

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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



Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka

Dolutegravir bei HIV-Infektion

sGC-Stimulator Riociguat bei Lungenhochdruck

Hepatitis-C-Therapie ohne Interferon

Brustkrebsprävention durch selektive Estrogenrezeptormodulatoren

Analgosedierung bei Intensivpatienten

Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 11
November 2013

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Digitalis bei Herzinsuffizienz 293

Pro und Kontra

Übersicht

Katharina Wenzel-Seifert, Regensburg, Claus-Peter Ostermeier, Werneck, Nagia Ben Omar und Ekkehard Haen, Regensburg

Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka 295

Pathophysiologie und Risikominimierung

Zertifizierte Fortbildung



305

Pharmakovigilanz

L. Heymans und B. Keller-Stanislawski, Langen

IRIS nach Absetzen von TNF- α -Inhibitoren unter der systemischen Therapie einer Tuberkulose oder Pilzinfektion 307

Klinische Studie

HIV-Therapie: Dolutegravir bei antiretroviral-naiven Erwachsenen auch langfristig wirksam

311

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 313

Chronisch thromboembolischer Lungenhochdruck: Riociguat als Therapieoption bei Inoperabilität – Arterieller Lungenhochdruck: Riociguat als neue Therapieoption mit vergleichbarer Effektivität – Hepatitis-C-Virusinfektion: Neue Behandlungsoption ohne Interferon – OPTiM-Studie: Talimogen Laherparepvec bei Melanom

Therapiehinweise

317

Schlaganfallprävention: Warfarin bei Patienten mit mechanischen Herzklappen Dabigatran überlegen – Neurotraumatologie: Neuroprotektivum CDP-Cholin zeigt beim Schädel-Hirn-Trauma keine Wirksamkeit – Mammakarzinom: Prävention durch selektive Estrogenrezeptor-modulatoren

Kongresse, Symposien, Konferenzen

320

AZURE-Studie bei Mammakarzinom: Zoledronsäure hemmt Metastasenbildung nicht bei allen Frauen – Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Axitinib in der Zweitlinientherapie – Orthopädische Thrombose-Prophylaxe: Klinischer Alltag bestätigt Studienergebnisse mit Rivaroxaban – Opioidtherapie in der Palliativmedizin: Transmukosales Fentanyl bei Durchbruchschmerzen – Analgosedierung bei Intensivpatienten: Neue Substanzen bieten Vorteile

Notizen

326

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

328

Digitalis bei Herzinsuffizienz

Pro und Kontra

Digitalis ist die Milch für das Altersherz! So beschrieb in den 70er-Jahren Professor Reindell, der damalige Leiter der Kardiologie der Universität Freiburg im Breisgau, den Stellenwert der Digitalis-Therapie in seinen Vorlesungen. Er war fest davon überzeugt, dass herzwirksame Glykoside, gerne unter dem eigentlich botanischen Begriff „Digitalis“ zusammengefasst, *jedem* älteren Menschen gut tun, egal ob herzinsuffizient oder nicht. Dies war das Zeitalter der heute belächelten „Strophantinkuren“. Doch zwischenzeitlich hat sich bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz vieles getan. Neue Therapiestrategien wie Angiotensin-Konversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer), Betablocker, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und auch Devices haben die Therapiemöglichkeiten wesentlich verbessert. Gefragt sind nicht mehr positiv inotrop wirksame Substanzen, sondern solche, die das Herz entlasten. Doch was bedeutet dies für den „Oldie“ Digitalis, ja brauchen wir es heute überhaupt noch bei der chronischen Herzinsuffizienz? Dieser Frage stellten sich beim diesjährigen Dreiländertreffen „Herzinsuffizienz 2013“ in Berlin ein Pro- und ein Contra-„Anwalt“.

Was empfehlen die Leitlinien?

Dass Digitalis für Patienten mit absoluter Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern einen guten, Frequenz korrigierenden Arzneistoff darstellt, ist unbestritten. Deshalb wird auch in den offiziellen Leitlinien für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unabhängig vom Schweregrad immer ein Digitalis-Präparat (Digoxin, Beta-Acetyldigoxin, Metildigoxin oder Digitoxin) dann empfohlen, wenn Vorhofflimmern vorliegt. Wie aber sind die Empfehlungen für herzinsuffiziente Patienten mit stabilem Sinusrhythmus? Hier ist die aktuelle Empfehlung sehr zurückhaltend: Wenn alles andere nicht ausreicht, also im NYHA (New York Heart Association)-Stadium III und IV kann die Gabe von Digitalis in Betracht gezogen werden; das bedeutet nur eine Empfehlung Klasse IIb. Angesichts dieser sehr schwachen Empfehlung ist der Einsatz von Digitalis bei herzinsuffizienten Patienten in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Während in den großen Herzinsuffizienzstudien der 80er-Jahre noch 60 bis 80% der Studienteilnehmer Digitalis als Teil der Basistherapie erhielten, waren es in den neueren Studien nur noch 20%. „Man sollte aber nicht vergessen, dass die überzeugenden Daten für ACE-Hemmer und Betablocker nur auf der Basis einer Digitalis-Therapie erhoben wurden“, so Professor Johann Bauersachs, Direktor der Kardiologischen Klinik der Medizinischen Hochschule in Hannover. Ohne Digitalis seien diese modernen Therapiestrategien streng genommen gar nicht evidenzbasiert.

DIG-Studie

Die Studie, die das Digitalis-Dogma nicht nur ins Wanken, sondern vielleicht sogar zu Fall gebracht hat, ist die bereits 1997 veröffentlichte DIG-Studie (Digitalis Investigation Group, N Engl J Med 1997;336:525–33). Sie konnte insgesamt für Digoxin (für Digitoxin gibt es bisher keinerlei Daten) keine Verbesserung im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt Überleben und Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung zeigen, bei Frauen ergab sich sogar eine Übersterblichkeit von etwa 4%. Nur bei über 65-Jährigen konnte die Notwendigkeit für eine erneute stationäre Behandlung gesenkt werden. Für Professor Andreas Luchner von der Kardiologischen Klinik in Regensburg ist die Sache damit entschieden: „Im Zeitalter moderner Therapiestrategien ist Digitalis bei Sinusrhythmus nicht nur überflüssig, sondern im Hinblick auf die Toxizität der Substanz sogar gefährlich“.

