoster-Virus (VZV) verursacht. Während die Erstinfektion (Varizellen) vorwiegend im Kindesalter erfolgt, ist der Zoster eine typische Erkrankung älterer Menschen.

Gefürchtet sind vor allem die mit der Gürtelrose assoziierten Schmerzen sowie mögliche andere schwerwiegende Komplikationen. Die sehr schmerzhafte und schwer therapierbare postzosterische Neuralgie (PZN) beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen stark. Das Risiko eine PZN zu entwickeln, nimmt mit dem Alter deutlich zu. Steigende Lebenserwartung und die wachsende Zahl immunsupprimierter Menschen in der Bevölkerung machen den Zoster und die PZN zu einem Problem mit zunehmender gesundheitspolitischer Bedeutung. Die frühzeitige Behandlung mit systemischen Virustatika und Analgetika kann die Schwere und Dauer der Akuterkrankung sowie das Komplikations- und PZN-Risiko mindern. Aber selbst bei optimaler Therapie ist eine PZN häufig nicht zu verhindern.

Bei älteren Menschen kann durch Impfung mit einem hochdosierten Zoster-Lebendimpfstoff die Häufigkeit und Schwere des Zosters sowie das Risiko einer PZN mehr als halbiert werden.

Arzneimitteltherapie 2015;33:192-7.

Pathogenese und Epidemiologie

Der Zoster ist eine neurokutane Erkrankung, die als Zweitmanifestation der Varicella-Zoster-Virusinfektion auftritt. Nach der Erstinfektion (Varizellen), die meist im Kindesalter erfolgt, persistiert das Varicella-Zoster-Virus (VZV) lebenslang in den sensorischen Spinal- und Hirnnervenganglien. Die Reaktivierung dieser Viren kann symptomlos verlaufen oder mit dem typischen Bild des Zosters einhergehen.

Die der VZV-Reaktivierung zugrunde liegenden Vorgänge sind noch weitgehend unbekannt. Zweifellos sind für die Aufrechterhaltung der Latenz immunologische Faktoren mit entscheidend. Dass dabei die zellvermittelte Immunität eine zentrale Rolle spielt, wird durch die hohe Zosterrate bei Patienten mit gestörter T-Zellfunktion, zum Beispiel durch maligne Lymphome, immunsuppressive Therapie oder HIV-Infektion, belegt. Die altersbedingte Abnahme der zellvermittelten Immunität (Immunoseneszenz) ist für die hohe Zostermorbidität im Alter verantwortlich. Bedeutsam für die Aufrechterhaltung der Immunität im Verlauf des Lebens sind wahrscheinlich Boosterungen des Immunsystems durch subklinische endogene Reaktivierungen der latenten Viren und/oder exogene Reinfektionen mit Wildviren [12]. Da die routinemäßige Varizellen-Impfung zu einer Abnahme der Wildviruszirkulation führt, besteht die Möglichkeit, dass es durch den Wegfall des exogenen Boosters zu einem

Anstieg der Zosterinzidenz in Regionen mit hohen Impfraten kommen kann. Bisherige epidemiologische Daten aus den USA, wo die allgemeine Varizellen-Impfung bereits 1996 eingeführt wurde, lassen noch keine klaren Aussagen

Jeder Mensch, der latent mit dem VZV infiziert ist, ist potenziell gefährdet, an einem Zoster zu erkranken. In Deutschland hatten vor Einführung der allgemeinen Varizellen-Impfung im Jahre 2004 bereits 94% der Kinder im Alter von 10 bis 11 Jahren Antikörper gegen das VZV, sodass derzeit nahezu jeder Erwachsene Träger des Wildvirus ist und an Zoster erkranken kann [33]. Die Zosterhäufigkeit ist bis zum Ende des 40. Lebensjahres mit zwei bis drei Erkrankungen

Obwohl Viren keine "Lebewesen" sind, werden Impfstoffe, die replikationsfähige Viren enthalten, als Lebendimpfstoffe bezeichnet.

Prof. Dr. Peter Wutzler, Universitätsklinikum Jena, Institut für Virologie und Antivirale Therapie, Hans-Knöll-Straße 2, 07745 Jena, E-Mail: p.wutzler@med.uni-jena.de Prof. Dr. Ralf Baron, Klinik für Neurologie der Universität Kiel, Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel

Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Grabbe, Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenbera-Universität Mainz KöR. Langenbeckstraße 1. 55131 Mainz Prof. Dr. med. Gerd E. Gross, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Augustenstraße 80-85. 18055 Rostock

Prof. Dr. med. Roland Hardt, Katholisches Kinikum Mainz, Hildegardstraße 255131,

Dr. H. Martina Lilie, Mühlenkamp 34A, 22303 Hamburg

pro 1000 Personen jährlich relativ niedrig [11]. Jenseits des 50. Lebensjahres kommt es parallel zur abnehmenden VZVspezifischen Immunität zu einem deutlichen Anstieg der Erkrankungsrate. So beträgt bei den 60- bis 70-Jährigen die Inzidenz 9 bis 11 Fälle und bei den über 80-Jährigen bis zu 13 Fälle pro 1000 Personenjahre [29]. Hochgerechnet bedeutet dies: Wer das 85. Lebensjahr erreicht, erkrankt mit 50%iger Wahrscheinlichkeit einmal in seinem Leben an Zoster [12]. Auf die Gesamtbevölkerung bezogen liegt das Erkrankungsrisiko bei 20 bis 25%. Frauen sind signifikant häufiger betroffen als Männer. Patienten mit Immundefizienz, wie Leukämie- oder AIDS-Kranke, haben im Vergleich zur altersgleichen Bevölkerung ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [11].

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Zoster-Erkrankungen auf über 400 000 geschätzt [29]. Durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und die Zunahme immunsuppressiver Therapien ist auch mit einem Anstieg der Zoster-Erkrankungen zu rechnen.

Klinik

Dem Zoster geht meist eine zwei bis fünf Tage andauernde Prodromalphase mit milden uncharakteristischen Allgemeinsymptomen, wie leichtem Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, voraus. Typisch sind brennende Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen im Bereich von einem bis drei benachbarten Dermatomen [8]. In seltenen Fällen bleiben Schmerzen das einzige Symptom (Zoster sine herpete).

In der Folge kommt es zu den Zoster-typischen Hauteffloreszenzen, die von einseitigen radikulären, oft sehr ausgeprägten Schmerzen begleitet sind. In dem betroffenen Hautareal zeigt sich ein Erythem, gefolgt von charakteristisch gruppiert stehenden Papeln, aus denen sich innerhalb weniger Stunden Bläschen entwickeln. Die Bläschenbildung hält ein bis fünf Tage an. Danach trocknen diese über sieben bis zwölf Tage aus, sodass der Zoster bei immungesunden Patienten nach zwei bis vier Wochen abgeheilt ist. Bei abwehrgeschwächten Patienten kann die Erkrankung chronisch mit monatelang bestehenden Hautläsionen und wiederholt auftretenden Bläschen verlaufen.

Der Zoster ist vorwiegend thorakal lokalisiert, kann aber in jedem Dermatom auftreten. Mit zunehmendem Alter werden häufiger kraniale Dermatome befallen, am häufigsten der erste Trigeminusast [18] (Abb. 1 und 2).

Komplikationen und Folgezustände

Relativ häufig treten akute und chronische Komplikationen an Haut, Auge, Ohr und am zentralen Nervensystem auf [8]. Dazu gehören:

- *Haut.* Zoster haemorrhagicus, Zoster gangraenosus oder Zoster generalisatus. Zudem sind bleibende Hautveränderungen wie Narben, Hypo- oder Hyperpigmentierungen, akneiforme Veränderungen und Granulombildung möglich.
- **ZNS.** Postzosterische Neuralgie (häufigste Komplikation), Enzephalitis, Meningitis, granulomatöse Arteriitis, Paresen, Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Bauchwand-Hernien, Zwerchfell-Lähmung und Harnblasendysfunktion.



Abb. 1. Herpes zoster thoracalis



Abb. 2. Herpes zoster ophthalmicus

- Auge/Ohr. Zoster ophthalmicus/Zoster oticus sind stets als komplizierte Verläufe anzusehen. Es besteht die Gefahr von akuten und chronischen Entzündungen bis hin zur Uveitis mit Sekundärglaukom, akuter Netzhautnekrose, Atrophie des Nervus opticus, Vestibularisstörungen und Fazialisparese (Ramsay-Hunt-Syndrom).
- Innere Organe. In seltenen Fällen Pneumonie, Ösophagitis, Enterokolitis, Myokarditis, Pankreatitis, Zystitis oder Hepatitis.

Die postzosterische Neuralgie (PZN)

Die postzosterische Neuralgie (PZN, Synonym: postherpetische Neuralgie, PHN) ist als anhaltender oder wiederkeh-



render Schmerz im Rahmen einer akuten Zosterneuralgie, der länger als drei Monate andauert, definiert [32]. Da die Virusinfektion bei diesen Patienten eine partielle Nervenläsion verursacht, zählt man diese chronischen Schmerzen zu den neuropathischen Schmerzen (chronischer Schmerz nach Nervenverletzung). Viele Patienten leiden an den für neuropathische Schmerzen typischen sensorischen Symptomen. Dazu gehören ohne äußeren Reiz auftretende Schmerzen, die ständig vorhanden sind (spontane Dauerschmerzen), häufig von brennendem Charakter. Ebenfalls typisch sind spontan einschießende, stechende Schmerzattacken (neuralgiformer Schmerz), die im Verlauf der Erkrankung abnehmen. Weiterhin besteht in etwa 70% der Fälle eine Allodynie, das bedeutet, dass allgemein nicht schmerzhafte Reize einen Schmerz auslösen können, zum Beispiel das Tragen von Kleidung auf der Haut [13].

Etwa 10 bis 30% der Zoster-Patienten entwickeln eine PZN, wobei das Risiko stark altersabhängig ist [13]. Während die PZN bei Kindern und unter 40-Jährigen eher selten auftritt (unter 10%), ist bei 50% der über 60-Jährigen und sogar bei 70% der über 70-Jährigen unbehandelten Zoster-Patienten mit einer PZN zu rechnen. Neben dem Alter sind weibliches Geschlecht, stark ausgeprägte Hautläsionen bei der akuten Zoster-Erkrankung, eine kraniale oder sakrale Lokalisation sowie dermatomaler Schmerz in der Prodromalphase weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer PZN [18, 19].

Die Schmerzsymptomatik der PZN kann Monate bis Jahre andauern. Sie ist oft sehr schwierig zu behandeln und kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen

Die notwendige langwierige Schmerztherapie bei PZN, die einen erheblichen Aufwand an Arzneimitteln und häufig eine Vielzahl an ärztlichen Vorstellungen erfordert, verursacht erhebliche Kosten für das Gesundheitswesen.

Mit dem wachsenden Anteil der älteren Menschen in der Bevölkerung ist auch mit einer Zunahme der Zoster-Erkrankungen und damit der PZN zu rechnen, sodass die hierfür aufzuwendenden Behandlungskosten weiter steigen werden [24].

Antivirale Therapie

Die antivirale Therapie ist indiziert bei Patienten über 50 Jahren, bei Patienten mit Abwehrschwäche, malignem Grundleiden, Zoster im Kopfbereich sowie bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis und anderen ausgedehnten Ekzemen. Dies gilt auch bei ausgedehntem Zoster (mehr als ein Segment befallen), bei hämorrhagischen Läsionen und Schleimhautbeteiligung [8]. Der umschriebene Zoster der Haut am Stamm und an Extremitäten bei jungen Personen ohne Risikofaktoren heilt in der Regel auch ohne spezifische antivirale Therapie komplikationslos aus.

Für die systemische antivirale Zoster-Therapie stehen in Deutschland Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin zur Verfügung [8]. Die Wirkstoffe hemmen die Virusreplikation und reduzieren Dauer und Schwere der Zoster-Erkrankung sowie möglicherweise das Risiko für Komplikationen. Der Behandlungserfolg ist abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns. Daher sollte sofort, beziehungsweise innerhalb von 72 Stunden nach Beginn der Hautsymptomatik, die Therapie eingeleitet werden. Ein späterer Therapiebeginn ist noch sinnvoll, solange frische Bläschen erkennbar sind, wenn Anzeichen einer viszeralen Ausbreitung bestehen, bei floridem Zoster ophthalmicus und Zoster oticus sowie generell bei Immunsupprimierten. Unkomplizierte Zosterfälle können oral therapiert werden. Aufgrund einer besseren Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und der einfacheren Applikation sind Brivudin, Valaciclovir und Famciclovir dem oral verabreichten Aciclovir überlegen [8, 31]. Die Präparate unterscheiden sich aber nicht bezüglich ihrer Wirksamkeit auf den akuten Zoster (gemessen an Fiebersenkung, Stopp der Bläscheneruption, Beschleunigung der Abheilung der Hautläsionen und Linderung des akuten Zosterschmerzes). Schwere Erkrankungsverläufe sowie kraniale Zoster-Erkrankungen sollten intravenös mit Aciclovir behandelt werden (Tab. 1). Bei Befall von Auge und Ohr kann eine zusätzliche Entzündungshemmung mit Glucocorticoiden erfolgen.

Ob eine frühzeitige antivirale Therapie positive Auswirkungen auf das Auftreten einer PZN oder anderer Komplikationen hat, wird noch diskutiert. Ein vor kurzem erschienener Übersichtsartikel der Cochrane Collaboration zeigt, dass orales Aciclovir selbst bei rechtzeitiger Anwendung (Therapiebeginn innerhalb von 72 Stunden) mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Wirksamkeitsnutzen in Bezug auf eine Verhinderung der PZN aufweist. Bei den anderen Wirkstoffen sind die Ergebnisse weiterer klinischer Studien abzuwarten, um eine Aussage treffen zu können [5].

Tab. 1. Antivirale Therapie des Herpes zoster

Virustatikum	Dosierung	Therapie- dauer	Anmerkungen	
Aciclovir i. v.	Immunkompetente Patienten > 12 Jahre 10 mg/kg KG; 3-mal tägl.	7 Tage	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nieren- funktion	
	Immundefiziente Patienten 8–10 mg/kg KG; 3-mal tägl.	7-10 Tage		
Aciclovir oral	800 mg; 5-mal tägl.	7 Tage		
Valaciclovir oral	1000 mg; 3-mal tägl.	7 Tage		
Famciclovir oral	250 mg; 3-mal tägl.	7 Tage		
Brivudin oral	125 mg; 1-mal tägl.	7 Tage	Nicht zusammen mit Fluorouracil und ande- ren Fluoropyrimidinen verabreichen	

Schmerztherapie

In der Akutphase der Zoster-Erkrankung müssen neben der frühzeitigen antiviralen Therapie auch die zum Teil starken Schmerzen eventuell unter Hinzuziehung eines Schmerztherapeuten von Beginn an behandelt werden [1]. Die Konzepte der Schmerzchronifizierung gehen davon aus, dass jeder heftige Schmerzreiz, der längerfristig auf das zentrale Nervensystem einwirkt, eine Chronifizierung begüns-

tigt. Aus diesem Grund sollte die Behandlung der akuten Schmerzsymptomatik mit ausreichend dosierten Analgetika (nach WHO-Stufenschema mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bis hin zu hochpotenten Opioiden) eingeleitet werden. Darüber hinaus können Koanalgetika (Antidepressiva, Antikonvulsiva) die akuten Schmerzen lindern und möglicherweise so die Häufigkeit der PZN verringern [6]. Durch einschleichende Dosierung der oralen Schmerzmittel und die initiale Mitverordnung eines Antiemetikums bei der Behandlung mit Opioiden können die Nebenwirkungen gemindert werden.

Bei der pharmakologischen Therapie der PZN werden in erster Wahl Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) oder trizyklische Antidepressiva (TCA) eingesetzt.

Gabapentin und Pregabalin wirken an einem präsynaptischen Calcium-Kanal an den zentralen Terminalen primär afferenter Neurone im Rückenmark. Durch eine Modulation an diesem Kanal wird die Freisetzung erregender Aminosäuren, wie Glutamat, aus der Synapse vermindert. TCA aktivieren unter anderem die endogene, deszendierende Schmerzhemmung. Als zweite Wahl stehen schwache Opioide (Tramadol) und auch topische Therapien (Lidocain-Pflaster, Capsaicin-Pflaster) mit dem Vorteil geringerer systemischer Nebenwirkungen zur Verfügung. Hochpotente Opioide sollten nur noch zurückhaltend angewendet werden [7] (Tab. 2).