Entscheidend ist die Dosis

Diese Beurteilung ist für Professor Bauersachs zu pauschal. Eine detaillierte Analyse der Studienergebnisse habe ergeben, dass nur ein Digoxin-Spiegel über 1,0 ng/ml die Mortalität erhöhe. „Ein Digoxin-Spiegel zwischen 0,5 und 0,9 ng/ml senkt sowohl die Mortalität als auch die Häufigkeit einer Krankenhausbehandlung.“ Kurzum, die Dosis mache das Gift! Um den günstigen therapeutischen Bereich nicht zu verfehlen, seien regelmäßige Kontrollen des Digoxin-Spiegels erforderlich.

Somit bleibt, um es mit Einstein zu formulieren, als Fazit dieses Für und Wider: „Solange man noch über ein Problem nachdenkt, kann man sich sicher sein, dass man noch nicht alles darüber weiß.“

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka

Pathophysiologie und Risikominimierung

Katharina Wenzel-Seifert, Regensburg, Claus-Peter Ostermeier, Werneck, Nagia Ben Omar und Ekkehard Haen, Regensburg, für die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE e. V.)

Kardiotoxische Nebenwirkungen, vor allem Herzrhythmusstörungen, Reizüberleitungsstörungen, Myokarditis und Myokardiopathien, treten im Vergleich zu kardiovaskulären Wirkungen, insbesondere zur orthostatischen Hypotension, unter Therapie mit Psychopharmaka selten auf, können aber zu plötzlichen Todesfällen führen. Die meisten dieser Effekte lassen sich über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel erklären.

Orthostatische Hypotension und kompensatorische Reflextachykardie sind vor allem auf einen peripheren α_1 -adrenergen Rezeptorantagonismus zurückzuführen. Supraventrikulären Tachykardien liegen zudem zahlreiche weitere Mechanismen zugrunde: eine antagonistische Wirkung an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren, die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt und die Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) – speziell in Kombination mit anderen noradrenergen und dopaminergen Substanzen. Letztere können zudem moderate und transiente Blutdruckanstiege, aber auch schwere hypertensive Reaktionen bewirken. Bradyarrhythmien werden durch Blockade von spannungsabhängigen Na^+ / Ca^{2+} -Kanälen bzw. im Falle von Lithium von HCN(Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated)-Kanälen hervorgerufen. Durch Arzneistoffe induzierte Repolarisationsstörungen mit Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) sind Folge der Blockade von K^+ -Auswärtsströmen, die als „rapid delayed rectifier K^+ currents“ bezeichnet und durch sogenannte HERG(Human ether-à-go-go-related gene)-Ionenkanäle ermöglicht werden.

Bradykarde und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen treten insgesamt selten auf. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren haben jedoch ein deutlich höheres Risiko. Zu diesen Faktoren zählen vor allem kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Alter über 65 Jahre, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, hohe Wirkstoffkonzentrationen der Psychopharmaka und Kombinationen mehre-

rer potenziell kardiotoxischer Arzneimittel. Neben einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung und der Abklärung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sollten zur Risikominimierung vor und unter Therapie Blutdruck-, Herzfrequenz- bzw. EKG-Kontrollen sowie Elektrolytkontrollen erfolgen. Es ist empfehlenswert, die Kalium- und Magnesiumkonzentrationen im Blut im hochnormalen Bereich zu halten und gegebenenfalls vor allem Magnesium zu substituieren. Zudem sollte bei Risikopatienten die Behandlung durch therapeutisches Drug-Monitoring überwacht werden.

Arzneimitteltherapie 2013;31:295–304.

Der Begriff Kardiotoxizität umfasst direkte toxische Effekte von Arzneistoffen auf Herzmuskel, Reizleitungssystem, Koronararterien, Endokard und Herzklappen sowie indirekte Effekte, wie thrombotische Ereignisse und Herzinsuffizienz aufgrund eines arteriellen Hypertonus oder einer pulmonalen Hypertonie.

Kardiotoxische Nebenwirkungen können zu plötzlichen Todesfällen führen, bei denen der spezifische verantwortliche Mechanismus nicht selten unbekannt bleibt. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie definiert den plötzlichen Herztod als natürlichen durch kardiale Ursachen verursachten Tod mit plötzlichem Bewusstseinsverlust innerhalb einer Stunde nach Beginn akuter Symptome. Auch wenn eine vorbestehende Herzerkrankung bekannt sein sollte, sind Zeitpunkt und Art des Eintritts des Todes stets unerwartet. Dem Herzstillstand gehen meist ventrikuläre Tachyarrhythmien mit Übergang in Kammerflattern und -flimmern voraus. Es kommen jedoch auch andere Ursachen, zum Beispiel Aortenruptur oder Lungenembolie in Frage [66]. Die häufigsten dem plötzlichen Herztod zugrun-

Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2013;20:148–57.

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Nagia Ben Omar, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, E-Mail: katharina.wenzel-seifert@klinik.uni-regensburg.de
Dr. med. Claus-Peter Ostermeier, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck

de liegenden Erkrankungen bzw. Ursachen sind koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien, Long-QT- und Brugada-Syndrom, Herzvitien, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Sick-Sinus-Syndrom und Medikamente oder Drogen.