Tab. 2. Medikamentöse Therapie der postzosterischen Neuralgie

Präparat	Tagesdosis	Dosierung	Empfehlung
Gabapentin	1200-3600 mg	1-1-1	1. Wahl
Pregabalin	150-600 mg	1-0-1	1. Wahl
Amitriptylin*	10(25)-150 mg	0-0-1	1. Wahl
Capsaicin-Pflaster 8%	30-60 min alle 3 Monate	1 bis 4 Pflaster	2. Wahl
Lidocain-Pflaster 5 %	12 h pro Tag	1 bis 3 Pflaster	2. Wahl
Tramadol retard**	200-400 mg	1-0-1	2. Wahl
Hochpotente Opioide	Individuelle Titration		3. Wahl

^{*} Bei Patienten > 65 Jahre Tageshöchstdosis 75 mg

Zoster-Prophylaxe durch Impfung

Die T-Zell-vermittelte Immunität gegen das VZV ist von entscheidender Bedeutung für das Risiko und die Schwere der Zoster-Erkrankung. Die mit steigendem Alter progrediente Abnahme der zellvermittelten Immunität verläuft parallel zur Zunahme der Inzidenz und Schwere der Erkrankung. Immunkompetente Personen erkranken in der Regel nur einmal im Leben an Zoster. Wahrscheinlich führt die Erkrankung zu einer nachhaltigen Boosterung der Immunität gegen VZV, die vor einem erneuten Zoster schützt. Neben diesem endogenen Booster spielt auch der Kontakt zu Varizellen als exogener Booster eine Rolle. Dafür sprechen Beobachtungen, nach denen alte Menschen, die zusammen mit Kindern und Enkelkindern leben, ein geringeres Zoster-Risiko haben als allein lebende Senioren [4]. Mehrfacher beruflicher Kontakt oder Haushaltskontakte mit Varizellen scheinen ebenfalls vor Zoster zu schützen [27].

Überlegungen, bei älteren Menschen die zellvermittelte Immunität zu boostern und sie so vor Zoster und PZN zu schützen, führten zur Entwicklung eines hochdosierten, attenuierten VZV-Lebendimpfstoffs. Dieser Zoster-Lebendimpfstoff wurde seit 2006 in mehr als 60 Ländern zugelassen. Daneben wurde die Entwicklung eines rekombinanten Zoster-Impfstoffs vorangetrieben.

Klinische Wirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs

Der Zoster-Lebendimpfstoff (Zostavax®) unterscheidet sich von den zur Windpockenprophylaxe zugelassenen Varizellen-Impfstoffen durch eine mindestens 14-fach höhere Konzentration des Impfvirus. Die höhere Konzentration hat in Studien nachweislich zur effektiveren Immunantwort geführt. Die Zoster-Vakzine wird subkutan als Einmalgabe verabreicht [21, 30].

In einer der größten klinischen Studien in der Geschichte der Erwachsenenimpfstoffe (Shingles Prevention Study) mit 38546 immunkompetenten Menschen im Alter über 60 Jahre ist die Zoster-Vakzine randomisiert (1:1) und doppelblind gegenüber Placebo getestet worden [21]. Die Studie fand in 22 Zentren in den USA statt. Voraussetzung für die Teilnahme war eine positive Varizellen- und negative Zoster-Anamnese.

In der medianen Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als drei Jahren kam es zu 642 bestätigten Zoster-Erkrankungen in der Placebo-Gruppe und nur zu 315 bei denjenigen, die die Zoster-Vakzine erhalten hatten. Dies entspricht einer signifikanten Verminderung der Zoster-Häufigkeit durch die Impfung um 51 % (p < 0,001). Der Verlauf der Erkrankungen war zudem in der Verum-Gruppe deutlich milder und komplikationsärmer.

Eine postzosterische Neuralgie entwickelte sich bei 80 Patienten der Placebo-Gruppe und bei 27 der Verum-Gruppe, was einer signifikanten Risikoreduktion um 66,5% entspricht (p < 0,001).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankheitslast ("burden of illness"). Diese berücksichtigt sowohl Inzidenz als auch Schwere und Dauer der Zoster-assoziierten Schmerzen sowie andere Beschwerden. Die Krankheitslast wurde durch die Impfung signifikant um 61,1% reduziert (p < 0.001).

In der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen verminderte die Impfung die Zoster-Häufigkeit um 64%, während die Inzidenz bei den ≥70-Jährigen um 38% abnahm. Da der Effekt auf die Schwere der Erkrankung bei den Älteren ausgeprägter war, wurde die "Krankheitslast" über alle Altersgruppen gleichmäßig gesenkt. Das Risiko einer PZN wurde ebenfalls bei den Geimpften in allen Altersgruppen gleichmäßig um rund zwei Drittel reduziert.

Der Impfstoff wurde generell gut vertragen. Als unerwünschte Wirkungen traten vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Bei den Erkrankten der Verum-Gruppe konnte in allen Fällen das Impfvirus als Ursache des Zosters ausgeschlossen werden.

Aus der praktischen Anwendung des Zoster-Lebendimpfstoffs in den USA, wo die Impfung seit 2008 allen über 60 Jahre alten Personen empfohlen wird, liegen Daten vor,

^{* *} Vorsicht bei älteren Patienten



die die Ergebnisse der klinischen Studien bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit im Wesentlichen bestätigen [2, 16, 28]. Eine Kohortenstudie ergab außer der Abnahme der Zoster-Häufigkeit um 55%, dass die Impfung das Risiko für einen Zoster ophthalmicus um 63% und für eine Hospitalisierung aufgrund eines Zosters um 65% senkt [28].

Studiendaten für die Altersgruppe 50 bis 59 Jahre

In einer weiteren in den USA und Europa durchgeführten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs bei Probanden im Alter von 50 bis 59 Jahren untersucht [25]. Insgesamt wurden 22439 Personen in die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen, die nach der Impfung im Mittel 1,3 Jahre nachbeobachtet wurden. Die einmalige Gabe des Zoster-Lebendimpfstoffs führte zu einer Reduzierung der Zoster-Inzidenz um 70%. Daten in Bezug auf die Prävention der PZN und die Langzeiteffekte der Vakzination wurden nicht untersucht.

Dauer des Impfschutzes

Die Frage, wie lange der Impfschutz anhält und ob eine Wiederimpfung erforderlich werden könnte, ist entscheidend für nationale Impfempfehlungen. Modellrechnungen zur Langzeitwirksamkeit des Zoster-Lebendimpfstoffs wurden in der sogenannten "Short-Term Persistence Substudy" (STPS) und "Long-Term Persistence Substudy" (LTPS) vorgenommen. In der STPS wurden 14270 Patienten der "Shingles Prevention Study" 3,3 bis 7,8 Jahre nachbeobachtet [26]: Die Krankheitslast reduzierte sich um 50%, die Inzidenz der PZN um 60% und die Inzidenz des Herpes zosters um 40%. In der sich anschließenden LPTS wurden in einem Zeitraum von bis zu elf Jahren von 6867 der ursprünglich 38546 Patienten umfassende "Shingles Prevention Study" Followup-Daten erhoben. Da im Nachbeobachtungszeitraum die Kontrollgruppe geimpft wurde, bevor die LTPS begann, musste auf eine historische Kontrollgruppe aus der "Shingles Prevention Study" und der SPTS zurückgegriffen werden. Im Vergleich zur "Shingles Prevention Study" nahm im Zeitraum von sieben bis elf Jahren nach der Impfung die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf die Endpunkte Zoster-Inzidenz (61% vs. 37%); Krankheitslast (67% vs. 35%) und PZN-Häufigkeit (51% vs. 21%) ab [20].

Adjuvantierter rekombinanter Zosterimpfstoff

Rekombinante Subunit-Impfstoffe sind eine Alternative zu den Lebendimpfstoffen, da sie auch bei immunsupprimierten Personen eingesetzt werden können, potenziell stärker immunogen sind und ihre Produktion einfacher ist [17]. In den vergangenen Jahren wurde ein Zoster-Impfstoff auf der Basis des VZV-Glykoprotein E (gE) entwickelt, das von zentraler Bedeutung für die VZV-spezifische T-Zellimmunität ist. Ein auf Liposomen basierendes Adjuvanzsystem (AS01) dient als Immunverstärker. Erste Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit Personen ab 50 Jahren weisen auf eine sehr gute Wirksamkeit des Impfstoffs hin.

Empfehlungen zur Zoster-Impfung

Die Impfung mit dem Zoster-Lebendimpfstoff wurde 2008 in den USA allen über 60-jährigen Personen empfohlen [9]. Weltweit existiert inzwischen in zehn Ländern eine Impfempfehlung, so auch in einigen europäischen Ländern. Ein Hemmnis für die Einführung der Impfung war, dass aufgrund eingeschränkter Produktionskapazitäten der Impfstoff hauptsächlich in den USA und nicht oder nur zeitweise in anderen Ländern verfügbar war. Seit September 2013 ist der Zoster-Lebendimpfstoff ohne Einschränkungen erhältlich, sodass auch Impfempfehlungen und Impfprogramme sinnvoll sind.

Beispielhaft ist das Impfprogramm in England, das 2010 empfohlen und 2013/2014 gestartet wurde. Es sieht vor, die Alterskohorte der 70-Jährigen zu impfen und die 70-bis 79-Jährigen mit einem Catch-up-Programm zu erfassen. Im ersten Jahr nach Beginn des Programms wurde eine Durchimpfungsrate von 62% bzw. 60% erreicht. Umfangreiche Surveillance-Systeme sollen über die Wirksamkeit dieses Präventionsprogramms Auskunft geben [22]. Die französischen Gesundheitsbehörden haben im Oktober 2013 die Zoster-Impfung für 65- bis 74-jährige Senioren empfohlen und für die 75- bis 79-Jährigen ein Catchup-Programm vorgesehen [10].

Eine Empfehlung der Zoster-Impfung durch die STIKO (Ständige Impfkommission) existiert bislang nicht. Dementsprechend fällt sie nicht unter die Pflichterstattung durch die Krankenkassen. Im Freistaat Sachsen hingegen wird die Zoster-Impfung seit 2010 für Personen über 50 Jahren empfohlen [3]. Auch in Mecklenburg-Vorpommern und Thüringen ist die Zoster-Impfung Bestandteil der öffentlichen Impfempfehlungen. Wie die STIKO auf der Webseite des Robert Koch-Instituts mitteilt, wird sich die Kommission in naher Zukunft mit der Impfung gegen Herpes zoster befassen und auf der Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz eine Entscheidung treffen [23].

Fazit

- Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und der demographische Wandel machen den Zoster und die PZN zu einem Problem mit zunehmender gesundheitspolitischer Bedeutung.
- Die frühzeitige Behandlung mit systemischen Virustatika und Analgetika kann die Schwere und Dauer der Akuterkrankung sowie das Komplikations- und PZN-Risiko mindern. Selbst bei optimaler antiviraler und analgetischer Therapie ist eine PZN jedoch häufig nicht zu
- Die präventive Anwendung der Zoster-Vakzine kann die Inzidenz des Zosters und der postzosterischen Neuralgie (PZN) sowie die "Krankheitslast" bei über 60-Jährigen signifikant reduzieren.
- Auf Basis dieser Studienergebnisse ist die Zoster-Impfung als Primärprävention für diesen Personenkreis zu empfehlen.

Interessenskonflikterklärung

- PW gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Berlin-Chemie, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD.
- RB gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Abbvie, Allergan, Astellas, AstraZeneca, Bayer-Schering, BiogenIdec, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Desitin, Eisai, Eli Lilly, Esteve, Genzyme, Glenmark Pharmaceuticals, Grünenthal, Medtronic, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Sanofi Pateur MSD, Teva Pharma, UBC-Pharma.
- SG gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Bristol-Myers Squibb, Roche, Sanofi Pasteur MSD.
- GG gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Bial, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi Pasteur MSD.
- RH gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Sanofi Pasteur MSD.
- ML gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen an: Sanofi Pasteur MSD.

Current status of prevention and treatment of herpes zoster:

Herpes zoster (zoster, shingles) is caused by the reactivation of the varicellazoster virus (VZV) which persists latently in the sensory ganglia. While the primary infection (varicella) occurs predominantly in childhood, herpes zoster is a typical disease of older adults.

Most feared symptoms are the zoster-associated pain and other serious complications. The postherpetic neuralgia (PHN), which is extremely painful and difficult to treat, reduces considerably the quality of life of those affected. The risk of developing PHN increases sharply with age. Due to the rising life expectancy and the growing numbers of immunosuppressed individuals among the population zoster and PHN became a substantial concern for the public health care systems. Early treatment with antiviral drugs and analgesics can reduce both the severity and the duration of the acute disease and the risk of complications and PHN. However, even with an optimal treatment the PHN often can not be prevented.

In elderly people, the immunization with a high-dose zoster live vaccine reduces the incidence and severity of herpes zoster and the risk of PHN by more than half.

Key words: Herpes zoster, shingles, postherpetic neuralgia, therapy, immunization

Literatur

- 1. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. Eur J Neurol 2004;11(Suppl 1):3-11.
- 2. Baxter R, Tran TN, Hansen J, Emery M, et al. Safety of Zostavax® a cohort study in a managed care organization. Vaccine 2012;30:6636-41.
- 3. Bigl S. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen; Stand: 01.01.2010. http://www.aebsax.de/pdf/sax10_013.pdf (Zugriff am 06.03.2015).
- 4. Brisson M. Gav NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ, Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine 2002;20:2500-7.
- 5. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD006866.
- 6. Dworkin RH, Schmader KE, Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. Clin Infect Dis 2003;36:877-82.
- 7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
- 8. Gross G, Schöfer H, Wassilew SW, Doerr HW, et al. Zoster und Zosterschmerzen. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie. Chemother J 2002;11:165-73.
- 9. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008;57:1-30.
- 10. Haut Conseil de la Santé Publique: https://www.mesvaccins.net/textes/Avis_HCSP_Vaccination_adultes_contre_zona_avec_le_vaccin_ Zostax_25_10_2013.pdf (Zugriff am 06.03.2015).

- 11. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, et al. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. J Infect 2015;70:178-86.
- 12. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long term study and new hypothesis. Proc Roy Soc Med 1965;58:9-20.
- 13. Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R, Postherpetic neuralgia; epidemiology, pathophysiology and management. Expert Rev Neurother 2007;7:1581-95.
- 14. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open 2014:4:e004833.
- 15. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015 Apr 28. [Epub ahead of print].
- 16. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. PLoS Med 2013;10:e1001420.
- 17. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults. I Infect Dis 2012:206:1280-90.
- 18. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, et al. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physicianbased survey in Germany. Intervirology 1998;41:272-7.
- 19. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. Infection 1998;26:359-
- 20. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, et al; for the Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacv. Clin Infect Dis 2014:pii:ciu918.
- 21. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- 22. Public Health England. Herpes zoster (shingles) immunisation programme 2013/2014: Report for England, https://www.gov.uk/government/collections/shingles-vaccination-programme (Zugriff am 06.03.2015).
- 23. Robert Koch-Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Herpes $zoster.\ http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Herpes_zoster/FAQ-Liste.html$ (Zugriff am 06.03.2015).
- 24. Schiffner-Rohe J, Köster K, Beillat M, Lilie HM, et al. Ressourcenverbrauch und Kosten von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in Deutschland. Gesundh ökon Qual manag 2011;16:216-23.
- 25. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012:54:922-8.
- 26. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, et al; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. Clin Infect Dis 2012;55:1320-8.
- 27. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002:360:678-82.
- 28. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA 2011:305:160-6.
- 29. Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. Eur J Health Econ 2013:14:1015-26.
- 30. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, Icardi G, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. Hum Vaccin Immunother 2013;9:858-64.
- 31. Wassilew SW, Wutzler P; Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with aciclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, doubleblind, multicenter study. Antiviral Res 2003;59:49-56.
- 32. Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on patients'quality of life: a patient-reported outcomes survey. Z Gesundh Wiss 2010;18:367-74.
- 33. Wutzler P. Färber I. Wagenpfeil S. Bisanz H. et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. Vaccine 2001;20:121-4.



Pomalidomid

Neuer Arzneistoff aus der Gruppe der immunmodulierenden Substanzen (IMiD®) zur Behandlung des multiplen Myeloms



My-Hanh Nguyen, Berlin

Die Prognose für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom, die nicht mehr auf bisherige Therapien ansprechen, ist sehr schlecht. Dieser therapeutisch höchst problematischen Gruppe bietet sich mit Pomalidomid eine neue Therapieoption. Pomalidomid zeigte in Kombination mit niedriq dosiertem Dexamethason in der zentralen Phase-III-Studie MM-003 hohe Aktivität und signifikante Verbesserung des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens. Basierend auf diesen positiven Daten wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason im August 2013 von der European Medicines Agency (EMA) für Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die bisher mindestens zwei Vortherapien, einschließlich mit Lenalidomid und Bortezomib, erhielten und trotzdem eine Krankheitsprogression zeigten.

Arzneimitteltherapie 2015;33:198-202.

Indikationsgebiet

Das multiple Myelom tritt mit einer jährlichen Inzidenz von vier bis fünf Neuerkrankungen pro 100 000 Personen auf. Es handelt sich um eine maligne Erkrankung, die durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Die krankhaft veränderten Plasmazellen produzieren alle den gleichen Antikörper (oder Antikörperbruchstücke), die als Paraproteine bezeichnet werden und für die Infektionsabwehr ungeeignet sind. Die entarteten Plasmazellen verdrängen im Erkrankungsverlauf die funktionierenden Zellen der Blutbildung im Knochenmark und damit die Produktion funktionstüchtiger Antikörper, was zu Abschwächung der Infektionsabwehr führt.