Die Inzidenz plötzlicher kardialer Todesfälle liegt in der Normalbevölkerung bei ungefähr 0,1% [84]. Im Vergleich dazu wurden in großen epidemiologischen Studien für mit Psychopharmaka behandelte Patienten zum Teil deutlich höhere Risiken gefunden:

- Antipsychotika: 3-fach höheres Risiko [84]
- Trizyklische Antidepressiva (TZA): ungefähr 1,7-faches Risiko (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,14–2,50)
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): 1,21-faches Risiko (95%-KI 1,00–1,47)

Im Gegensatz dazu war die Therapie mit einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder Mirtazapin nicht mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert [92]. Allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien dadurch eingeschränkt, dass es kaum möglich ist, den Einfluss der psychiatrischen Grunderkrankungen dieser Patienten auszuschließen.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) vieler Psychopharmaka (Tab. 1) lassen sich an ihrem spezifischen Rezeptorbindungsprofil (alpha₁-adrenerge Rezeptoren, muskarinerge Acetylcholinrezeptoren) oder an ihren Wechselwirkungen mit bestimmten Ionenkanälen ablesen. In dieser Übersichtsarbeit soll der Fokus auf der Pathophysiologie und möglichen, sich daraus ableitenden Präventionsstrategien zur Risikominimierung liegen. Ausgehend von den wichtigsten kardiovaskulären und kardiotoxischen Effekten werden die dazu führenden pathophysiologischen Mechanismen, die betroffenen Arzneistoffe und die Präventionsmöglichkeiten dargestellt. Obwohl es sich bei den Wirkungen auf den Vasotonus nicht um direkte kardiotoxische Effekte handelt, werden diese aufgrund des Pathomechanismus und ihrer quantitativen Bedeutung einbezogen. Die koronare Herzerkrankung, der hauptsächlich metabolische Störungen zugrunde liegen, ist dagegen nicht Gegenstand dieser Übersichtsarbeit.

Hypotension und orthostatische Synkope

Inzidenz

Eine orthostatische Hypotonie tritt unter Therapie mit Psychopharmaka bei 75% der Patienten auf und ist damit die häufigste auftretende kardiovaskuläre Nebenwirkung [52]. Sie ist definiert als ein beim Aufstehen aus der liegenden Position auftretender Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg oder unter 90 mmHg und geht meist mit Schwindel einher. In seltenen Fällen kann es zu einer neuro-kardiogenen Synkope kommen, bei der das vegetative Nervensystem nicht zur vasokonstriktiven Gegenregulation in der Lage ist [52].

Pathophysiologisch sind Orthostase und Synkope auf die Inhibition alpha₁-adrenerger Rezeptoren zurückzuführen, über die die periphere Kontraktion arterieller Widerstandsgefäße erfolgt. Daher lässt sich das Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie an der Affinität des Psychopharmakons zum alpha₁-adrenergen Rezeptor ablesen.

Am häufigsten treten orthostatische Hypotension und Synkopen unter Therapie mit niedrig potenten klassischen Antipsychotika, den sogenannten atypischen Antipsychotika Clozapin (Hypotension 25%, Synkopen 6%), Quetiapin (7%, 1%), Risperidon (5%, 0,2%) und Olanzapin (3%, 0,2%) und mit trizyklischen Antidepressiva auf [29, 47].

Glossar

Brugada-Syndrom

Seltene, erbliche Erkrankung. Eine genetische Veränderung der Ionenkanäle begünstigt den plötzlichen Herztod bereits im Jugendalter.

Sick-Sinus-Syndrom

Gruppe von Herzrhythmusstörungen, die auf einer Fehlfunktion des Sinusknoten beruhen.

Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Herzrhythmusstörung ausgelöst durch kreisende Erregung zwischen Vorhöfen und Kammern. Wird ausgelöst durch eine zusätzliche Leitungsbahn mit höherer Leitungsgeschwindigkeit als der des AV-Knotens.

Risikofaktor Antihypertensiva-Behandlung

Bei der Mehrzahl der Patienten ist die orthostatische Hypotension lediglich transient [52]. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die aufgrund eines arteriellen Hypertonus mit Antihypertensiva behandelt werden. Hierbei kann es zu additiven hypotensiven Wirkungen kommen, insbesondere bei der Kombination mit Arzneistoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hemmen, welches bei Blutdruckabfällen eine wichtige Rolle in der Gegenregulation spielt.

Risikofaktor Alter

Bei orthostatischer Hypotonie kommt es über die Aktivierung von auf Dehnungsreize reagierenden Mechano-Rezeptoren, den Barorezeptoren, im Aortenbogen und im Sinus caroticus meist zu kompensatorischer Reflextachykardie. Ein hoher Blutdruck führt zur gesteigerten Aktivität der Barorezeptoren und aktiviert über die Nervi glossopharyngeus und vagus den Nucleus tractorius und konsekutiv die kaudale ventrolaterale Medulla. Dies führt wiederum zur Hemmung der rostralen ventralen Medulla, dem zentralen Kern zur Regulation des Sympathikotonus. Im Gegensatz dazu bewirkt ein niedriger Blutdruck über die Hemmung des Barorezeptor-Reflexes die Aktivierung des Sympathikotonus und zudem über den Nucleus ambiguus die Deaktivierung des Parasympathikus. Daher sind ältere Patienten, insbesondere mit *Parkinson-Syndrom* oder mit *Lewy-Körper-Demenz*, bei denen die Sensitivität des Barorezeptors abnimmt, und Diabetiker, bei denen sehr häufig eine vegetative Dysfunktion vorliegt, besonders gefährdet [60, 78, 82].

Auch unter Therapie mit SSRI, insbesondere Fluoxetin, wurde vor allem bei älteren Patienten über orthostatische Hypotension und Synkopen berichtet [63]. Für Fluoxetin und Citalopram – aber auch für Imipramin, Clomipramin, Desipramin, Amitriptylin und Maprotilin – wurde in In-vitro-Studien gezeigt, dass sie in der glatten Gefäßmuskulatur

Tab. 1. Kardiovaskuläre und kardiotoxische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

UAW	Pathophysiologie	Arzneistoffe mit erhöhtem Risiko	Arzneistoffe mit geringerem oder gar keinem Risiko
Orthostatische Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • α_1-adrenerger Rezeptor-Antagonismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Fast alle klassischen Antipsychotika • Clozapin (9%)² • Quetiapin (7%)² • Risperidon (5%)² • Olanzapin (5%)² • TZA • Reboxetin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • SSRI • Bupropion • Venlafaxin • Duloxetin • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure • Fluspirilen
Arterieller Hypertonus	<ul style="list-style-type: none"> • Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin • MAO-Hemmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Duloxetin • Venlafaxin • Atomoxetin • Methylphenidat • Tranlylcypromin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • SSRI • TZA • Alle Antipsychotika • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure
Supraventrikuläre Tachykardie	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinerge Wirkungen (+)¹ • Blockade von α_1-adrenergen Rezeptoren (Reflex tachykardie bei Orthostase) (+)¹ • Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin • MAO-Hemmung 	<ul style="list-style-type: none"> • TZA (v. a. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin) • Niedrig potente Antipsychotika (Chloprothixen, Levomepromazin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin) • Biperiden • SSRI • Bupropion • Venlafaxin • Reboxetin • Clozapin (25%)² • Quetiapin (7%)² • Risperidon (5%)² • Olanzapin (3%)² • Methylphenidat • Atomoxetin • Tranlylcypromin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • Lamotrigin • Potente klassische Antipsychotika • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure • Ziprasidon (1%)²
Bradykarde Rhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Blockade von $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$-Kanälen • Blockade von HCN-Kanälen 	<ul style="list-style-type: none"> • Amisulprid • TZA • SSRI • Carbamazepin • Lithium 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • Bupropion • Duloxetin • Venlafaxin • Maprotilin • Mirtazapin • Moclobemid • Lamotrigin • Valproinsäure
Verlängerung der QTc/TdP	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung von HERG-Kanälen 	<ul style="list-style-type: none"> • Klassische Antipsychotika - Thioridazin - Pimozid - Droperidol - Haloperidol - Chlorpromazin - Levomepromazin • Ziprasidon • Amitriptylin • Citalopram, Escitalopram • Methadon 	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol • Olanzapin • Agomelatin • Sertralin • Bupropion
Myokarditis, Myokardiopathie		<ul style="list-style-type: none"> • Clozapin 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle übrigen

¹ (+): Eventuell Kombination mehrerer Wirkungsmechanismen; ² Häufigkeit des Auftretens der UAW bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patienten [29]; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung; TdP: Torsade de pointes; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: trizyklische Antidepressiva

ähnlich wie die Dihydropyridine (z. B. Amlodipin und Felodipin) direkt spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ

hemmen, dadurch zur Vasodilatation führen und den Effekt der Antihypertensiva verstärken können [63].

Hypertension

Im Vergleich zu hypotensiven Reaktionen treten Blutdruckanstiege wesentlich seltener auf. Pathophysiologisch liegt dieser UAW eine Aktivierung des Sympathikus mit einer noradrenergen Reaktion zugrunde, sodass alle Arzneistoffe, die eine Hemmung der Noradrenalin- oder Dopaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt bewirken, potenziell dazu führen können.

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Im Falle der SNRI Venlafaxin und Duloxetin werden häufig (1–10%) zumeist moderate und transiente Blutdruckanstiege zu Beginn der Therapie, in Einzelfällen aber auch kritische hypertensive Reaktionen (Duloxetin 0,1–1%) beobachtet. Das eher seltene Auftreten von kritischen hypertensiven Reaktionen bei diesen Arzneistoffen ergibt sich aus deren Wirkprofil: Venlafaxin und Duloxetin zeigen eine deutlich höhere Potenz für die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin als für die von Noradrenalin, sodass erst hohe Konzentrationen zu noradrenergen Reaktionen führen [80, 98].

Bupropion

Der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion hat eine zehnfach höhere Affinität für präsynaptische Noradrenalin- und Dopamintransporter als für die Serotonintransporter. Unter Therapie mit Bupropion werden daher häufig systolische Blutdruckanstiege von durchschnittlich 5 bis 7 mmHg, vereinzelt aber auch bei Patienten, die nicht unter einer arteriellen Hypertonie litten, schwerere hypertensive Reaktionen beobachtet. Andererseits besteht unter Bupropion nur ein geringes Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotension [43, 72]. Sowohl für die SNRI als auch für Bupropion wird empfohlen, den Blutdruck vor und unter Therapie zu kontrollieren.

Atomoxetin, Reboxetin und Methylphenidat

Im letzten Jahr wurde im Rahmen eines Rote-Hand-Briefs vor der Kardiotoxizität von Atomoxetin (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) gewarnt [48]. In einer vom Hersteller vorgenommenen und bislang nicht veröffentlichten Metaanalyse hatte sich gezeigt, dass bei 6 bis 12% der mit Atomoxetin behandelten Kinder und Erwachsenen Erhöhungen des Blutdrucks um mehr als 15 bis 20 mmHg und der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute auftraten. Bei 15 bis 32% dieser Patienten persistierte dieser Effekt im weiteren Verlauf der Therapie oder nahm sogar zu. Eli Lilly hatte bereits 2003 eine Metaanalyse von fünf randomisierten und Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 612 mit Atomoxetin behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und 474 Kontrollen vorgenommen und veröffentlicht [97]. In allen Altersgruppen wurde ein geringer Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 2 bis 6 Schläge/Minute sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 2 bis 4 bzw. 1 bis 3 mmHg beobachtet [97].