Das Überleben der an multiplen Myelom erkrankten Patienten hat sich seit der Einführung von immunmodulatorischen Substanzen (immunomodulatory drug, IMiD®) wie Lenalidomid (Revlimid®) sowie Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib (Velcade®) stark verbessert [1]. Jedoch treten auch bei Patienten nach dem Erreichen tiefer Remissionen Rezidive auf und diese sprechen nicht mehr auf die bisher verfügbaren Arzneistoffe wie Melphalan, Bortezomib und Lenalidomid an. Die Prognose der Patienten, die gegenüber Bortezomib und Lenalidomid refraktär sind, ist sehr schlecht, was sich auch in einer multizentrischen Auswertung der International Myeloma Working Group (IMWG) widerspiegelte. Diese Studie umfasste 213 an multiplem Myelom erkrankte Patienten, die refraktär gegenüber Bortezomib und einem IMiD® waren. Im Median haben diese Patienten bereits vier Vortherapien erhalten [6] und erhielten nach Einschluss in die Studie eine weitere Behandlung. Das Ergebnis der Studie zeigte eine ereignisfreie Überlebenszeit von nur fünf Monaten, wobei das Gesamtüberleben bei lediglich neun Monaten lag.

Pomalidomid (Imnovid®) ist in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom indiziert und stellt somit eine neue Option zur Behandlung dieser therapeutisch problematischen Patientengruppe dar. Pomalidomid erhielt die Zulassung durch die FDA (Food and drug administration) im Februar 2013 und im August 2013 von der EMA (European medicines agency) in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplem Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, einschließlich mit Lenalidomid und Bortezomib, und die dennoch eine Progression zeigten [4].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Pomalidomid ist ein neuer Vertreter aus der Gruppe der IMiD®, die sich durch multiple zelluläre Effekte auszeichnen und die das Wachstum von Myelomzellen hemmen [7]. Pomalidomid zeigt eine direkt gegen Myelomzellen gerichtete Wirkung, indem es das Wachstum und das Überleben dieser Zellen hemmt [2]. Zudem blockiert Pomalidomid die durch Stromazellen vermittelte Unterstützung des Myelomzellenwachstums [2]. Pomalidomid besitzt zusätzlich immunmodulatorische Wirkungen, die die Immunantwort

Apothekerin My-Hanh Nguyen, Institut für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1/Sauerbruchweg 4, 10117 Berlin, E-Mail: mina-n@amx.de

auf Myelomzellen verstärkt. Es werden dabei T-Zellen kostimuliert, was zu einer Verstärkung einer dauerhaften Immunantwort vom Th1-Typ führt [11]. Weiterhin werden natürliche Killerzellen aktiviert und zur Proliferation angeregt [11], immunsuppressiv wirkende regulatorischen T-Zellen werden dagegen in ihrer Funktion und Proliferation inhibiert [5]. Zudem wird die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) und Interleukin 6 (IL-6) durch Monozyten gehemmt. Pomalidomid inhibiert zusätzlich die Proliferation von Lenalidomid-resistenten Zelllinien des multiplen Myeloms und wirkt synergistisch mit Dexamethason [2] zur Induktion der Tumorzellapoptose sowohl in Lenalidomid-sensitiven als auch in Lenalidomid-resistenten Zelllinien. Pomalidomid blockiert zudem die Migration und die Adhäsion von Endothelzellen und inhibiert somit die Angiogenese. Darüber hinaus werden noch weitere Wirkungsmechanismen vermutet, die momentan Gegenstand intensiver Forschung sind. Es ist jedoch bereits bekannt, dass Pomalidomid im Gegensatz zu Lenalidomid vielfältige Unterschiede im Wirkprofil zeigt, womit sich die Wirksamkeit von Pomalidomid selbst bei Lenalidomid-refraktären Patienten erklären lässt.

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften von Pomalidomid sind in Tabelle 1 dargestellt [3].

Pomalidomid wird gut und schnell oral resorbiert. Durch eine zeitgleiche Einnahme mit fett- und kalorienreicher Nahrung wird die Resorptionsgeschwindigkeit und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um etwa 25% gesenkt, jedoch sind die Auswirkungen auf das Gesamtausmaß der Resorption sehr gering. Aus diesem Grund kann Pomalidomid mahlzeitenunabhängig eingenommen werden.

Vor der Ausscheidung wird Pomalidomid umfangreich metabolisiert und danach primär renal ausgeschieden. Die Metabolite entstehen hauptsächlich Cytochrom-P450(CYP)-abhängig, aber auch CYP-unabhängige Metabolite und nicht metabolisiertes Pomalidomid werden eliminiert.

Spezielle Patientengruppen

Es liegen keine Daten für die Pomalidomidanwendung an Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, für ältere Pati-

Tab. 1 Pharmakokinetische Parameter von Pomalidomid [3]

Parameter	
Orale Bioverfügbarkeit nach Einzeldosis	73%
Zeit (t_{max}) bis zur maximalen Plasmakonzentration (C_{max})	2 bis 3 Stunden
Mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration	13 ng/ml
Plasmaeiweißbindung	12-44%
Verteilungsvolumen im Steady State	62-138 l
Metaboliten	
Ausscheidung über Fäzes	15 %
Ausscheidung über Urin	73%
Mittlere Plasma-Halbwertszeit	
Gesunde Probanden	9,5 Stunden
Patienten mit multiplem Myelom	7,5 Stunden
Mittlere Gesamtkörper-Clearance (CL/F)	7 bis 10 l/h

enten oder Personen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor.

Klinische Studien

Daten zur Wirksamkeit

Pomalidomid wurde in klinischen Studien der Phasen I bis III umfassend bewertet. Basierend auf Daten der Phase-I-Studie wurde für spätere Studien eine tägliche Dosis von 4 mg Pomalidomid über 21 Tage in 28-Tage-Zyklen gewählt [8].

Phase II

Besonders interessant waren die Ergebnisse der randomisierten Phase-II-Studie MM-002. In Rahmen dieser Studie wurden 221 Patienten mit multiplem Myelom mit Pomalidomid (Pom) allein oder mit einer Kombination bestehend aus Pomalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason (LD-Dex; 40 mg pro Woche) behandelt. Die Studie wurde bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom durchgeführt, die bereits vorher mit Lenalidomid und Bortezomib behandelt wurden [9]. Die mittlere Anzahl der vorausgegangen Therapien dieser intensiv behandelten Patienten lag bei fünf.

Die Kombinationstherapie bestehend aus Pomalidomid und niedrigdosiertem Dexamethason (Pom-plus-LD-Dex) zeigte in dieser therapeutisch problematischen Patientengruppe vielversprechende Ergebnisse, wobei die Gesamtansprechrate (ORR) der 113 Patienten 33 % betrug [9]. Nach einem medianen Follow-Up von 14,2 Monaten betrug unter Pom-plus-LD-Dex das progressionsfreie Überleben (PFS) 4,2 Monate und das Gesamtüberleben (OS) 16,5 Monate im Vergleich zu der Therapie mit Pomalidomid allein mit einem PFS von 2,7 und ein OS von 13,6 Monaten [9].

Phase III

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der MM-002 und anderen Phase-II-Studien wurde die zulassungsrelevante Phase-III-Studie MM-003 veranlasst. Im Rahmen dieser multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason geprüft. Es wurde hierbei die Behandlung mit Pom-plus-LD-Dex mit hochdosierten Dexamethason allein (HD-Dex) verglichen [10].

Es handelte sich hierbei um erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom (rrMM), die mit mindestens zwei vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Lenalidomid und Bortezomib, behandelt worden waren und unter der letzten Therapie Progression gezeigt hatten. Alle Patienten waren bereits intensiv behandelt und wiesen im Median fünf Vortherapien vor. Insgesamt wurden 455 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 302 Patienten in den Pom-plus-LD-Dex und 153 in HD-Dex-Arm verteilt wurden.

- Patienten im Pom-plus-LD-Dex-Arm erhielten oral täglich 4 mg Pomalidomid an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus und zusätzlich 40 mg Dexamethason einmal wöchentlich während des 28-Tage-Zyklus
- Im HD-Dex-Arm wurde einmal täglich 40 mg Dexamethason an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 des 28-

Tage Zyklus verabreicht. Die Dexamethason-Dosis wurde bei allen Patienten über 75 Jahren auf 20 mg reduziert. (Dosisreduktion in beiden Armen)

Als primärer Endpunkt galt das progressionsfreie Überleben und als wichtigster sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben.

Die mediane Dauer des PFS lag im Intention-to-treat-Kollektiv (ITT-Kollektiv) im Pom-plus-LD-Dex-Arm bei 15,7 Wochen im Vergleich zum HD-Dex-Arm mit nur 8 Wochen [3]. In Tabelle 2 sind die Daten für das PFS des ITT-Kollektivs zusammengefasst; die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 1 dargestellt.

Am Stichtag der Datenerhebung waren 74,8 % der Pom-plus-LD-Dex-Patienten und 62,1% der HD-Dex-Patienten noch am Leben. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens wurde im Pom-plus-LD-Dex-Arm nach den Kaplan-Meier-Projekti-

Tab. 2. Progressionsfreies Überleben des ITT-Kollektivs (nach Bewertung durch das IRAC auf der Grundlage der IMWG-Kriterien; stratifizierter Logrank-Test) [3]

	Pom + LD-Dex (n = 302)	HD-Dex (n = 153)
Progressionsfreies Überleben		
Zensiert [n] (%)	138 (45,7)	50 (32,7)
Progredient/verstorben [n] (%)	164 (54,3)	103 (67,3)
Dauer des progressionsfreien Überleber	ns (Wochen)	
Median ^a	15,7	8,0
Zweiseitiges 95%-Kl ^b	13,0-20,1	7,0-9,0
Hazard-Ratio (Pom + LD-Dex vs. HD- Dex) [zweiseitiges 95%-Kl ^c]	0,45 [0,35	5-0,59]
Logrank-Test, zweiseitiger p-Wert ^d	< 0,00	01

Kl: Konfidenzintervall; IRAC: Independent Review Adjudication Committee; ^a Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung; ^b 95%-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen progressionsfreien Überlebens; ^cBasierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungsgruppen assoziierten Hazard-Funktionen, stratifiziert nach Alter (≤75 vs. >75), Erkrankungen, Population (refraktär unter Lenalidomid und Bortezomib vs. nicht refraktär unter beiden Arzneimitteln) und Zahl der vorausgegangenen Myelom-Behandlungen (= 2 vs. > 2); d Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Logrank-Test mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren wie das obige Cox-Modell. (Stichtag: 07.09.12)

Tab. 3. Gesamtüberleben ITT-Kollektiv [3]

Statistik	Pom + LD-Dex (n=302)	HD-Dex (n=153)
Zensiert [n] (%)	226 (74,8)	95 (62,1)
Verstorben [n] (%)	76 (25,2)	58 (37,9)
Überlebensdauer, Median ^a (Wochen)	ns	34,0
Zweiseitiges 95%-KI ^b	48,1 bis ns	23,4-39,9
Hazard-Ratio (Pom + LD-Dex vs. HD- Dex) [zweiseitiges 95%-KI ^c]	0,53 [0,37-0,74]	
Logrank-Test, zweiseitiger p-Wert ^d	<0,001	

ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; ns: nicht schätzbar.

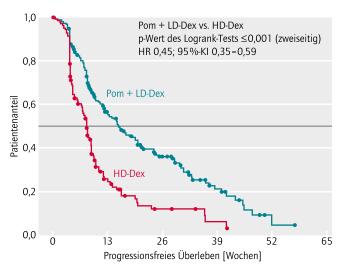


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben des ITT-Kollektivs (basierend auf der IRAC-Bewertung des Ansprechens auf die Therapie nach den IMWG-Kriterien; stratifzierter Logrank-Test) [3].

HD: High-Dose; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LD: Low-Dose; POM: Pomalidomid

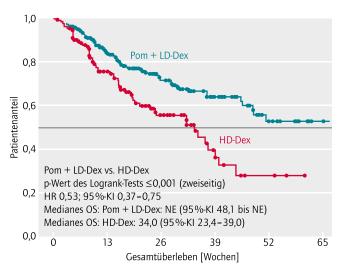


Abb. 2. Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (ITT-Kollektiv) [3]. HD: High-Dose; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LD: Low-Dose; NE: noch nicht erreicht; POM: Pomalidomid

onen noch nicht erreicht, wird aber der Erwartung nach mindestens 48 Wochen betragen [3]. Im Vergleich dazu belief sich die Dauer des medianen OS im HD-Dex Arm auf 34 Wochen. In Tabelle 3 sind die Daten für das OS des ITT-Kollektivs und in der Abbildung 2 die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Neben dem Gesamtüberleben war auch die Lebensqualität ein wichtiger sekundärer Endpunkt. Auch hier erwies sich das Pom-plus-LD-Dex-Regime als vorteilhaft gegenüber der HD-Dex-Behandlung.

Basierend auf die signifikanten Vorteile von Pom-plus-LD-Dex beim PFS und OS empfahl das Data Monitoring Committee die Beendigung der Studie und die Aufnahme der Patienten des HD-Dex-Arms in den Pom-plus-LD-Dex-Arm (Cross-Over) [3].

Die Daten dieser umfangreichen Studien unterstützen die Anwendung von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason bei rrMM-Patienten, die vorher-

^a Der Medianwert basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung; ^b 95%-Konfidenzintervall über die Dauer des medianen Gesamtüberlebens; ^cBasierend auf dem proportionalen Hazard-Modell nach Cox zum Vergleich der mit den Behandlungen assoziierten Hazard-Funktionen. d Der p-Wert basiert auf einem nicht stratifizierten Logrank-Test. (Stichtag: 07.09.12)

gehend mit Lenalidomid und Bortezomib behandelt wurden [2].

Daten zur Verträglichkeit [3]

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in den klinischen Studien beschrieben worden sind, waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, zu denen die Anämie (45,7%), Neutropenie (45,3%) und Thrombozytopenie (27%) zählten. Weitere unerwünschte Ereignisse waren Fatigue (28,3%), Pyrexie (21%), peripheres Ödem (13%), Infektionen einschließlich parasitärer Ätiologie (auch Pneumonie) (10,7%), periphere Neuropathie (12,3%) sowie venöse embolische oder thrombotische Ereignisse (3,3%).

Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 betrafen am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Infektionen.

Unter den schwerwiegenden Nebenwirkungen trat die Pneumonie (9,3%) am häufigsten auf, gefolgt von febriler Neutropenie (4,0%), Neutropenie (2%), Thrombozytopenie (1,7%) und venösen embolischen oder thrombotischen Ereignissen (1,7%).

Daten zu Wechselwirkungen [3]

Einfluss von Pomalidomid auf andere Arzneimittel

Es wird nicht erwartet, dass Pomalidomid durch CYP450-Isoenzym-Inhibition, -Induktion oder Transporter-Inhibition bei gleichzeitiger Gabe mit Substraten dieser Enzyme oder Transporter eine klinisch relevante Arzneimittelinteraktion verursacht.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Pomalidomid

Pomalidomid wird überwiegend über CYP1A2 und CYP3A4/5 metabolisiert und ist zudem ein Substrat für das P-Glykoprotein. Es wurden jedoch keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen bei gleichzeitiger Gabe des starken CYP3A4/5- und P-gp-Inhibitors Ketoconazol oder des starken CYP3A4/5-Induktors Carbamazepin mit Pomalidomid beobachtet. Bei zeitgleicher Einnahme von Pomalidomid mit starken CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin sollte eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse durchgeführt werden.

Dexamethason

Die zeitgleiche und wiederholende Gabe von 20 mg bis 40 mg Dexamethason (schwacher bis mäßiger Induktor verschiedener CYP-Enzyme, u.a. CYP3A) mit 4 mg Pomalidomid hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid im Vergleich zur Anwendung von Pomalidomid ohne Dexamethason. Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Dexamethason wird empfohlen, die Warfarin-Konzentration engmaschig zu kontrollieren.

Dosierung und Art der Anwendung [3]

Die empfohlene Initialdosis Imnovid® beträgt 4 mg Pomalidomid einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene orale Dexamethason-Dosis beträgt 40 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Anhand von klinischen Befunden und Laborbefunden wird die Dosierung fortgesetzt oder modifiziert. Bei Fortschreiten der Erkrankung ist die Behandlung abzubrechen. Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen muss die Dosis angepasst oder reduziert werden. Treten Nebenwirkungen auch nach einer Reduktion der Dosis auf 1 mg auf, so ist die Pomalidomid-Gabe abzubrechen.

Besondere Patientengruppen

- Kinder und Jugendliche: Für Personen im Alter von 0 bis 17 Jahren gibt es im Anwendungsgebiet multiples Myelom keinen relevanten Nutzen.
- Ältere Patienten: Eine Anpassung der Pomalidomid-Dosis ist nicht notwendig. Die Initialdosis von Dexamethason bei Patienten über 75 Jahren beträgt einmal täglich oral 20 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.
- Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion: Für diese Patientengruppen wurden noch keine Studien durchgeführt. Daher sollten unerwünschte Ereignisse sorgfältig überwacht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Teratogenität [3]

Aufgrund der zum Thalidomid verwandten Struktur ist ein teratogener Effekt zu erwarten. Daher darf Pomalidomid in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen zeigte Pomalidomid eine teratogene Wirkung.