In dem Rote-Hand-Brief zu Atomoxetin® wird daher empfohlen, bei allen Patienten vor Therapiebeginn durch eine

sorgfältige Untersuchung und Anamnese das Vorliegen einer kardialen Erkrankung abzuklären. Sollten vor, aber auch unter der Behandlung Hinweise auf eine kardiale Erkrankung oder Vorerkrankung bestehen oder auftreten, muss umgehend ein Kardiologe konsultiert werden. Atomoxetin darf nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden, wenn das Auftreten eines klinisch bedeutsamen Blutdruck- oder Herzfrequenz-Anstiegs (zum Beispiel ein Blutdruckanstieg von 15 bis 20 mmHg oder eine Erhöhung der Herzfrequenz um 20 Schläge pro Minute) eine Verschlechterung des Zustands erwarten lässt. Bei allen Patienten sind vor der Behandlung, nach Beginn der Behandlung und unter Therapie mindestens alle sechs Monate sowie bei jeder Dosisanpassung Herzfrequenz und Blutdruck zu messen und zu protokollieren (z. B. in einer graphischen Darstellung), um mögliche klinisch relevante Erhöhungen zu erkennen [48]. Aus unserer Sicht sollten diese Vorsichtsmaßnahmen auch auf Methylphenidat, ein indirektes Sympathikomimetikum, das ähnlich wie die SNRI die Wiederaufnahme von Noradrenalin, aber auch von Dopamin in die Präsynapse hemmt, ausgeweitet werden. Methylphenidat führt in ähnlichem Ausmaß wie Atomoxetin zu meist transienten Anstiegen von Herzfrequenz und Blutdruck [64].

Die FDA (Food and Drug Administration) mahnt bereits seit 2009 zur Vorsicht und zu eingehenden kardialen Voruntersuchungen, bevor bei Kindern und Erwachsenen mit kardialen Vorerkrankungen eine Therapie mit Psychostimulanzien begonnen wird [26, 27]. Die Auswertung der dem Adverse Event Reporting System der FDA (AERS) gemeldeten Fallberichte weist darauf hin, dass insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (bei Kindern meist kongenital) unter Therapie mit Atomoxetin oder Methylphenidat ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen haben (ausführlichere Erörterung in [95]).

Für den hochselektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin wird zwar, wie aufgrund des Wirkungsmechanismus zu erwarten ist, ein Anstieg der Herzfrequenz beschrieben, jedoch treten paradoxerweise eher orthostatische Reaktionen auf. Dies ließe sich damit erklären, dass der Anstieg der Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt zur Aktivierung zentralnervöser präsynaptischer α_2 -adrenerger Rezeptoren und damit zur Senkung des Sympathikotonus sowie zur Beeinträchtigung der Kontrolle des Vasotonus über den Baroreflex führen kann [86].

Sinustachykardie

Anticholinerge Arzneistoffe

Über Reflertachykardien hinaus können Psychopharmaka mit hoher Affinität für *cholinerge Rezeptoren* zu Sinustachykardien führen. Am Herz bewirkt der Parasympathikus über muskarinerge Acetylcholinrezeptoren vom Typ M_2 eine Verlangsamung der Herzfrequenz (*negative Chronotropie*), der Erregungsleitung vom Sinusknoten zum AV-Knoten und im AV-Knoten selbst (*negative Dromotropie*) sowie eine Verringerung der Erregbarkeit von Kardiomyozyten

(negative Bathmotropie). Die Aktivierung von M_2 -Rezeptoren führt über G_i -Proteine zur Öffnung von K^+ -Kanälen (IK_{ACh}) im Sinus- und AV-Knoten und damit zum Kaliumausstrom aus den Zellen und zur Hyperpolarisation. Die dadurch bewirkte Negativierung des Membranpotenzials erschwert die Auslösung von Aktionspotenzialen. Anticholinerge Arzneistoffe heben diese Wirkungen auf und können daher zu Sinustachykardien führen.

Ein besonders hohes anticholinerges Potenzial haben die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin und die Antipsychotika Chlorprothixen, Clozapin, Levomepromazin, Olanzapin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin und Trifluoperazin. Hinzu kommen die auch sedierend wirkenden H_1 -Rezeptorantagonisten der 1. Generation (Chlorphenamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Dimetinden, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Meclozin, Oxomemazin und Triprolidin) sowie die primär als Anticholinergika bei Parkinson-Syndrom, extrapyramidal-motorischen Störungen oder Harninkontinenz eingesetzten Substanzen Benztropin, Biperiden, Darifenacin, L-Hyoscyamin, Metixen, Orphenadrin, Oxybutynin, Procyclidin, Propiverin, Scopolamin, Solifenacin, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trosipiumchlorid, aber auch Vertreter anderer Arzneistoffgruppen wie Codein, Colchicin und Theophyllin [14, 16]. Es sollte darauf geachtet, dass sich bei Kombination mehrerer anticholinergischer Arzneistoffe deren anticholinerge Wirkungen addieren können, sodass auch moderat oder schwach wirkende anticholinerge Substanzen in Kombination zu deutlichen anticholinergen klinischen Wirkungen führen können. Bei Substanzen, die nicht nur anticholinerg wirken, sondern zusätzlich auch α_1 -adrenerge Rezeptoren hemmen, ist das Risiko für Sinustachykardien besonders deutlich erhöht.

Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme

Tachykardien können aber auch durch Psychopharmaka, die die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse hemmen, hervorgerufen werden. Dazu zählen die auf die Noradrenalinwiederaufnahme wirkenden Arzneistoffe Reboxetin, Atomoxetin, Bupropion, Duloxetin [21], Venlafaxin [37], aber auch Methylphenidat und die Amphetamine sowie der irreversible Monoaminoxidase-Inhibitor Tranylcypromin, wenn er mit sympathikoton wirkenden Arzneistoffen kombiniert wird. Auch trizyklische Antidepressiva führen häufig nicht nur aufgrund ihrer anticholinergen Eigenschaften, sondern auch durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin zu Sinustachykardien – im Falle von Intoxikationen auch zu ventrikulären Tachyarrhythmien [87]. Eine Tachykardie kann aber auch Symptom einer Myokarditis sein, die am häufigsten durch Clozapin ausgelöst werden kann (siehe unten).

Bradykardie und Reizleitungsstörungen

Einige Substanzen, zum Beispiel die TZA, können sowohl Reflertachykardien als auch bradykarde Rhythmusstörungen hervorrufen. Letztere treten aber deutlich seltener und zumeist bei Vorliegen kardialer, das Erregungsleitungs-

system des Herzens beeinträchtigender Vorerkrankungen oder/und bei suprathérapeutischen Wirkstoffkonzentrationen auf.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen können durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen hervorgerufen werden. Dazu gehören *cholinerge Wirkungen*, wie sie Acetylcholinesterasehemmer aufweisen, und die *Hemmung kardialer Natrium- und Calcium-Kanäle*. Bradykarde Arrhythmien treten unter Therapie mit Cholinesterasehemmern nur sehr selten auf [49]. Auch für SSRI (v.a. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Citalopram) wurde mittels In-vitro-Studien gezeigt, dass sie in Konzentrationen im oberen therapeutischen Referenzbereich spannungsabhängige Natrium- und Calciumkanäle blockieren können [63]. Sie können dadurch zu meist milden und transienten Bradykardien, zum AV-Block 1. Grades und in seltenen Fällen, insbesondere in höheren Dosierungen, auch zu schwerwiegenderen Reizleitungsstörungen führen [11, 63]. Dabei haben ältere Patienten ein wesentlich höheres Risiko als Jüngere (2,4% versus 0,2%; [9, 79]). Auch trizyklische Antidepressiva und Carbamazepin können durch die Hemmung schneller Natriumkanäle ähnlich wie Klasse-IA-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin) zur Membranstabilisierung und damit zur Verzögerung der Erregungsleitung im AV-Knoten und im His-Purkinje-System führen [39, 87]. Bei Patienten, deren EKG bereits vor Beginn der Therapie Hinweise auf Reizleitungsstörungen (verlängertes PR-Intervall, Herzschlenkelblock) aufwies, trat unter Therapie mit TZA in 9% der Fälle ein AV-Block 2. Grades auf, während Patienten ohne auffälliges EKG nur ein Risiko von 0,7% hatten [71].

Lithium

Unter Langzeittherapie mit Lithium sind häufig dosisabhängig EKG-Veränderungen – unspezifische Veränderungen der ST-Strecke, Inversionen der T-Welle, verlängerte PQ- und QT-Intervalle – zu beobachten und können als Prädiktoren für zu hohe Lithiumkonzentrationen angesehen werden [38]. Lithium führt bei Konzentrationen innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs sehr selten und dann meist nur bei vorbestehenden Herzerkrankungen zu Bradyarrhythmien [85]. Bei toxischen Lithiumkonzentrationen treten Funktionsstörungen des Sinusknotens, AV-Block, Rechts- und Linksschenkelblock jedoch bei 6 bis 30% der Patienten auf [13, 59]. Das Schrittmacherpotenzial wird im Sinusknoten durch den Einstrom von Kalium- und Natriumionen durch spannungsabhängige Hyperpolarisations-aktivierte (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN) Kanäle moduliert. HCN-Kanäle werden im Herzen zudem über β_1 -adrenerge-Rezeptoren aktiviert. Lithium kann sowohl HCN-Kanäle als auch den Natrium-Calcium-Austauscher direkt blockieren [7, 12]. Darüber hinaus können eine mit Lithium assoziierte Hypothyreose oder Hyperkalzämien (bei 10% der mit Lithium behandelten Patienten) zu Bradyarrhythmien beitragen [54, 61]. Insbesondere bei älteren Patienten ist die Prävalenz für eine Lithium-induzierte Hypothyreose mit 41,3% bei den Frauen und 12,6% bei den Männern (Kontrollen ohne Lithium 7,1%) sehr hoch [88].

Ventrikuläre Herzrhythmustörungen

In den letzten Jahren konzentrierten sich Erörterungen und Berichte über kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka auf das Risiko verlängerter QTc-Intervalle, die im EKG auf eine verzögerte Repolarisation der Kardiomyozyten hinwiesen. Diese kann in einigen Fällen zum Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien, sogenannter „Torsade de pointes“ (TdP) führen. Charakteristische Symptome sind Schwindel und Synkopen. In den meisten Fällen verlaufen TdP selbstlimitierend. Sie können aber auch in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen [33, 34, 89, 96].

Long-QT-Syndrom

Man unterscheidet zwischen den *angeborenen* Long-QT-Syndromen (LQTS), die zumeist durch Mutationen in verschiedenen kardialen für die Repolarisation des Aktionspotenzials verantwortlichen Ionenkanälen (z. B. KCNQ1 und HERG [Human ether-à-go-go-related gene]) verursacht werden, und dem *erworbenen* LQTS, das durch Arzneistoffe der unterschiedlichsten Substanzklassen hervorgerufen oder im Falle einer genetischen Prädisposition demaskiert werden kann. Dazu zählen – neben Kardiaka – vor allem Kaliumkanäle blockierende Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Sotalol), Antihistaminika der 1. Generation (Terfenadin), Gastroprokinetika (Domperidon), Antibiotika (Makrolide, Fluorchinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Lokalanästhetika und auch Psychopharmaka [4, 20].

Für das erworbene, durch pharmakologische Substanzen ausgelöste QT-Syndrom wurden als molekulare Zielstruktur HERG-Kanäle identifiziert [57]. Es wird angenommen, dass die innere Pore dieser *Kaliumkanäle* größer ist als bei anderen Kaliumkanälen und daher darin Moleküle von Arzneistoffen gebunden werden können. Für die Interaktion dieser Moleküle mit HERG-Kanälen scheinen insbesondere zwei aromatische Seitenketten in der porennahen S6-Region verantwortlich zu sein: F656 (Phenylalanin) und Y652 (Tyrosin) [57]. Kürzlich wurde ein weiterer Wirkungsmechanismus identifiziert. Neben der direkten Blockade der HERG-Kanäle kann die Kanaldichte und damit die Aktivität auch durch die Hemmung des Transports der Kanaluntereinheiten von den Ribosomen zur Zellmembran (Traficking) gehemmt werden [23]. So wurde zum Beispiel für Fluoxetin gezeigt, dass es über beide Mechanismen die Repolarisation von Kardiomyozyten inhibieren kann [67]. Dieser Mechanismus ist insofern von Bedeutung, als er durch die im Rahmen von Zulassungsstudien üblichen Screeningmethoden (in vitro: elektrophysiologische Untersuchungen oder Bindungsstudien an HERG-Kanäle-exprimierenden Zelllinien; in vivo: EKG-Studien in Versuchstieren) nicht erfasst wird [23, 36].