Alle Patientinnen müssen die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllen, solange kein zuverlässiger Nachweis vorliegt, dass sie nicht gebärfähig sind. Diesem Programm zufolge müssen gebärfähige Frauen vier Wochen vor, während und nach der Behandlung sowie während Einnahmeunterbrechungen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zudem finden wiederholt medizinisch überwachte Schwangerschaftstests statt, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Da Pomalidomid auch in der menschlichen Samenflüssigkeit zu finden ist, müssen männliche Patienten während und nach der Behandlung sowie in den Einnahmeunterbrechungen Kondome verwenden, wenn sie Geschlechtsverkehr mit gebärfähigen Frauen haben.

Hämatologische Ereignisse [3]

Während der Behandlung sind die Patienten auf hämatologische Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenie) zu überwachen. Zu Beginn der Behandlung ist das gesamte Blutbild in den ersten acht Wochen wöchentlich, danach monatlich zu überprüfen. Eine Dosisanpassung und eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktoren und/ oder Blutprodukten können erforderlich sein.

Infektionen [2]

Eine antibiotische Prophylaxe sollte in den ersten drei Behandlungszyklen für alle Patienten in Erwägung gezogen werden, da das Infektionsrisiko in dieser Zeitspanne besonders hoch ist. Für Patienten mit einem sehr hohen Infektionsrisiko ist über die gesamte Behandlungszeit mit Pomalidomid eine Antibiotikaprophylaxe empfehlenswert. Bei Auftreten von Infektionen sollte die Therapie unterbrochen und sofort eine Antibiotikatherapie eingeleitet werden.

Thromboembolische Ereignisse [3]

Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko sind engmaschig zu überwachen. Zudem sollten Maßnahmen ergriffen werden, um Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie zu reduzieren. Es wird eine Antikoagulationstherapie empfohlen, sofern diese nicht kontraindiziert ist. Die Entscheidung zu einer Thromboseprophylaxe muss nach sorgfältiger Betrachtung der Risikofaktoren individuell für jeden Patienten getroffen werden. Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen, sollten nur mit Vorsicht angewandt werden.

Bewertung und Zukunftsperspektive

Das Therapieregime, bestehend aus Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason, gilt als wichtige neue Behandlungsmöglichkeit für rrMM-Patienten, die refraktär gegenüber Lenalidomid und Bortezomib sind. Die signifikante Verbesserung des PFS und OS deuten darauf hin, dass die Kombinationstherapie das Potenzial hat, den Krankheitsverlauf zu modifizieren [10].

Die klinischen Daten zeigen, dass Pomalidomid mit niedrigdosierten Dexamethason eine neue Option als Second-Line-Therapie für Patienten, die nicht mehr auf die First-Line-Therapie, bestehend aus einer Kombination von Proteasom-Inhibitoren mit immunmoduliernden Substanzen wie Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason, ansprechen.

In den momentan laufenden MM-008- und MM-013-Studien wird die Behandlung mit Pomalidomid an Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht, um auch hier eine evidenzbasierte Strategie für die Dosisanpassung von Pomalidomid in dieser Patientensubpopulation zu entwickeln.

Interessenkonflikterklärung

M-HN gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Pomalidomide plus low-dose dexamethasone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma

The prognosis for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have exhausted the treatment with lenalidomid and bortezomib is very poor. Therefore, there is a great need for a well-tolerated and

effective treatment option for patients with advanced myeloma. Pomalidomide (Imnovid®) is a new substance belonging to the group of immunomodulatory drugs (IMiDs®), which had demonstrated activity in MM patients with disease refractory to lenalidomide and bortezomib. Based on the positive outcomes of the pivotal clinical studies, pomalidomide received approval by the EMA (European medicines agency) in August 2013 for use in combination with dexamethasone in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on the last therapy.

Key words: Pomalidomide, multiple myeloma, immunomodulatory drugs.

Thi My-Hanh Nguyen studierte 2005-2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. Sie absolvierte 2010 ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation begann sie 2011 ihre Promotion im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité -Universitätsmedizin Berlin in Kooperation



mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

Literatur

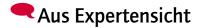
- 1. Brenner H, Gondos A. Pulte D. Recent major improvement in longterm survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008.
- 2. Dimopoulos MA, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. Leukemia 2014;28:1573-85.
- 3. Electronic Medicines Compendium (eMC). Imnovid 1 mg. https://www. medicines.org.uk/emc/medicine/28269 (Zugriff am 23.12.2014).
- 4. European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomide). Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu (Zugriff am 23.12.2014).
- 5. Galustian C. et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. Cancer Immunol Immunother 2009;58:1033-45.
- 6. Kumar SK, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012;26:149–57.
- Ouach H, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. Leukemia 2010;24:22-32.
- 8. Richardson PG, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. Blood 2013:121:1961-7.
- 9. Richardson PG, et al. Pomalidomide alone or in combination with lowdose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study, Blood 2014;123;1826-32.
- 10. San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1055-66.
- 11. Schey S, Ramasamy K. Pomalidomide therapy for myeloma. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:691-700.

PraxisCheck

in der Diskussion



Pomalidomid beim fortgeschrittenen multiplen Myelom - Standortbestimmung und Ausblick



Stefan Knop, Würzburg

Arzneimitteltherapie 2015;33:203-4.

Das multiple Myelom (MM) ist eine nach wie vor unheilbare maligne Plasmazellerkrankung. Therapiebedürftig ist sie, sobald assoziierte Symptome im Sinne von "Endorganschäden" auftreten, wobei die Behandlungsindikation mit der letzten Aktualisierung durch die Internationale Arbeitsgruppe (IMWG) zuletzt etwas weiter gefasst wurde [4]. Während die Einführung der ersten Generation der "neuen Substanzen" (Proteasomhemmer, immunmodulierende Substanzen) in die Erstlinientherapie im vergangenen Jahrzehnt zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt hat, ist die Therapie bei Krankheitsprogress in einzelnen Situationen nicht leichter geworden. Dies betrifft insbesondere zwei Patientengruppen: solche mit extramedullären Manifestationen [5] und auf Bortezomib (Velcade®) bzw. Thalidomid/Lenalidomid (Revlimid®) refraktär gewordene [2].

Zulassungsstudie

In dieser Situation ist mit kurzen, weiteren progressionsfreien Intervallen und ungünstiger Gesamtüberlebenszeit zu rechnen. Die Phase-III-Studie, die letztlich zur Zulassung von Pomalidomid (Imnovid®) in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason durch die EMA (European Medicines Agency) geführt hat [6], war hinsichtlich des behandelten Patientenkollektivs exakt auf diese Nische zugeschnitten. Patienten mussten auf ihre letzte unmittelbar vorangehende Anti-Myelomtherapie progredient gewesen sein oder es musste innerhalb von 60 Tagen nach deren Abschluss eine Krankheitsprogression gegeben haben. Ferner musste ein Therapieversagen von Lenalidomid und Bortezomib dokumentiert sein. Durch ausgesprochen unvorteilhafte Ergebnisse im Kontrollarm (progressionsfreies Intervall mit hoch dosiertem Dexamethason von nur knapp zwei Monaten) waren die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Myelomprogression auf vier Monate und des Gesamtüberlebens im experimentellen Arm mit Pomalidomid/Dexamethason statistisch signifikant.

Nebenwirkungen

Neben der auf diese Weise nachgewiesenen Wirksamkeit in einer ausgesprochen schwierigen therapeutischen Situation ist die Verträglichkeit dieses Cereblon-bindenden Moleküls der "nächsten Generation" (nach Wiederentdeckung von Thalidomid und Neueinführung von Lenalidomid) bemerkenswert.

Noch mehr als es die Daten aus der Zulassungsstudie [6] nahelegen, beeindruckt einen die Schilderung der Patienten zur viel zitierten Lebensqualität unter Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason. Während die massive, kaum rückbildungsfähige Neuropathie von Thalidomid bereits unter Lenalidomid keinerlei Rolle mehr spielte, so ist die Induktion von Dauermüdigkeit und Abgeschlagenheit durch die letztere Substanz ganz offensichtlich unter Pomalidomid nochmals massiv geringer ausgeprägt. Ganz vereinzelt beobachten wir in der Klinik leichte bis mittelschwere kutane Reaktionen.

Die einzig relevante Nebenwirkung ist hämatologische Toxizität, wobei auch hier die Ausprägung von Neutropenien geringer ist als unter Lenalidomid und sich häufig unter intermittierender Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF-Präparate) beherrschen lässt. Die Inzidenz von schweren (Grad 3 und 4) Neutropenien lag in der Studie bei 48% und koloniestimulierende Faktoren wurden ihrerseits bei 43% der Patienten im experimentellen Arm appliziert.

Anwendung

Behandelt wird, ganz in der Tradition von Lenalidomid und Dexamethason, "kontinuierlich", das heißt, bis zum Auftreten einer nächsten Krankheitsprogression oder nicht hinnehmbarer Nebenwirkungen.

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für Innere Medizin, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, E-Mail: Knop_S@ukw.de

Die Startdosis beträgt 4 mg von Tag 1 bis Tag 21 eines vierwöchigen Zyklus, zur Dosisreduktion steht aktuell die Wirkstärke von 3 mg zur Verfügung. Zu achten ist auf eine Prophylaxe von venösen Thrombembolien, wenngleich auch für diese relevante Nebenwirkung die Inzidenz (unter vorgeschriebener prophylaktischer Medikation mit ASS oder NMH-Heparin für Risikopatienten) mit kumulativ 2% in einem sehr akzeptablen Bereich lag.

Ausblick

Ganz sicher sind die Wirksamkeitsdaten der Zweifachkombination aus Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason noch längst nicht das Ende der Entwicklungen. Auf dem Kongress der "American Society of Hematology" im Dezember 2014 in San Francisco wurden zwei Dreifachkombinationen vorgestellt, die auf Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason aufbauen. Diese Regime wurden im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie (Pomalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason, PCD [1]) bzw. in einem einarmigen Phase-I/II-Protokoll (Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason, PVD [3]) evaluiert.

Bei allen Limitationen durch geringe Patientenzahlen (34 auswertbare Probanden in der Kombination mit Cyclophosphamid, 47 im Bortezomib-Triple) setzt sich auch hier der Eindruck einer sehr geringen Toxizität fort. Die Rate an Grad-3/4-Polyneuropathie in der Bortezomib-Kombination lag bei 4% und damit in einem sehr akzeptablen Bereich, geschuldet sicher der Gabe einmal pro Woche und der Option einer subkutanen Dosierung.

Die hämatologische Toxizität im Cyclophosphamid enthaltenden Regime war erwartungsgemäß die führende Grad-3/4-Toxizität. Während asymptomatische Neutropenien bei 50% aller Behandlungen auftraten, lag die Inzidenz einer febrilen Neutropenie bei immerhin knapp 20% und damit doch spürbar über dem Wert für die Zweifachkombination. Schaut man auf die Wirksamkeit, zeigt sich allerdings Erstaunliches: objektive Ansprechraten von 65% (PCD) bzw. sogar 85% (PVD) übersetzen sich in ein progressionsfreies Überleben (PFS) von ungefähr zehn Monaten. Auch wenn man diese Ergebnisse natürlich nicht direkt mit den PFS-Zeiten aus der Zulassungsstudie vergleichen kann, dürfte es sich um einen "wirklichen" Zugewinn an Krankheitskontrolle handeln.

Die Erfolgsgeschichte einer Kombinationstherapie aus Cereblon-bindenden ("immunmodulierenden") Substanzen und Proteasomhemmer ist ja mittlerweile bestens bekannt,

unter den zugelassenen Präparaten ist beispielsweise die Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason eine der wirksamsten in der Myelombehandlung überhaupt.

Man darf also davon ausgehen, dass in den kommenden Jahren nicht nur theoretisch weitere Therapieoptionen, die auf Pomalidomid/Dexamethason aufbauen, zur Verfügung stehen. Es wird auch zugelassene Dreifachkombinationen geben, an deren Wirksamkeit keine Zweifel bestehen, deren sequenzieller Einsatz aber wohl nie systematisch untersucht werden wird.

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Knop ist Leiter des Schwerpunkts Hämatologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg und Sekretär der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM).



Interessenkonflikterklärung

SK gibt als potenziellen Interessenkonflikt die folgenden Firmen an: Amgen, Celgene, Janssen, Mundipharma, Novartis, Onyx,

Literatur

- 1. Baz R, Martin TG, Alsina M, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone is superior to pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory myeloma: results of a multicenter randomized phase II study. Blood 2014. abstract #303.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012:26:149-57
- Lacy MQ, LaPlant BR, Laumann KM, et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVD) for patients with relapsed and lenalidomiderefractory multiple myeloma, Blood 2014, abstract #304.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet
- 5. Rasche L, Bernard C, Topp MS, et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. Ann Hematol 2012:91:1031-7
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1055-66

Klinische Studie

Schädel-Hirn-Trauma

Progesteron weder in der Frühtherapie noch bei schwerer Erkrankung wirksam

Zwei prospektive doppelblinde randomisierte Phase-III-Studien zeigten keinen klinischen Effekt in der Behandlung mit Progesteron bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma – weder in der Frühtherapie des mittelschweren akuten bis schweren Traumas, noch in der verlängerten Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas.

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

In den Vereinigten Staaten werden pro Jahr 2,4 Millionen Menschen in Notaufnahmen von Krankenhäusern Schädel-Hirn-Traumen handelt. Beim Schädel-Hirn-Trauma kommt es zu einer Vielzahl pathophysiologischer Vorgänge wie Hirnödem, axonale Schäden und Blutungen sowie zerebrale Ischämien. Progesteron ist ein potentes Neurosteroid, das in Tierexperimenten zahlreiche neuroprotektive Eigenschaften gezeigt hat. Außerdem hatten zwei kleine prospektive Studien bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen positive Ergebnisse einer frühen Behandlung mit Progesteron ergeben [1, 2]. Daher schien es gerechtfertigt, zwei größere Studien an Patienten durchzuführen: In der ersten Studie untersuchten amerikanische Forscher den Effekt des frühen Einsatzes von Progesteron in der Behandlung des moderaten akuten bis schweren Schädel-Hirn-Traumas (Wright et al. 2014). Eine zweite internationale Studie (SYNAPSE) überprüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von Progesteron beim schwerem Schädel-Hirn-Trauma (Skolnick et al. 2014).

Studiendesign

Die erste Studie stellte eine doppelblinde amerikanische Multicenter-Studie dar, in die Patienten mit moderat akutem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma mit einem Wert auf der Glasgow-Koma-Skala (GCS) zwischen 4 und 12 eingeschlossen wurden. Die Skala misst die Bewusstseinslage eines Verletzten. Die maximale Punktzahl ist 15 (bei vollem Bewusstsein), die minimale 3 Punkte (tiefes Koma). Bei 8 oder weniger Punkten ist von einer schweren Funktionsstörung des Gehirns auszugehen. Die Behandlung begann innerhalb von vier Stunden nach der stumpfen Verletzung. Die Patienten erhielten entweder 0,05 mg Progesteron i.v. pro kg Körpergewicht und pro ml Infusionslösung oder Placebo über insgesamt 96 Stunden. Die Therapie beinhaltete eine Startdosis von 14,3 ml (0,71 mg Progesteron) über eine Stunde, gefolgt von 71 Stunden Erhaltungsdosis mit 10 ml (0,5 mg Progesteron) pro Stunde und einer Dosisreduktion über 8 Stunden von jeweils 2,5 ml (0,125 mg Progesteron) pro Stunde. Der primäre Endpunkt war die funktionelle Besserung der Symptome, gemessen anhand der erweiterten Glasgow-Outcome-Skala (GOS; für Patienten mit günstigem Krankheitsverlauf) nach sechs Wochen. Die funktionelle Wirksamkeit der Behandlung wurde definiert mit einem höheren Anteil an Patienten (10 Prozentpunkte) in der Verum-Gruppe mit einem günstigen Therapieergebnis im GOS. Sekundäre Endpunkte betrafen die Sterblichkeit und das Resultat im Disability Rating Scale Score (DRSS), der die Behinderung im Alltag misst.

Die zweite doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie war eine multinationale Studie, die Patienten von Krebszentren aus 21 Ländern mit schweren Schädel-Hirn-Traumen einbezog. Einschlusskriterien waren ein GCS-Wert ≤8 nach Reanimation, sichtbare pathologische Veränderungen in der Computertomographie sowie zumindest eine reagierende Augenpupille.

Die Behandlung begann im Vergleich zur ersten Studie später (innerhalb von acht Stunden nach der Verletzung) und wurde mit 120 Stunden etwas länger durchgeführt. Die initiale Dosis betrug - wie bei der ersten Studie - 0,71 mg Progesteron i.v. pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde und wurde dann nach einer Stunde ebenso mit 0,50 mg Progesteron i.v. pro Kilogramm Körpergewicht allerdings über 119 Stunden durchgeführt. Hier gab es keine ausschleichende Dosisreduktion

Primärer Endpunkt stellte der GOS-Wert nach 6 Monaten dar. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der GOS-Wert nach 3 Monaten, die Mortalität nach 1 und 6 Monaten sowie den im weniger eingeschränkten Bewusstseinsbereich erweiterten GOS-Wert nach 3 und 6 Monaten.

Resultate

In Studie 1 wurden zwischen April 2010 und Oktober 2013 insgesamt 882 Patienten 1:1 zu Progesteron oder Placebo randomisiert. Die Patienten waren im Mittel 35 Jahre alt und Dreiviertel waren männlichen Geschlechts.

Für keinen der präspezifizierten Endpunkte ergab sich eine Überlegenheit von Progesteron gegenüber Placebo. Die Studie wurde deshalb vorzeitig wegen abzusehender Erfolglosigkeit ("futility") bereits während der zweiten Zwischenanalyse abgebrochen.

Die häufigste Ursache für das Schädel-Hirn-Trauma waren in beiden Studienpopulationen Verkehrsunfälle.

In Studie 2 wurden über einen Zeitraum von Juli 2010 bis September 2013 insgesamt 1195 Patienten (16-70 Jahre) mit schwerem Schädel-Hirn-Traumen entweder der Progesteron-Behandlung oder Placebo randomisiert (1:1) zuge-

Der GOS-Wert nach 6 Monaten unterschied sich kaum zwischen der Progesteron- und der Placebo-Gruppe und das adjustierte Odds Ration von 0,96 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,77–1,18) zeigte überdies keinen positiven Behandlungseffekt für die Progesteron-Therapie. Auch gab es keinen Unterschied im Anteil der Patienten mit guter Genesung oder geringfügig bleibender Behinderung (beide 50%) wie auch bei Patienten mit Verbleib im Koma oder solchen, die starben (beide 22%). Insgesamt hatten 32% der Patienten einen guten Outcome.

Für alle sekundären Endpunkte sowie die unerwünschten Ereignisse ergaben sich keine Unterschiede zwischen Progesteron und Placebo.



Die Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas bewegt sich offenbar in dieselbe Richtung wie die neuroprotektive Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall. Bisher sind alle Studien zur medikamentösen Therapie dieser Erkrankung negativ verlaufen. Dies gilt auch für die beiden großen hier vorgestellten Studien. Sowohl die amerikanische als auch die internationale Studie mit Schwerpunkt in Europa, zeigten keinen Nutzen einer Behandlung mit Progesteron beim Schädel-Hirn-Trauma. Nimmt man beide Studien zusammen, besteht weder eine Wirksamkeit bei sehr früher Behandlung noch eine Wirksamkeit bei schweren Schädel-Hirn-Traumen. Daher steht eine wirksame neuroprotektive Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma weiterhin aus. Die Studien zeigten zudem, dass sich offenbar Ergebnisse aus Tierexperimenten und kleinen Phase-II-Studien

nicht direkt auf große Populationen im Menschen übertragen lassen.

Quellen

Wright DW, et al. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. N Engl J Med 2014;371:2457-66.

Skolnick BE, et al., SYNAPSE Trial Investigators. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury. N Engl J Med 2014;371:2467-76.

Literatur

- 1. Wright DW, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. Ann Emerg Med 2007;49:391-
- 2. Xiao G, et al. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. Crit Care 2008;12:R61.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

— Bücherforum –

Lust auf Abstinenz

Ein Therapiemanual bei Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit

Von Meinolf Bachmann und Andrada El-Akhras. Springer-Verlag, Berlin, 2014. 2., überarbeitete Auflage. 260 Seiten, 24 Abbildungen, 71 Arbeits- und Informationsblätter. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 39,99 Euro. ISBN 978-3-642-54574-0.

Das vorliegende Therapiemanual enthält diverse Arbeitsmaterialien und Informationen rund um Psychotherapie substanzgebundener Abhängigkeitserkrankungen zum Beispiel von Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabhängigkeit. Es ist ein Arbeitsheft sowohl für den Therapeuten als auch für den Patienten. Es werden verschiedene Wege aus der Sucht aufgezeigt. Die zusammengestellten Arbeitsmaterialien strukturieren als Gesamtkonzept von Beginn bis Ende den Behandlungsablauf der Psychotherapie. Mithilfe dieses Therapiemanuals können Psychotherapeuten sowohl Einzelsitzungen als auch Gruppentherapien sinnvoll vorbereiten und bekommen gleichzeitig sämtliche Arbeitsmaterialien an die Hand gelegt, die sie direkt als (Haus-)Aufgaben an die Patienten weitergeben können. Die Arbeit mit und an den vielfältigen Aufgabenstellungen der zahlreichen Arbeitsblätter ist eine wesentliche Unterstützung für den Therapeuten während des Therapieprozesses. Gleichzeitig dienen sie dem Patienten als wertvolles Arbeitsmaterial im Anschluss an eine eventuelle stationäre oder aber auch ambulante Behandlung. Auch wird aufgezeigt, was vor allem in der ersten Zeit nach der Therapie zu beachten ist, um die Rückfallgefahr zu minimie-

In diesem Therapiemanual werden vor allem die erste Zeit des Entzugs und der Entwöhnung, die Gefahr des Therapieabbruchs und das "Suchtmodell" unter Berücksichtigung der Motivation, der Krankheitseinsicht, des umfassenden Änderungswunsches zur Neustrukturierung des Belohnungssystems und der Therapie der Ursachen aufgearbeitet. Ebenfalls wird auf die in diesem Bezug sehr relevanten Themen wie Partnerschaftsund Beziehungskonflikte, finanzielle Probleme und Rückfallverhütung durch gesteigerte Konfliktfähigkeit und Erlernen von Stressbewältigungsstrategien eingegangen.

Es werden für den Patienten Alternativen aufgezeigt, die die Chance bieten, dauerhaft abstinent zu bleiben, auf das Suchtmittel zu verzichten



und somit ein ausgewogenes Leben anzustreben. Das Erarbeiten von Alternativen, neuen Gewohnheiten und das Hinweisen auf Selbsthilfegruppen können zur Änderung des Suchtverhaltens in vielen Situationen möglich und angebracht sein.

Somit ist dieses Therapiemanual allen Interessierten, vor allem aber Psychotherapeuten und Kollegen zu empfehlen, die mit substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankten Kontakt und Umgang pflegen. Mit diesem Buch können gute Vorsätze und Interessen in die Tat umgesetzt werden!

> Dr. Gesine Picksak, Hannover

Aus Forschung und Entwicklung

Multiple Sklerose

Skandinavische Studie zeigt kein erhöhtes Risiko durch tetravalente HPV-Impfung

Mehrfach wurde die These diskutiert, ob die Immunisierung gegen humane Papillomviren (HPV) das Risiko erhöht, multiple Sklerose oder eine andere demyelinisierende Erkrankung zu erleiden. In einer aktuellen Studie aus Schweden und Dänemark wurde dies für den tetravalenten Impfstoff wider-

In die Analyse gingen die Daten aller Frauen und Mädchen im Alter von 10 bis 44 Jahren in Dänemark und Schweden ein, insgesamt waren dies 3983824 Teilnehmerinnen. Die Studie betraf den tetravalenten HPV-Impfstoff Gardasil® von Sanofi Pasteur MSD, der dort hauptsächlich (Dänemark, > 99%) oder ausschließlich (Schweden) eingesetzt wird. Sein Impfschema sieht drei Immunisierungen (Monat 0, 2, 6) vor. Sie werden in Schweden den zehn- bis zwölfjährigen und in Dänemark den zwölfjährigen Mädchen empfohlen. Nachholimpfungen sind im Alter von 13 bis 17 Jahren (Schweden) bzw. 13 bis 15 und 20 bis 27 Jahren (Dänemark) vorgesehen.

In der Beobachtungszeit vom 1. Oktober 2006 bis 31. Dezember 2012 (Schweden) oder bis 1. Juli 2013 (Dänemark) erhielten 789082 Frauen und Mädchen mindestens eine tetravalente HPV-Impfung. 670687 bekamen mindestens zwei und 467812 bekamen drei Impfdosen.

Doppelt abgesichert: Kohortenund Fallkontrollstudie

Es waren zwei primäre Endpunkte definiert, das Auftreten einer multiplen Sklerose (MS) sowie das Auftreten anderer demyelinisierender Erkrankungen wie akute disseminierte Enzephalomyelitis, Optikusneuritis, Optikusneuromyelitis oder transverse Myelitis.

Alle Daten wurden zunächst in der Gesamtkohorte ausgewertet. Die inzidenten Erkrankungen wurden dem Zeitraum vor oder nach den Impfungen zugeordnet; geimpfte Frauen brachten sowohl ihre "ungeimpften" Jahre als auch ihre Jahre nach der Impfexposition in die Analyse ein.

vermeintliche "Risikoperiode" wurde in dieser Studie ein ausgedehntes Zeitfenster von der ersten Impfung bis zwei Jahre nach der letzten Impfung definiert, um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass die Symptome schleichend auftreten und die Diagnose sich verzögern kann. Alle Fälle von MS oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen, die während der Risikoperiode auftraten, wurden gesondert erfasst.

Die Daten der Frauen und Mädchen, die während der Studie einen der Endpunkte erlitten, wurden nach Art einer Fallkontrollstudie nochmals getrennt bewertet. Hier ging es darum, in welchem Zeitraum - vor den Impfungen, kurz nach den Impfungen oder erst viel später – die Erkrankung bei der jeweiligen Person auftrat. So konnten Störfaktoren wie sozioökonomische Unterschiede zwischen Erkrankten und nicht Erkrankten ausgeschlossen werden.

Kohortenstudie: Keine Häufung der Neuerkrankungen

Während der Beobachtungszeit wurde bei 4281 Patientinnen MS diagnostiziert, bei 73 davon während der Risikoperiode. Damit betrug die nicht adjustierte Inzidenz in der Risikoperiode 6,12 Ereignisse/100000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall [KI] 4,86-7,69) und in der "ungeimpften" Zeit 21,54/100 000 Personenjahre (95%-KI 20,9-22,2).

Zudem wurden während der Studie bei 3244 Teilnehmerinnen demyelinisierende Erkrankungen außer MS diagnostiziert, bei 90 davon während der Risikoperiode. Hier lag die Inzidenz in der Risikoperiode bei 7,54/100000 Personenjahre (95%-KI 6,13-9,27) und in der Zeit ohne Impfexposition bei 16,14/100000 Personenjahre (95%-KI 15,58-16,71).

Es liegt nicht nur am Alter

Der große Unterschied zum Nachteil der expositionsfreien Zeit in der Kohortenstudie lässt sich zumindest partiell durch das Lebensalter der Studienteilnehmerinnen erklären: Die Frauen in der Risikoperiode waren im Durchschnitt jünger als die Gesamtkohorte; MS und andere demyelinisierende Erkrankungen sind in der Jugend seltener.

Aber auch das für das Lebensalter und weitere Faktoren adjustierte Rate-Ratio zeigte kein erhöhtes Erkrankungsrisiko für die Frischgeimpften: Es lag bei 0,90 (95%-KI 0,70-1,15; MS) beziehungsweise 1,00 (95%-KI 0,80-1,26; andere demyelinisierende Erkrankun-

Fallkontrollstudie: Wenn MS auftritt, dann genauso oft vor wie nach der Impfung

In der Fallkontrollstudie wurden auch Krankheitsfälle miterfasst, die erst nach der Risikoperiode aufgetreten waren, also mehr als zwei Jahre nach der letzten Impfung. Das erhöhte die Fallzahl. So gingen insgesamt 4322 MS-Erkrankte, davon 339 Geimpfte, und 3300 Frauen mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen, davon 370 Geimpfte, in diese Auswertung ein. Hier wurde die Risikoperiode mit der übrigen Zeit - vor und zwei Jahre nach den Impfungen - vergli-

Auch in dieser Analyse war das Erkrankungsrisiko in der vermeintlichen Risikoperiode nicht erhöht: Das relative Risiko für die Inzidenz von MS betrug 1,05 (95%-KI 0,79-1,38) und bei anderen demyelinisierenden Erkrankungen waren es 1,14 (0,88-1,44); es gab also keine signifikanten Unterschiede.

Fazit

Die Impfung gegen HPV mit dem tetravalenten Impfstoff erhöhte in einer großen skandinavischen Studie das Risiko nicht, an MS zu erkranken oder andere demyelinisierende Erkrankungen zu erleiden.

Literatur

Scheller NM, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA 2015;313:54-61.

> Simone Reisdorf, Erfurt

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der "Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

Schlaganfall-Risiko

Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und ischämischen Insulten

Eine Metaanalyse von elf Studien zeigt bei Patienten mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für sowohl manifeste als auch klinisch stumme Infarkte.



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

Vorhofflimmern erhöht das Risiko von ischämischen Insulten gegenüber Patienten im Sinusrhythmus um den Faktor 5. Allerdings ist nicht nur das Risiko klinisch manifester Schlaganfälle erhöht, sondern auch das Risiko von stummen Infarkten. Diese sind prognostisch wichtig, da sie zum einen mit einem erhöhten Risiko symptomatischer Insulte einhergehen und zum anderen wichtige Prädiktoren für die Entwicklung einer vaskulären Demenz sind. Die Autoren vom Massachusetts General Hospital haben eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und klinisch stummen Hirninfarkten zu untersuchen. Sie fanden dabei elf Studien mit 5317 Patienten und einem mittleren Alter von 50,0 bis 83,6 Jahre. Wurden CT- und MR-Studien kombiniert, ergab sich bei asymptomatischen Personen mit Vorhofflimmern ein um mehr als Faktor 2 signifikant erhöhtes Risiko klinisch stummer Infarkte (Odds-Ratio [OR] 2,62, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,91-3,80; p=0,118). Diese Assoziation war unabhängig davon, ob ein paroxysmales oder persistierendes Vorhofflimmern vorlag. 17 Studien untersuchten die Prävalenz von klinisch stummen Hirninfarkten. In MR-Studien betrug die Zahl klinisch stummer Infarkte bei

Patienten mit Vorhofflimmern 40% und in CT-Studien 22%.



Kommentar

Diese Metaanalyse belegt einen um den Faktor 2,6 erhöhtes Risiko klinisch stummer Hirninfarkte bei Patienten mit Vorhofflimmern. Erwartungsgemäß war die Detektionsrate bei Patienten, bei denen eine Kernspintomographie durchgeführt wurde, höher als bei jenen, die sich einer Computertomographie unterzogen. Die Beobachtungen sind relevant, da in Zukunft bei klinischen Studien zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht nur nach klinisch manifesten ischämischen Insulten geschaut werden sollte, sondern auch, ob neue klinisch stumme Infarkte aufgetreten sind. Daher wäre es sinnvoll, bei diesen Studien sowohl zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als auch am Ende der Studie eine Kernspintomographie durchzuführen.

Kalantarian S, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014:161:650-8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Schlaganfall-Akuttherapie

Transkranielle Lasertherapie akut nicht wirksam

Die transkranielle Lasertherapie hat bei Patienten mit akutem ischämischem Insult keinen therapeutischen Effekt, so das Ergebnis der doppelblinden, kontrollierten NEST-3-Studie.



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

Bisher gibt es außer der systemischen Thrombolyse mit dem rekombinanten gewebespezifischen Plasminogenaktivator rt-PA in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden und die Behandlung von Patienten auf einer Stroke-Unit, einer Organisationseinheit im Krankenhaus, die eine schnellstmögliche intensivmedizinische und interdisziplinäre Akutbehandlung ermöglicht, keine

wissenschaftlich belegte Behandlung des akuten ischämischen Insults. Mehr als 150 Studien zur neuroprotektiven Therapie sind bisher negativ verlaufen. Bei der transkraniellen Lasertherapie wird versucht, durch Laser-Emissionen im infrarotnahen Bereich den Hirnstoffwechsel zu stimulieren. Dieser Ansatz war in Tierexperimenten neuroprotektiv wirksam. In einer Phase-II- Studie mit 660 Patienten ergab sich ein positiver Trend für die Therapie [1], der in einer größeren Phase-III-Studie weiter untersucht wurde. In die NEST-3-Studie sollten ursprünglich 1000 Patienten mit einem akuten ischämischen Insult eingeschlossen werden, die sich innerhalb von 24 Stunden nach Ereignis entweder einer transkraniellen Lasertherapie oder einer Scheintherapie unterzogen. Die Studie wurde vom Data Monitoring

Committee abgebrochen, nachdem Ergebnisse von 566 Patienten vorlagen und kein Unterschied im funktionellen 90-Tages-Outcome (bewertet nach der modifizierten Rankin-Skala) beobachtet werden konnte. Die Interimsanalyse legte nahe, dass auch bei einer höheren Patientenzahl kein therapeutischer Effekt der transkraniellen Lasertherapie zu erwarten ist.