Länge des QT-Intervalls

Für die Länge des QTc-Intervalls gibt es keine Grenzwerte im eigentlichen Sinne. Da sich die Repolarisationsdauer mit zunehmender Herzfrequenz verkürzt, muss eine Frequenzkorrektur der möglichst manuell, in einer EKG-Ableitung mit gut abgrenzbaren T-Wellen gemessenen QT-Strecken erfolgen. Am häufigsten wird dafür eine

Korrekturformel nach Bazett herangezogen ($QTc = QT - \text{Intervall} / \sqrt{RR - \text{Intervall}}$). Die Anwendung der Bazett-Formel ergibt jedoch nur in einem relativ engen Frequenzbereich von 60 bis 80 Schlägen/min valide Werte. Alternativ dazu wird daher bei Herzfrequenzen über 80 Schlägen/min die Korrekturformel nach Fridericia verwendet ($QTc = QT / RR^{1/3}$). Bei der Interpretation von QTc-Zeiten ist zudem zu beachten, dass die intraindividuelle Variabilität beträchtlich ist. Der mittlere QTc-Wert beträgt bei Gesunden etwa 400 ms. Bei Frauen wird ein maximaler Wert von 460 ms, bei Männern von 450 ms noch als normal betrachtet. Es erscheint uns aber nicht sinnvoll, geschlechtsspezifische Grenzwerte zu verwenden. Stattdessen sollte von einem geschlechtsbereinigten pathologischen Wert von >440 ms ausgegangen werden. Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass diesem Grenzwert keine gesicherten Daten zugrunde liegen [34]. Bei einem QTc-Intervall von über 500 ms wird von einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten von TdP ausgegangen [34].

QTc-Intervall verlängernde Psychopharmaka

Da es bereits mehrere Übersichtsarbeiten gibt, in denen das Risiko einzelner Psychopharmaka oder Gruppen für QTc-Intervallverlängerungen und TdP diskutiert wird [33, 34, 89, 96], soll in dieser Arbeit nur ein Überblick gegeben und aktuelle Aspekte vorgestellt werden.

Klassische Antipsychotika

Die deutlichsten QTc-Verlängerungen treten in der Regel dosisabhängig unter Therapie mit Thioridazin, gefolgt von Pimozid, Droperidol, Haloperidol, Chlorpromazin und Levomepromazin auf [62]. Aufgrund gehäuft auftretender TdP-Ereignisse nach intravenöser Applikation von Haloperidol wurde vom Hersteller die Fachinformation für die Injektionslösung von Haldol® Janssen dahingehend geändert, dass diese nur noch zur intramuskulären Injektion angewendet werden sollte und bei intravenöser Injektion ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QTc-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden muss [5]. Basis dieser Entscheidung waren Berichte über insgesamt 73 unter Therapie mit Haloperidol aufgetretene TdP-Fälle, die bis Juni 2005 an den Hersteller gemeldet worden waren. 15% dieser Fälle verliefen tödlich, 73% dieser Todesfälle ereigneten sich nach intravenöser Applikation [24]. Bei einer systematischen Literatursuche wurden 54 Fallberichte über TdP nach intravenöser Injektion von Haloperidol gefunden. Die betroffenen Patienten hatten kumulative Dosen von 5 mg bis 1540 mg erhalten. Bei 96% dieser Patienten war die QTc-Zeit nach dem Ereignis auf >450 ms verlängert, 97% der Patienten hatten zusätzliche Risikofaktoren [56]. In einer Fall-Kontroll-Studie über Patienten, die auf einer Intensivstation intravenös mit Haloperidol behandelt wurden, entwickelten acht Patienten (3,6%) 15 bis 220 Minuten nach der Injektion der letzten Dosis eine TdP. Sieben dieser Patienten hatten kumulative Dosen >36 mg bekommen (9–400 mg) [75]. In einer Kohortenstudie mit 1017 schizophrenen Patienten wurde jedoch bereits mit 2 mg Haloperidol intravenös ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von

TdP gefunden (relatives Risiko 1,29; 95%-KI 1,18–1,43; [62]). In einer Zusammenstellung von Fällen mit pathologischer QTc, TdP oder plötzlichen Todesfällen bei über 65-jährigen Patienten – fast 80% waren Frauen – war intravenös appliziertes Haloperidol mit 38% das am häufigsten angeschuldigte Psychopharmakon [90]. Ein gesichertes und im Vergleich zu anderen Psychopharmaka erhöhtes torsadogenes Risiko besteht für Thioridazin, seinen aktiven Metaboliten Mesoridazin, Pimozid, Droperidol und Chlorpromazin [33, 83]. Insgesamt wird das Risiko des Auftretens von TdP unter Antipsychotika-Therapie jedoch als geringer eingeschätzt als bei Kardiaka [34].

Neuere Antipsychotika

Bei einer Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen an das AERS der FDA waren Ziprasidon, Haloperidol, Risperidon und Quetiapin die zwischen 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten Antipsychotika. Von insgesamt 1665 TdP-Fällen entfielen 113 auf Amiodaron, den Wirkstoff mit dem höchsten torsadogenen Risiko, 28 auf Ziprasidon, 19 auf Haloperidol, 17 auf Risperidon und 12 auf Quetiapin [65]. Für Sertindol wurde vielfach berichtet, dass die sehr häufigen (3,1%, [31, 33]) und ausgeprägten QTc-Verlängerungen nicht mit einem besonders hohen Risiko für TdP einhergehen. Für Clozapin wurden zwei TdP-Fälle publiziert, beide jedoch in Kombination mit zusätzlichen potenziell QTc-verlängernden Medikamenten [91]. Es ist jedoch zu beachten, dass Clozapin eine Myokarditis verursachen und dadurch die Sensitivität gegenüber anderen potenziell QTc-verlängernden Wirkstoffen erhöhen kann [32]. Für Olanzapin und Aripiprazol wurden bislang keine TdP-Fälle publiziert [2]. Insgesamt weisen die neueren Antipsychotika damit ein niedrigeres TdP-Risiko als die klassischen Antipsychotika auf. Es muss aber beachtet werden, dass QTc-Verlängerungen und das TdP-Risiko unter Polytherapie mit anderen Psychopharmaka, wie zum Beispiel Antidepressiva, deutlich zunehmen [73]. Patienten, die bekannte Risikofaktoren aufweisen, sollten vor und unter Therapie durch EKG- und Elektrolytkontrollen überwacht werden.