Kommentar

Die NEST-3-Studie zeigt, wie problematisch es ist, wenn große randomisierte Therapiestudien mit Wagniskapitalgebern durchgeführt werden. Im vorliegenden Fall meldete die Firma, die diese Studie finanzierte, innerhalb von Tagen nach dem Bekanntwerden des negativen Studienergebnisses Insolvenz an und entließ schlagartig alle Mitarbeiter. Die teilnehmenden Zentren blieben zum Großteil auf nicht bezahlten Vergütungen sitzen und mussten sich darum kümmern, die Lasertherapie-Geräte fachgerecht zu entsorgen. Das Steering-Committee der Studie konnte nur unter extrem erschwerten Bedingungen die vorhandenen Daten bekommen, auswerten und publizieren.

Wenn in Zukunft Studien durchgeführt werden, die über Wagniskapitalgeber finanziert werden, muss à priori ein gewisser Geldbetrag auf ein Treuhandkonto platziert werden, mit dessen Hilfe es möglich ist, Angestellte der Firma so lange weiter zu bezahlen, bis die Studie angemessen beendet und ausgewertet ist.

Quelle

Hacke W, et al. NEST 3 Committees and Investigators. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of neurothera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial. Stroke 2014;45:3187-93.

Literatur

1. Zivin JA, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. Stroke 2009;40:1359-64.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Therapiehinweise

Schlaganfallprävention

Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit **Vorhofflimmern und Dialyse**

In den Vereinigten Staaten werden trotz entsprechender Kontraindikationen viele Patienten während der Dialyse mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt. Dies führt zu einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko und einem signifikant erhöhten Risiko für tödliche Blutungen.



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

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. In vier großen randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban mindestens genauso wirksam sind wie der Vitamin-K-Antagonist Warfarin und eine gleichwertige und zum Teil geringere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen haben. In allen randomisierten Studien waren Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, defi-

niert als eine Creatinin-Clearance von weniger als 15 ml/min., ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die dialysiert werden. Der Einsatz von Dabigatran bei Patienten, die dialysiert werden, wäre besonders problematisch, da sich die Substanz dialysieren lässt, was zu einem massiven Abfall des Plasmaspiegels führt [1]. Leider halten sich viele Ärzte nicht an den Zulassungstext und setzen neue Antikoagulanzien bei Patienten ein, für die sie nicht zugelassen sind. Dies gilt offenbar auch für Patienten mit Vorhofflimmern, die dialysiert werden.

Die Firma Fresenius Medical Care hält in Nordamerika ein großes Register vor, in dem Patienten, die dialysiert werden, prospektiv verfolgt werden. Die Datenbank wurde im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und Oktober 2014 ausgewertet und überprüft, ob Patienten dialysiert wurden, die Dabigatran oder Rivaroxaban einnahmen. Die prospektiv erfassten Endpunkte waren Blutungskomplikationen sowie embolische Schlaganfälle und systemische Embolien.

In der Datenbank befinden sich 316859 Patienten, die regelmäßig dialysiert werden. Darunter fanden sich 29977 Patienten (9,5%) mit Vorhofflimmern. Im Beobachtungszeitraum wurden 281 Patienten mit Dabigatran und 244 mit Rivaroxaban behandelt. Die meisten Patienten wurden mit einer reduzierten Dosis behandelt. Nur etwa 15% der Dabigatran-Patienten erhielten die übliche Dosierung von zweimal täglich 150 mg, während 85% mit zweimal täglich 75 mg Dabigatran behandelt wurden. Die Behandlung mit Rivaroxaban erfolte bei knapp 70% der Patienten mit einer



reduzierten Dosis von einmal täglich 15 mg, anstelle der regulären Dosis von 20 mg. In einer multivariaten adjustierten Regressionsanalyse bestand sowohl für Dabigatran mit einem relativen Risiko von 1,48 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,21-1,81; p=0,0001) und Rivaroxaban mit einem relativen Risiko von 1,38 (95%-KI 1,03-1,83; p=0,04) ein höheres Risiko einer stationären Aufnahme ins Krankenhaus oder Tod bedingt durch Blutungskomplikationen. Das Risiko an einer Blutung zu sterben, betrug für Dabigatran 1,78 (95%-KI 1,18-2,68; p=0.006) und für Rivaroxaban 1,71 (95%-KI 0,93-3,12; p=0,07), verglichen mit Warfarin. Die Zahl der Schlaganfälle und systemischen Embolien war so gering, dass es nicht möglich war, diese Endpunkte auszuwerten.



Diese Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt, dass trotz entsprechender Kontraindikationen ein erheblicher Prozentsatz der Patienten, die dialysiert werden und an Vorhofflimmern leiden, mit Dabigatran oder Rivaroxaban behandelt werden. Die vorliegende Studie verglich diese Population mit den 8064 Patienten, die mit Warfarin antikoaguliert waren, und den 6018 Patienten, die Acetylsalicylsäure erhielten. Die Studie ist retrospektiv, wobei die Ereignisse prospektiv erfasst wurden. Die Ergebnisse legen nahe, dass im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen sowohl für Dabigatran wie Rivaroxaban erhöht ist. Dies gilt allerdings nicht, wie auch in großen randomisierten Studien gezeigt wurde, für die Zahl intrakranieller Blutungen. Diese sind bei den beiden neuen Antikoagulanzien signifikant erniedrigt. Ein wesentlicher Schwachpunkt der Studie ist der Vergleich mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Es gibt bisher keine überzeugenden Daten, dass Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz die dialysiert werden, von einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

profitieren, wenn sie Vorhofflimmern haben [2]. Die bisher publizierten Daten legen nahe, dass die Patienten lediglich ein erhöhtes Blutungsrisiko, aber kein erniedrigtes Schlaganfallrisiko haben. Daher wäre es außerordentlich wünschenswert, prospektive Studien in dieser Patientenpopulation durchzuführen.

Quelle

Chan KE, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation 2015; doi: 10.1161/CIRCULATIO-NAHA.114.014113.

Literatur

- 1. Stangier J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292-303.
- Shah M, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation 2014;129:1196-203.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Akuter Schlaganfall

Säurehemmende Medikation begünstigt nosokomiale Pneumonie

Bei Patienten mit akutem ischämischem Insult oder zerebraler Blutung erhöht die Einnahme von säurehemmenden Arzneimitteln die Wahrscheinlichkeit einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie.



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

Die akute Pneumonie ist eine der wichtigsten Komplikationen eines akuten Schlaganfalls und eine häufige Todesursache nach Schlaganfall. Pneumonien in der Akutphase des Schlaganfalls verschlechtern auch die Prognose bezüglich bleibender neurologischer Ausfälle. In letzter Zeit sind eine ganze Reihe von Publikationen erschienen, die nahelegen, dass Protonenpumpenhemmer und H₂-Blocker bei Krankheiten, die eine Intensivtherapie notwendig machen, die Häufigkeit von neu akquirierten Pneumonien fördern. Diese Problematik wurde allerdings bisher nicht bei Patienten mit Schlaganfall untersucht. Der Einfluss säurehemmender Medikation wurde nun bei einer solchen Kohorte in einer Untersuchung von Herzig et al. genauer betrachtet.

In die Studie wurden 1676 Patienten mit akutem ischämischem Insult oder intrazerebraler Blutung eingeschlossen, die in einer neurologischen Klinik in Boston, USA, im Zeitraum zwischen Juni 2000 und Juni 2010 aufgenommen worden waren. Eine säurehemmende Therapie war definiert als die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H2-Blockern. Der primäre Outcome war eine im Krankenhaus akquirierte Pneumonie.

Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt. 80% der Patienten erhielten eine säurehemmende Therapie, wobei diese in aller Regel innerhalb der ersten zwei

Tage nach Krankenhausaufnahme begonnen wurde. Von den Patienten, die aktiv behandelt wurden, erhielten die meisten einen Protonenpumpenhemmer, seltener einen H2-Blocker und 23% beides. 289 Patienten (17,2%) erkrankten an Pneumonie. In einer nicht adjustierten Analyse war das Risiko einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie bei den Patienten, die eine säurehemmende Therapie erhielten, siebenmal höher als bei unbehandelten Patienten. Die prozentualen Anteile betrugen 20,7% vs. 3,6% (Odds-Ratio 7,0; 95%-Konfidenzintervall 3,9–12,7). In einer für Risikofaktoren adjustierten Analyse war das Risiko um den Faktor 2,3 erhöht. In Subgruppenanalysen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang, allerdings nur mit der Einnahme von Protonenpumpenhemmern und nicht mit H₂-Blockern.

Kommentar

Auf den ersten Blick spricht diese Publikation dafür, beim Einsatz von Protonenpumpenhemmern bei Patienten mit akutem Schlaganfall zurückhaltend zu sein. Die Autoren haben allerdings nicht angemerkt, dass ohne den Einsatz von Protonenpumpenhemmern Stress-Ulzera mit entsprechenden oberen gastrointestinalen Blutungen auftreten können. Dies war in der Ära, als es weder H₂-Blocker noch Protonenpumpenhemmer gab, ein durchaus klinisch relevantes Thema. Da eine Pneumonie leichter zu behandeln ist als eine schwere obere gastrointestinale Blutung, sehe ich im Moment keinen Anlass, unser standarisiertes Vorgehen auf der Stroke-Unit zu verändern.

Quelle

Herzig SJ, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia. Ann Neurol 2014;76:712-8.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Zerebrale Blutung

Einnahme von Statinen bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen

Patienten mit zerebralen Blutungen, die mit Statinen vorbehandelt sind und bei denen die Statin-Therapie im Krankenhaus fortgeführt wird, haben eine deutlich bessere Überlebenschance als Patienten ohne Statin-Medikation oder bei denen die Statine abgesetzt werden.



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

HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine) sind hochwirksam in der Sekundärprävention des ischämischen Insults. In der Studie SPARCL (Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels) zeigte sich allerdings bei Patienten, die 80 mg Atorvastatin (z.B. Sortis®) erhielten, ein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten [1, 4]. Dieses Ergebnis konnte allerdings in einer großen Metaanalyse nicht repliziert werden [5]. Patienten, die einen ischämischen Insult erleiden, haben eine bessere Prognose, wenn sie zum Zeitpunkt der zerebralen Ischämie Statine einnehmen [3]. Die Prognose verbessert sich auch, wenn eine vorbestehende Statin-Medikation bei Patienten mit ischämischem Insult fortgeführt wird [2]. Ob es ähnliche Effekte bei Patienten mit zerebralen Blutungen gibt, war bisher nicht bekannt.

Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Kohorten-Analyse von 3481 Patienten, die in einem Zeitraum von zehn Jahren mit intrazerebralen Blutungen in 20 verschiedenen Krankenhäusern in Nordkalifornien aufgenommen worden waren. Die Diagnose stützte sich auf die zerebrale Bildgebung. Bei allen Patienten wurden aus den Krankenhausakten die wesentlichen prognostischen Faktoren gewonnen. Der primäre Endpunkt für diese Analyse war das Überleben nach 30 Tagen und die Frage, ob die Patienten nach Hause oder in eine stationäre Rehabilitationseinrichtung verlegt wurden. Die Patienten wurden unterteilt, ob sie vor oder während des Krankenhausaufenthalts Statine einnahmen. Die statistischen Analysen wurden für die wesentlichsten Komorbiditäten korrigiert.

Studienergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt und litten zu 85% unter einer Hypertonie. Von den 3481 Patienten nahmen 1194 (34%) Statine ein und 2287 (66%) waren bezüglich Statinen unbehandelt. Die Patienten mit zerebralen Blutungen, die während des stationären Aufenthalts ein Statin erhielten, hatten eine 30-Tage-Mortalität von 18,4%; die die kein Statin erhielten, hatten eine Sterblichkeit von 38,7%. Dieser Unterschied war bei einem Odds-Ratio (OR) von 4,25 statistisch signifikant (p<0,001). Patienten, bei denen die Statine im Krankenhaus abgesetzt wurden, hatten eine Sterblichkeit von 57,8% verglichen mit 18,9% für Patienten bei denen eine vorbestehende Statin-Medikation fortgeführt wurde. Dieser Unterschied war mit einem OR von 0,16 ebenfalls signifikant (p<0,001). Patienten, die Statine erhielten oder bei denen eine vorbestehende Statin-Therapie fortgesetzt wurde, wurden auch sehr viel häufiger (in 51,1%) nach Hause

oder in eine Einrichtung zur Akutrehabilitation entlassen verglichen zu Patienten ohne Statin-Therapie (in 35,0%;. OR 2,57; p<0,001).



Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen retrospektiven Studie aus den Vereinigten Staaten sind ermutigend, da sie zeigen, dass kein erhöhtes Risiko besteht, wenn Patienten unter Statin-Medikation eine zerebrale Blutung erleiden. Die Ergebnisse weisen sogar eher darauf hin, dass eine vorbestehende Statin-Therapie fortgeführt werden sollte. Ob Patienten mit zerebralen Blutungen von der Statin-Gabe profitieren, wenn die Therapie im Rahmen der zerebralen Blutung begonnen wird, ist allerdings bisher nicht bekannt. Ein wesentlicher Nachteil ist, dass die Studie retrospektiv ist und nicht auf einer randomisierten Zuordnung der Patienten beruht. In den statistischen Analysen waren die Autoren allerdings bemüht, die wesentlichen Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen zu korrigieren. Dessen ungeachtet wäre eine randomisierte Studie, die die Frage untersucht, ob eine vorbestehende Statin-Therapie bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen fortgeführt werden soll, sehr wünschenswert.

Ouelle

Flint AC, et al. Effect of statin use during hospitalization for intrazerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. JAMA Neurol 2014:71:1364-71.

Literatur

- 1. Amarenco P, et al. Effects of intense lowdensity lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2007;38:3198-204.
- Blanco M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. Neurology 2007;69:904-10.
- Flint AC, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated

- - with improved poststroke survival. Stroke 2012:43:147-54.
- Goldstein LB, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduc-
- tion in cholesterol levels study. Neurology 2008:70:2364-70.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intrazerebral hemorrhage: a meta-

analysis of 31 randomized controlled trials. Stroke 2012;43:2149-56.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Neue orale Antikoagulanzien

Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit Dissektion der hirnversorgenden Arterien

In einem kleinen prospektiven Beobachtungsregister gab es keine relevanten Unterschiede bezüglich Schlaganfällen und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Dissektion der hirnversorgenden Arterien, die mit neuen Antikoagulanzien, mit Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.



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

Patienten mit Dissektion der Arteria carotis interna oder Arteria vertebralis haben ein nicht unerhebliches Risiko hämodynamische oder embolische Schlaganfälle zu erleiden. Deswegen erfolgt im Moment die Behandlung entweder mit Vitamin-K-Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern. Größere randomisierte Studien, die die beiden Therapieansätze miteinander vergleichen, gibt es bisher nicht. Die amerikanischen Autoren haben daher die Frage untersucht, ob Vitamin-K-Antagonisten gegebenenfalls durch neue Antikoagulanzien (NOAK) ersetzt werden können. Die Studie wurde in Chicago durchgeführt. Erfasst wurden 149 Patienten mit Dissektion aus den Jahren 2010 bis 2013. Aus den Krankengeschichten wurde analysiert, ob die Patienten mit einem neuen Antikoagulans, mit niedermolekularem Heparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden. Bei allen Patienten wurde dann der weitere Verlauf analysiert. Die Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt, 63% waren weiblich. Bei 70% lagen Dissektionen der Vertebral-Arterien vor. 26% der Patienten wurden mit neuen Antikoagulanzien, 47% mit Vitamin-K-Antagonisten und 27% mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. Neue Antikoagulanzien wurden häufig bei Patienten mit hochgradigen Stenosen oder Gefäßverschlüssen eingesetzt. Die anderen klinischen und bild-

gebenden Parameter unterschieden sich nicht zwischen den drei Behandlungsgruppen. Für 135 Patienten gab es Verlaufsdaten über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,5 Monaten. Erneute Schlaganfälle traten zwei in der NOAK-Gruppe und je einer in den anderen Therapiegruppen auf. Schwerwiegende Blutungen gab es bei 11,4% der Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten, bei keinem der mit neuen Antikoagulanzien Behandelten und bei 2,5% der Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern therapiert wurden. Bei drei der Patienten, die mit neuen Antikoagulanzien behandelt wurden, kam es zu einer Zunahme des Stenosegrads, was bei den anderen beiden Therapiegruppen nicht der Fall war.

Kommentar

Dies ist eine erste Beobachtungsstudie zum Einsatz von neuen oralen Antikoagulanzien bei Patienten mit Carotis- oder Vertebralis-Dissektion. Bei einer sehr geringen Ereignisrate scheint die Häufigkeit erneuter Schlaganfälle in allen drei Therapiegruppen sehr gering zu sein. Schwerwiegende Blutungen waren unter den neuen Antikoagulanzien signifikant seltener als unter Vitamin-K-Antagonisten. Ob die geringe Zahl von Patienten mit progredienten Stenosen unter neuen Antikoagulanzien wirklich repräsentativ ist, ist fraglich. Die geringe Ereignisrate macht es allerdings extrem schwer, in Zukunft randomisierte Studien zum Einsatz neuer Antikoagulanzien bei Dissektion der hirnversorgenden Gefäße durchzuführen. Diese Studien müssten sehr große Patientenzahlen aufweisen. Darüber hinaus ist ungeklärt, ob die Vergleichstherapie eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder mit Thrombozytenfunktionshemmern sein sollte.

Quelle

Caprio FZ, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. Cerebrovasc Dis 2014;38:247-53.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Niedrig dosiertes Aspirin bei japanischen Risikopatienten unwirksam

Eine multizentrische Parallelgruppen-Studie zeigt: Eine Behandlung mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin®) führt bei japanischen Patienten im Alter von über 60 Jahren und mit vaskulären Risikofaktoren nicht zu einer Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse, erhöht aber das Blutungsrisiko.



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

Seit mehr als 20 Jahren wird diskutiert, ob Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprävention von Schlaganfall und Herzinfarkt eingesetzt werden sollte. Viele Studien und Metaanalysen haben bisher keinen eindeutigen Nutzen ergeben [1]. Vaskuläre Ereignisse wurden durch ASS reduziert, allerdings stieg das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Es wurde allerdings kritisiert, dass die meisten Studien undifferenziert Patienten einschlossen und sich nicht auf Patienten höheren Alters mit vaskulären Risikofaktoren konzentrierten. In Japan wurde nun der Nutzen einer Primärprävention mit Acetylsalicylsäure bei einer Untergruppe mit erhöhtem Risiko untersucht.

Das Japanese Primary Prevention Project (JPPP) ist eine multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie, in die 14464 Patienten im Alter zwischen 60 und 85 Jahren aufgenommen wurden. Die Rekrutierung erfolgte zwischen März 2005 und Juni 2007. Die Patienten wiesen neben dem Alter zusätzliche vaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus auf und wurden über durchschnittlich 6,5 Jahre nachbeobachtet, spätestens bis Mai 2012. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 mit 100 mg ASS oder ohne ASS behandelt. Der primäre Endpunkt war Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, nichttödlicher Schlaganfall und nichttödlicher Herzinfarkt.

Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt. 85% hatten eine Hypertonie, 72% eine Hyperlipidämie und 34% einen Diabetes mellitus; 13% waren Raucher. Die Studie wurde durch das Data Monitoring Committee nach einer mittleren Verlaufszeit von fünf Jahren abgebrochen, da sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von ASS fanden. Todesfälle traten in beiden Therapiegruppen bei 56 Patienten auf. Nichttödliche Schlaganfälle traten bei 114 Patienten in der ASS-Gruppe und 108 in der Gruppe auf, die kein ASS erhielt. Die entsprechenden Zahlen für nichttödliche Myokardinfarkte betrugen 20 und 38. Die kumulative 5-Jahresrate für den primären Outcome betrug 2,77% für ASS vs. 2,96% für kein ASS (Hazard-Ratio [HR] 0,94, 95%-KI 0,77-1,15).

Signifikante Ergebnisse zugunsten von ASS zeigten sich lediglich bei nichttödlichen Myokardinfarkten und bei der Reduktion von transienten ischämischen Attacken. Unter Acetylsalicylsäure kam es zu einer signifikanten Zunahme des Risikos für extrakranielle Blutungen und Krankenhauseinweisungen.



Kommentar

Diese große Studie belegt wiederum, was frühere Studien und Metaanalysen bereits gezeigt hatten: Acetylsalicylsäure eignet sich nicht zur Primärprävention vaskulärer Ereignisse. Dies gilt ganz offenbar auch für Patienten, die älter sind und vaskuläre Risikofaktoren aufweisen.

Quelle

Ikeda Y, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2510-20.

Literatur

1. Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol 2006;98:746-50.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

ALK-positives nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Crizotinib zur Erstlinientherapie in Betracht ziehen?

Bei 3 bis 5 % aller Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) liegt ein Rearrangement des Gens der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) vor. Diese Patienten sind sensibel für eine Therapie mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib. Wenn auch Crizotinib in den USA schon für die Erstlinientherapie von ALK-positiven NSCLC zugelassen ist, gab es bisher in der Erstlinienbehandlung keine Vergleichsstudie zu einer Platinhaltigen Zweierkombination, dem Standard in der NSCLC-Behandlung. Die Ergebnisse der hier vorgestellten PROFILE-1014-Studie zeigen, dass Crizotinib bei akzeptablem Sicherheitsprofil in der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie aus Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben führt. Das Gesamtüberleben war nicht verbessert. Crizotinib war besser verträglich und verbesserte aus Sicht der Patienten Ihre Lebensqualität und NSCLC-spezifischen Symptome.

Genetische Veränderungen im ALK-Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 (2p23) sind beteiligt an der Pathogenese einer ganzen Reihe von menschlichen Krebserkrankungen. Das ALK-Gen kann abnorm aktiviert werden durch Mutation, Genamplifikation oder Chromosomen-Umsortierung. Auf dem Locus neben dem ALK-Gen liegt das EML4-Gen. Eine chromosomale Inversion führt innerhalb des ALK-Gens zum Bruch, zur Fusion der ALK-Kinasedomäne mit dem EML4-Gen und schließlich zur Entstehung des sogenannten EML4-ALK-Fusions-Onkogens [5]. Ausgehend von diesem Fusionsgen kommt es zu einer Aktivierung der entsprechenden Tyrosinkinase, nämlich der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), die zu erhöhter Tumorproliferation führt. NSCLC-Patienten mit diesem Fusionsgen sind meist jüngere Patienten, die nie oder nur leicht geraucht haben. Histologisch handelt es sich bei den NSCLC meist um Adenokarzinome.

Crizotinib (Xalkori®) ist ein kleines Molekül, das die ALK-, MET- und ROS1-Tyrosinkinasen hemmt. Es wurde als erster ALK-Inhibitor sowohl von der FDA als auch von der EMA für die personalisierte Lungenkrebstherapie zugelassen. In den USA wurde eine Zulassung auf Basis von Interimsanalysen der beiden einarmigen Studien PROFILE 1001 und PROFILE 1005 bereits ab der Erstlinie erteilt. Von der EMA liegt bisher nur eine Zulassung von Xalkori® für vorbehandelte Erwachsene mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC vor, also nur für die Zweitlinientherapie. In den im Dezember 2014 im NEJM publizierten Ergebnissen der PROFILE-1014-Phase-III-Studie wurde Crizotinib bei ALKpositiven Patienten mit zwei bisher üblichen Standardtherapien der Erstlinie verglichen.

Die PROFILE-1014-Studie

Nach einem Screening wurden zwischen Januar 2011 und Juli 2013 insgesamt 343 Patienten mit fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC in die Studie aufgenommen und unverblindet 1:1 in den Crizotinib- (172 Patienten) oder den Chemotherapie-Arm (171 Patienten) randomisiert. Eingeschlossen wurden nur Patienten ohne systemische Vortherapie. Sie erhielten entweder zweimal täglich 250 mg Crizotinib oral oder eine intravenöse Kombinationschemotherapie, aus Pemetrexed (Alimta®; 500 mg/m² Körperoberfläche [KO]) plus entweder Cisplatin (75 mg/m² KO) oder Carboplatin (Zielkonzentration: AUC 5-6 mg/ml pro Minute). Die Chemotherapie wurde alle drei Wochen gegeben bis zu einem Maximum von sechs Zyklen. Die Wahl des jeweiligen Platin-Kombinationspartners wurde vom behandelnden Studienarzt getroffen. Eine Stratifizierung erfolgte im Hinblick auf asiatische oder nichtasiatische Herkunft und Vorhandensein von Hirnmetastasen. Die Behandlung sollte entweder bis zur Krankheitsprogression (gemäß den Response evaluation criteria in solid tumors [RECIST]) oder bis zum Auftreten von nicht mehr zu tolerierenden toxischen Wirkungen erfolgen. Die Patienten im Crizotinib-Arm konnten auch nach Progression weiter mit Crizotinib therapiert werden, falls der behandelnde Arzt sich davon einen klinischen Vorteil für den Patienten versprach. Den mit Chemotherapie behandelten Patienten war es möglich, nach radiologisch bestätigter Krankheitsprogression zur Crizo-

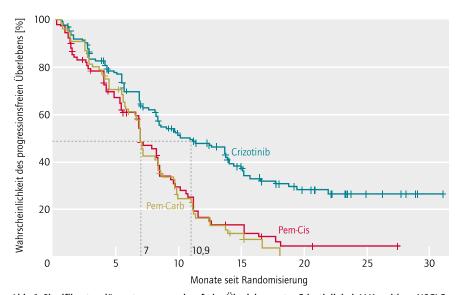


Abb. 1. Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben unter Crizotinib bei ALK-positiven NSCLC im Vergleich zu Platin-haltiger Chemotherapie (Pemetrexed-Cisplatin [Pem-Cis] bzw. Pemetrexed-Carboplatin [Pem-Carb]). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,9 Monate vs. durchschnittlich 7 Monate (Hazard-Ratio 0,45, 95%-Konfidenzintervall 0,35-0,60; p<0,001)

tinib-Therapie zu wechseln. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte galten die objektive Ansprechrate, das Gesamtüberleben, die Sicherheit und die Lebensqualität aus Sicht der Patienten

Längeres progressionsfreies Überleben und bessere Lebensqualität unter Crizotinib

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse betrug die Nachbeobachtungszeit im Crizotinib-Arm 17,4 Monate und 16,7 Monate für diejenigen im Chemotherapie-Arm.

Das mediane progressionsfreie Überleben war im Crizotinib-Arm mit 10,9 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 8,3-13,9) signifikant länger als die 7,0 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI] 6,8-8,2) im kompletten Chemotherapie-Arm (Abb. 1).

Die beiden Platin-Arme unterschieden sich in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben kaum voneinander. Auch die objektive Ansprechrate war im Crizotinib-Arm signifikant höher als im kompletten Chemotherapie-Arm (74%, 95%-KI 67-81 vs. 45%, 95%-KI 37-53; p<0,001). Im Median dauerte das Ansprechen 11,3 bzw. 5,3 Monate an.

Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es zum Zeitpunkt der oben dargestellten Analyse des progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Unterschied. Dieses Resultat erklärten die Studienautoren damit, dass in beiden Gruppen noch nicht viele Patienten gestorben waren, sowie mit der Tatsache, dass 70% der Patienten im Chemotherapie-Arm nach der Progression in den Crizotinib-Arm gewechselt waren. Und nur 12% der ursprünglich in den Crizotinib-Arm randomisierten Patienten erhielten nach der Progression eine Chemotherapie. Dagegen bekamen 74 von 89 Patienten (83%), die unter Crizotinib progredient geworden waren, danach noch weiterhin Crizotinib für im Median drei Monate.

Beim Vergleich der Toxizität kam es im Crizotinib-Arm besonders häufig (mehr als 5 Prozentpunkte häufiger als in der Vergleichsgruppe) zu Sehstörungen (71%), Diarrhö (61%) und Ödemen (49%), wohingegen im Chemotherapie-Arm im Vergleich zur Crizotinib-Gruppe besonders häufig (mehr als 5 Prozentpunkte häufiger als unter Crizotinib) Fatigue (38%), Anämie (32%) und Neutropenie (30%) auftraten. Die meisten dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprachen von der Ausprägung her den Graden 1 oder 2. Unter den Schweregrad 3 oder 4 fielen Erhöhungen der Aminotransferasen, die bei 24 Patienten unter Crizotinib und bei vier Patienten unter Chemotherapie auftraten. Diese unerwünschten Wirkungen konnten aber durch Dosisreduktionen bewältigt werden. Zu einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund aufgetretener Toxizität kam es bei 12% im Crizotinib- und bei 14% im Chemotherapie-Arm. Bei der Analyse der Subgruppen gab es keine Unterschiede zur Gesamtpopulation. Die Linderung der häufig bei NSCLC auftretenden Symptome und Parameter der Lebensqualität wurde unter anderem mit dem QLQ-C30 (Quality-oflife core questionnaire) der European organisation for reasearch and treatment of cancer (EORTC) ermittelt [1]. Dabei ergaben sich überzeugende Vorteile für die Patienten der Crizotinib-Gruppe (Abb. 2).

Neuer Therapiestandard bei ALKpositiven NSCLC?

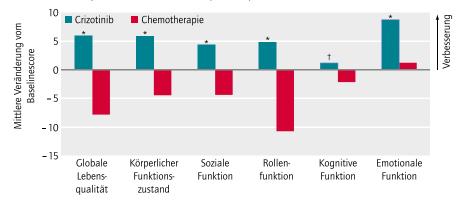
Seit dem Jahr 2002, als Schiller et al. ihre Vergleichsstudie mit verschiedenen Platin-haltigen Chemotherapie-Kombinationen publiziert hatten, war es zum Therapiestandard für neu diagnostizierte NSCLC-Patienten geworden, diese mit Platin-haltigen Kombinationstherapien zu behandeln [3]. Die einzige Ausnahme sind bisher NS-CLC-Patienten mit EGFR-Mutationen, für die gezeigt werden konnte, dass EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren der Erstlinientherapie besser wirken als Platin-haltige Kombinationsprotokolle [2, 3].

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

Mit den Ergebnissen dieser Studie könnte jetzt die zweite Ausnahme vom Therapiestandard der Platin-haltigen Doppeltherapie in der Erstlinie des NSCLC definiert worden sein:

Zumindest resümierten die Studienautoren, dass Crizotinib bei ALK-positiven NSCLC-Patienten zur Standardtherapie bei zuvor unbehandelten Patienten verwendet werden sollte.

a Globale Lebensqualität und Funktionsskalen (QLQ-C30)



b Symptomskalen (QLQ-C30)

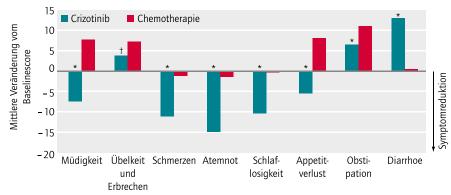


Abb. 2. Resultate der Fragebogen-basierten Auswertung zu Lebensqualität, Funktionsskalen (a) und der NSCLC-Symptomatik (b) aus Sicht der Patienten. Im Vergleich zur Chemotherapie kam es unter der Crizotinib-Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und einer stärkeren Reduktion der Lungensymptomatik. Statistisch signifikant: *(p < 0.001), +(p < 0.05)

Quelle

Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-77.

- 1. Aaronson NK, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQC30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85:365-76.
- Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl I Med 2009;361:947-57.
- 3. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.
- 4. Schiller IH, et al. Comparision of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8.
- Solomon B, et al. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. I Thorac Oncol 2009 Dec:4:1450-4.

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

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

ALK-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Weiterbehandlung nach Krankheitprogress und Lebensqualität unter Crizotinib

Der ALK-Inhibitor wird in der Zweitlinientherapie des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) eingesetzt und ist einer Chemotherapie bezüglich progressionsfreien Überlebens überlegen. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass eine Weiterbehandlung nach RECISTbasiertem Progress unter Umständen auch einen fortgesetzten klinischen Nutzen mit sich bringt. Die Lebensqualität ist unter Crizotinib gemessen am Gesamtgesundheitsstatus und unter Berücksichtigung einzelner Funktionsbereiche erhöht. Entsprechende Daten wurden im Rahmen einer Fachpresseveranstaltung auf dem 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) präsentiert.

Seit der bedingten Zulassung durch die EMA (European medicines agency) im Oktober 2012 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem ALK-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) hat sich die Wirksamkeit von Crizotinib (Xalkori®) im Vergleich zur Chemotherapie in der Zweitlinientherapie bestätigt [8]. Zudem liegen auch vergleichbare positive Ergebnisse für zuvor unbehandelte NSCLC-Patienten (Erstlinientherapie) vor [9, siehe im selben Heft: Artikel von A. Junker].

Studienergebnisse weisen nun darauf hin, dass eine Weiterbehandlung mit

Crizotinib nach RECIST-basiertem Progress (gemäß den Response evaluation criteria in solid tumors) je nach Dynamik der Erkrankung einen zusätzlichen klinischen Benefit erzielen kann und eine sinnvolle Option darstellt.

Positive Ergebnisse nach Weiterbehandlung

Eine retrospektive Subgruppenanalyse der offenen einarmigen nichtradomisierten Phase-I-Studie (PROFILE 1001) [2, 5] und Phase-II-Studie (PRO-FILE-1005) [4] ergab ein verlängertes medianes Gesamtüberleben von 18,8 Monaten unter Crizotinib im Vergleich zu keiner weiteren Crizotinib-Behandlung nach Krankheitsprogress (Abb. 1) [6]. In dieser Studie waren Patienten nach Krankheitsprogress unter Crizotinib-Behandlung eingeschlossen, bei denen ein anhaltender klinischer Nutzen zu erwarten war. Diesen Patienten stand es frei entweder mit Crizotinib weiterbehandelt zu werden (Interventionsgruppe) oder die Therapie zu sistieren (Kontrollgruppe). Patienten, bei denen es lediglich zu einer Krankheitsverschlechterung unter Crizotinib gekommen war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Allerdings kann trotz dieser positiven Datenlage die Wirksamkeit von Crizotinib bei Anwendung nach RECISTbasiertem Krankheitsprogress über die Zeit nachlassen [6]. Experten empfehlen bei Rezidiven daher ergänzende Maßnahmen, wie den Einsatz einer lokalen Operation oder Bestrahlung bei lokalisiertem Rezidiv oder den Einschluss in eine klinische Studie zur Weiterbehandlung mit einem Nächstgeneration-ALK-Inhibitor bei Patienten mit disseminiertem Rezidiv. Zurzeit befinden sich verschiedene ALK-Inhibitoren in klinischer Entwicklung, welche gezielt nach einer Crizotinib-Therapie zum Einsatz kommen sollten [3, 7, 8].

Bedeutung der Lebensqualität

Mindestens genauso wichtig wie die Lebenszeit ist für die betroffenen Patienten aus klinischer Erfahrung die Lebensqualität (siehe Infokasten 1), die im Rahmen klinischer Studien zunehmend an Bedeutung gewinnt.

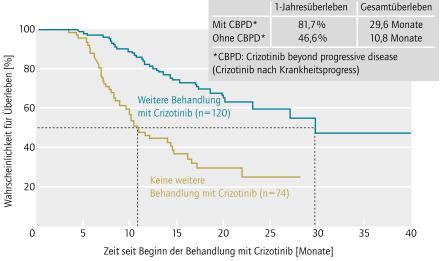


Abb. 1. Medianes Gesamtüberleben ab Krankheitsprogress von Patienten mit Crizotinib-Therapiefortsetzung im Vergleich zu Patienten, die Crizotinib nach Krankheitsprogress nicht fortsetzten (± Crizotinib) [adaptiert von Ou et al. 2014]

Infokasten 1: Lebensqualität Lebensqualität = Globale Lebensqualität + Kontrolle/Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome* + Wahrnehmung verschiedener Rollenfunktionen *typische beeinträchtigende Symptome bei NSCLC betreffen insbesondere: Husten, Atemnot und Schmerzen,

Die Erfassung der Lebensqualität liefert außerdem einen Anhaltspunkt für die Festlegung der Therapiesequenz

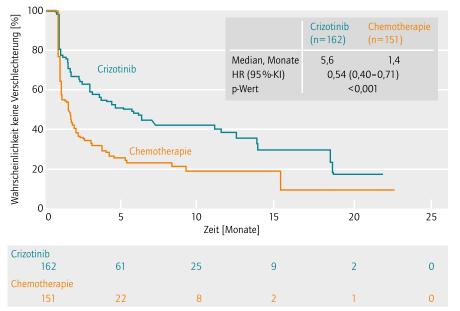


Abb. 3. Zeit bis zur Verschlechterung der NSCLC-spezifischen Krankheitssymptome unter Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie. Symptome wie Thoraxschmerz, Husten und Atemnot wurden zusammengefasst und anhand des EORTC QLQ LC13 erfasst [adaptiert von Shaw et al. 2014]

und dient als Nachweis des Therapienutzens einer frühzeitigen Behandlung für den Patienten im Vergleich zur Chemotherapie. Da in NSCLC-Studien und anderen Studien mit hochmorbiden Patienten ein Nachweis des Therapie-Gesamtbenefits wegen des zunehmenden Crossovers im Studienverlauf schwierig ist, stellt die Erfas-

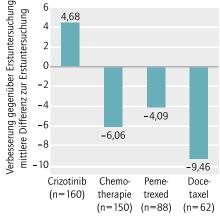


Abb. 2. Resultate der EuroQol-5D-VAS zur präferenzbasierten Lebensqualität aus Sicht des Patienten. Unter Crizotinib ergab sich eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. EuroQol-5D-VAS ist ein allgemeines Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität anhand eines Patientenfragebogens unter Berücksichtigung verschiedener Dimensionen wie Beweglichkeit/Mobilität, Für-sich-selbersorgen, allgemeine Tätigkeiten (z.B. Haushaltsarbeiten), Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. [adaptiert von Backhall et al. 2014]

sung der Lebensqualität eine wichtige Ergänzung dar.

Die Erfassung der Lebensqualität aus Sicht des Patienten erfolgt anhand standardisierter Methoden, wie dem QLQ-C30(Quality-of-life core)-Fragebogen der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC), dem QLQ-LC13 Lungenkrebs-Modul oder der EuroQol-5D - Visual Analog Scale der EuroQol Gruppe.

Verbesserte Lebensqualität unter Crizotinib

Für Patienten unter Crizotinib ergaben verschiedene Untersuchungen eine höhere Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie. So resultierte eine Auswertung der EuroQol-5D-Visual Analog Scale zur Erhebung der allgemeinen präferenzbasierten Lebensqualität in einer signifikanten Verbesserung des generellen Gesundheitszustands (Abb. 2) [1]. Signifikante Verbesserungen betrafen auch die globale Lebensqualität und fast alle Funktionsbereiche der Lebensqualität in der Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens (siehe dazu auch im selben Heft: Artikel von A. Junker). Außerdem kam es unter Crizotinib zu einer signifikant längeren Verzögerung bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptome (Abb. 3).

Fazit

Die Behandlung des ALK-positiven NSCLC mit Crizotinib in der Zweitlinientherapie ist der Standardchemotherapie bezüglich progressionsfreien Überlebens überlegen und auch Ergebnisse in der Erstlinientherapie sind vielversprechend. Bei Patienten mit RECISTbasiertem Krankheitsprogress nach Crizotinib-Behandlung kann eine Therapiefortsetzung einen zusätzlichen klinischen Benefit liefern und sollte entsprechend der Dynamik des Tumors von einem Experten erwogen werden. Die Lebensqualität der Patienten mit NSCLC ist unter Crizotinib deutlich verbessert im Vergleich zur Chemotherapie. Die Lebensqualität ist zudem entscheidend für den weiteren Verlauf und von prognostischer Bedeutung.

Nächstgenerations-ALK-Inhibitoren versprechen sich Forscher zusätzliche Therapieansätze für den weiteren Verlauf der Behandlung, z.B. beim Auftreten von Resistenzen gegen Crizotinib oder bei klonaler Evolution des Tumors.

Quelle

Prof. Dr. Jürgen Wolf, Köln, Priv.-Doz. Dr. Thomas Wehler, Homburg; Fachpresseveranstaltung "Therapie des fortgeschrittenen, vorbehandelten ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC): Weiterbehandlung mit Crizotinib (Xalkori®) bei Tumorprogression nach RECIST -Lebenszeit gewinnen, Lebensqualität erhalten", veranstaltet von Pfizer Oncology Deutschland im Rahmen des 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mannheim, 20. April 2015.

Literatur

- 1. Blackhall F, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:1625-33.
- Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-smallcell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012;13:1011-9.
- Camidge DR, et al. First-in-human dose-finding study of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies: updated results. J Clin Oncol 2013;31(Suppl):Abstr
- Kim DW, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in ALK-positive nonsmall cell lung cancer NSCLC. J Clin Oncol 2012: 30(Suppl):Abstr 7533.

- Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-703.
- Ou SHI, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Ann Oncol 2014;25:415-
- Ou SHI, et al. Safety and efficacy analysis of RO5424802/CH5424802 in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed crizotinib in a dose-finding phase I study (AF-002JG, NCT01588028). Eur J Cancer 2013;49(Suppl 2):LBA44.
- Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-94.
- Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-77.

Dr. Danielle A. Stegmann, Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und Dr. Tanja Saußele; Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711)2582-234, Fax: -283 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-0, Fax: -290 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich) Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (0711) 25 82-245, Fax: -252 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann Tel.: (0711) 2582-242. 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. 33 vom 1.10. 2014

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (0711) 2582-353/352/357, Fax: -390 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezuasbedinaungen

Die "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,–); Einzelheft €12,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

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 Dosierungs-anweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosie-rungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



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

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Notizen AMT

Wichtige Mitteilungen von **EMA und CHMP**

Zulassung erfolgt für

■ Naltrexon/Bupropion (Mysimba, Orexigen Therapeutics) für das Gewichtsmanagement übergewichtiger Erwachsener (siehe Notizen Nr. 03/2015)

Zulassungsempfehlung für Edoxaban (Lixiana, Daiichi Sankyo Europe): Der Faktor-Xa-Hemmer soll für die Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Hypertonie oder Alter über 75 Jahre sowie für die Therapie und Prävention einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungsempfehlung für Lutetium(177Lu)chlorid (Lumark, I. D. B. Radiopharmacy B. V.): Das Radiopharmakon wird nicht direkt am Patienten angewendet, sondern soll zur Radiomarkierung von Transportmolekülen zugelassen werden. Je nach bestücktem Transportmolekül kann diese Radiotherapie beispielsweise bei neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungsempfehlung für Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb): Der monoklonale Antikörper soll für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom zugelassen werden. Nivolumab hemmt den PD-1(programmed death)-Rezeptor, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Bei Blockade des PD-1-Rezeptors wird die T-Zell-Aktivität im Bereich des Tumors erhöht und damit die körpereigene Immunreaktion gegen die Tumorzellen verstärkt. Nivolumab wäre der erste in Europa zugelassene PD-1-Hemmer.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungsempfehlung für Tasimelteon (Hetlioz, Vanda Pharmaceuticals): Der Melatonin-Rezeptoragonist soll zur Behandlung von Schlafstörungen aufgrund eines gestörten zirkadianen

Rhythmus bei Blinden zugelassen werden. Normalerweise wird der zirkadiane Rhythmus durch die Wahrnehmung des Tageslichts gesteuert, die bei Blinden fehlt, sodass diese Schwierigkeiten haben, zu den normalen Zeiten zu schlafen oder wach zu sein. Tasimelteon wurde als Orphan-Drug zugelassen. Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Insulin detemir (Levemir, Novo Nordisk) empfohlen: Das Basalinsulin soll künftig auch in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten eingesetzt werden können. Die Dosis von Insulin detemir sollte dann um 20% verringert werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu vermindern. Nachfolgend sollte die Dosis entsprechend angepasst werden.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Methylnaltrexonbromid (Relistor, TMC Pharma Services) empfohlen: Das Arzneimittel soll künftig zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen eingesetzt werden können, wenn sie auf Laxanzien nicht ausreichend ansprechen. Bisher galt die Zulassung nur im Rahmen einer palliativen Therapie.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Paliperidon (Invega, Janssen-Cilag) empfohlen: Das atypische Antipsychotikum soll künftig für die Behandlung von schizoaffektiven Erkrankungen bei Erwachsenen eingesetzt werden können. Bislang war die Behandlung auf psychotische oder manische Symptome schizoaffektiver Erkrankungen und Schizophrenie begrenzt.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Prucaloprid (Resolor, Shire): Der selektive 5HT₄-Agonist soll zukünftig nicht nur bei Frauen, sondern auch bei Männern mit chronischer Obstipation, die nicht ausreichend auf Laxanzien ansprechen, eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Tigecyclin (Tygacil, Pfizer) empfohlen: Das intravenös anzuwendende Antibiotikum soll künftig auch bei Kindern ab einem Alter von 8 Jahren für die Behandlung In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

komplizierter Haut- und Weichgewebeinfektionen und komplizierter intraabdominaler Infektionen eingesetzt werden können, wenn andere Antibiotika nicht anwendbar sind. Bisher war die Indikation auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Zulassungserweiterung für Ulipristal (Esmya, Gedeon Richter Plc) empfohlen: Progesteronrezeptor-Modulator soll künftig auch zur intermittierenden Behandlung von mäßig schweren bis schweren Symptomen von Myomen im Uterus bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden können; bisher wurde es nur präoperativ eingesetzt. In höherer Dosierung wird der Wirkstoff auch zur Notfallkontrazeption angewendet (ellaOne).

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Keine Zulassungsempfehlung für Dasiprotimut-T (Lympreva, Biovest Europe): Vorgesehen war das individuell für jeden Patienten aus seinen eigenen Lymphomzellen herzustellende Immuntherapeutikum für die Therapie des



follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktionstherapie. Die EMA sah jedoch die Wirksamkeit gegenüber der gültigen Standardtherapie (Anti-CD20-Therapie) als nicht ausreichend belegt an und hatte zudem Bedenken bezüglich des Herstellungsprozesses.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Sicherheitsempfehlung zu Amiodaron und **Hepatitis-C-Medikamenten** (Sofosbuvir, Ledipasvir, Daclatasvir): Die EMA bestätigt das Risiko einer schweren Bradykardie oder eines AV-Blocks bei Einnahme des Antiarrhythmikums Amiodaron zusammen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni) oder der Kombination aus Sofosbuvir (Sovaldi) und Daclatasvir (Daklinza) und empfiehlt, dass Amiodaron bei Patienten, die diese Hepatitis-C-Medikamente einnehmen, nur dann eingesetzt werden soll, wenn keine anderen Antiarrhythmika angewendet werden können. In diesen Fällen ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Weil Amiodaron eine sehr lange Halbwertszeit hat, kann diese Interaktion auch lange nach Absetzen der Substanz auftreten.

Mitteilung der EMA vom 24.4.2015

Empfehlung des PRAC zu Ibuprofen wegen kardiovaskulärem Risiko: Ein Review zur kardiovaskulären Sicherheit von Ibuprofen hat ergeben, dass bei Dosierungen bis zu 1200 mg/Tag kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Ein leichter Anstieg des kardiovaskulären Risikos ist bei den Patienten zu beobachten, die hohe Dosen von 2400 mg/Tag und mehr einnehmen. Daher sollte Ibuprofen in hoher Dosierung bei Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen möglichst nicht eingesetzt werden. Ärzte sollten vor Beginn einer Langzeittherapie das kardiale Risiko ihrer Patienten überprüfen, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen. Hierbei sind auch Risikofaktoren wie hoher Blutdruck. Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen zu berücksichtigen.

Das PRAC prüfte auch die Möglichkeit einer Interaktion zwischen Ibuprofen und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und kam zu dem Schluss, dass eine gelegentliche Ibuprofen-Anwendung den Nutzen einer niedrig-dosierten Anwendung von Acetylsalicylsäure nicht gefährdet.

Mitteilung der EMA vom 13.4.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Information des BfArM zu Codein-haltigen Arzneimitteln wegen Anwendungsbeschränkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Husten: Codein ist ein Opioid, das als verschreibungspflichtiges Antitussivum zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern zugelassen ist. Etwa 5 bis 10% der europäischen Bevölkerung verstoffwechseln Codein besonders schnell zu Morphin (ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer), was zu hohen Morphinspiegeln und schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Obwohl dieses genetisch bedingte Risiko altersunabhängig auftritt, sind Kinder durch den variablen und unvorhersehbaren Stoffwechsel besonders gefährdet. Bereits 2013 war in einem europäischen Risikobewertungsverfahren die Altersgrenze für Codein-haltige Arzneimittel zur Anwendung als Schmerzmittel auf 12 Jahre erhöht worden. Aktuell hat die Koordinierungsgruppe für dezentrale Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung nun auch folgende Maßnahmen zur Risikominimierung in der Indikation Husten bei Kindern festgelegt:

- Codein ist für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert und wird zur Behandlung von Husten bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren mit ausgeprägten Atemwegsbeeinträchtigungen nicht empfohlen.
- Codein darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Codein ist bei Patienten kontraindiziert, von denen bekannt ist, dass sie ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer sind.

Eltern und Pflegepersonal, die eines der folgenden Symptome bei Patienten unter Behandlung mit Codein beobachten, sollten das Arzneimittel absetzen und unverzüglich ärztlichen Rat einholen: verlangsamte oder flache Atmung, Verwirrung, Müdigkeit, enge Pupillen, Übelkeit, Verstopfung oder Appetitverlust.

Außerdem wird darauf hingewiesen, dass Husten in der Regel eine selbstlimitierende Störung ist und dass die Evidenz für eine Wirksamkeit von Codein in dieser Indikation begrenzt ist.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 12-2015 vom 28.4.2015

Sicherheitshinweis zu Galantamin (z.B. Reminyl, Janssen-Cilag) wegen QT-Zeit-Verlängerung: Der Cholinesterasehemmer ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung Erwachsener mit leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. Ein der AkdÄ gemeldeter Fall sowie weitere Fallberichte in der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems und in der Literatur weisen darauf hin, dass im Zusammenhang mit Galantamin eine verlängerte QT-Zeit im EKG auftreten kann.

Die AkdÄ empfiehlt, bei ungeklärten Stürzen oder Synkopen unter Behandlung mit Galantamin EKG-Kontrollen durchzuführen, vor allem wenn weitere Risikofaktoren für QT-Zeit-Verlängerung und Torsades-de-Pointes-Tachykardien (wie z.B. höheres Alter, weibliches Geschlecht, Hypertonie, Myokardischämie, Herzinsuffizienz, Bradykardie, Elektrolytstörungen) vorliegen. Die Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln sollte vermieden werden bzw. nur unter EKG-Kontrolle erfolgen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 11-2015 vom 20.4.2015

Bettina Christine Martini. Legau