Antidepressiva

Signifikante QTc-Verlängerungen wurden für die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin und Imipramin sowie für Trazodon, Maprotilin, Mirtazapin und bei Überschreitung des therapeutischen Referenzbereichs (> 1,2 mmol/l) auch für Lithium berichtet [31].

Im August 2011 warnte die FDA vor dosisabhängigen Verlängerungen des QTc-Intervalls unter Therapie mit Citalopram und begrenzte die maximale Tagesdosis auf 40 mg [25, 94]. Basis dieser Neubewertung von Citalopram waren diverse Berichte von TdP-Fällen unter Therapie mit Citalopram und eine von der Herstellerfirma in Auftrag gegebene randomisierte, doppelt-verblindete Cross-over-Studie mit 108 gesunden erwachsenen Probanden [28]. Dabei fanden sich im Vergleich zu den Ausgangs-EKGs unter 20 mg Citalopram (minimale Steady-State-Plasmakonzentration 36 ± 13 ng/ml) eine QTc-Verlängerung um 8,5 ms und unter 60 mg (minimale Steady-State-Plasmakonzentration 118 ± 48 ng/ml) um 18,5 ms [25]. Interessanterweise wurde, im Gegensatz

zu den Zulassungsstudien, für die Herzfrequenzkorrektur neben den Methoden von Bazett und Fridericia eine recht aufwendige „individual based“ Korrektur des QT-Intervalls [18] verwendet, bei der für jeden Probanden mehrere Basiswerte gemessen und daraus in einem linearen Regressionsmodell ein Korrekturfaktor für die unter Citalopram gemessenen Werte ermittelt wurde. Dies mag eine Erklärung dafür sein, dass in den umfangreichen Zulassungsstudien keine signifikanten QTc-Veränderungen aufgefallen waren. Die Empfehlungen der FDA wurden mittlerweile auch von der deutschen Zulassungsbehörde sowohl für Citalopram als auch für Escitalopram übernommen [50, 51].

In einer britischen Querschnittsstudie wurden die elektronischen Krankenakten von 38 397 mit Antidepressiva behandelten Patienten analysiert. Dabei fanden sich nur für Citalopram, Escitalopram und Amitriptylin signifikante dosisabhängige QTc-Verlängerungen, während Bupropion sogar QTc verkürzend wirkte [15].

Bei der Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen an das AERS der FDA waren Citalopram (12 Fälle), Fluoxetin (12), Paroxetin (11) und Mirtazapin (10) die zwischen 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten Antidepressiva [65]. In der Literatur finden sich für Amitriptylin, Maprotilin, Doxepin, Clomipramin und Desipramin weitere Berichte über TdP-Fälle, die alle im Zusammenhang mit zusätzlichen Risikofaktoren auftraten [96]. Von den 88 TdP-Fällen, die dem schwedischen Pharmakovigilanzsystem SWEDIS (Swedish Drug Information System) gemeldet wurden, waren 10% auf die Therapie mit Citalopram in therapeutischer Dosierung zurückzuführen [6].

Wenn auch die Anzahl publizierter Fallberichte kein ausreichendes Maß für die Höhe des torsadogenen Risikos darstellt und bei der Meldung unerwünschter Arzneimittelbedingter Wirkungen eine Bias zugunsten neuerer Wirkstoffe – wie beispielsweise Citalopram – besteht, lässt sich zumindest feststellen, dass es beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren oder bei Überdosierung auch unter Therapie mit SSRI, vor allem mit Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin und Paroxetin zu TdP kommen kann.

Methadon

Methadon hat ein relativ hohes, dosisabhängiges Risiko für QTc-Verlängerungen, die insbesondere bei niedriger Proteinbindung, zum Beispiel bei mangel- bzw. fehlernährten Tumor- und Suchtpatienten, ein ähnliches Ausmaß wie mit Sotalol erreichen können [69]. Bei Tagesdosen unter 100 mg Methadon werden keine oder nur geringe QTc-Verlängerungen beobachtet [30, 81]. TdP-Fälle sind meist mit höheren Dosierungen von Methadon und zusätzlichen Risikofaktoren assoziiert [46]. Das Risiko für QTc-Verlängerungen bzw. TdP steigt zudem bei Patienten, die zusätzlich Cocain konsumieren, das ebenfalls QTc verlängernd wirken kann [53]. Unter den an das AERS gemeldeten TdP-Fällen gehörte Methadon neben Amiodaron zu den am häufigsten angeschuldigten Arzneistoffen [65].

Das S-Enantiomer (Dextromethadon) von Methadon blockiert HERG-Kanäle 3,5-fach potenter als das R-Enantiomer Levomethadon, über das auch der analgetische Effekt vermittelt wird [22]. Daher besteht mit Levomethadon ein geringeres Risiko für QTc-Verlängerungen oder TdP als

mit dem Racemat – vorausgesetzt, es wird nicht zu hoch dosiert.

Herzmuskelerkrankungen

Herzmuskelerkrankungen liegen vor allem bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz infolge von arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung vor. Ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Kardiomyopathien wurde vor allem für Clozapin berichtet [52]. Bei einer Auswertung der Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO entfielen 231 Fälle von Myokarditis auf Clozapin und 89 auf andere Antipsychotika [19]. Die Inzidenz lag dabei zwischen 0,7 und 1,2%. Die Myokarditis entwickelte sich im Durchschnitt 16 Tage nach Beginn der Medikation mit Clozapin. Bei 51,8% der Patienten kam es zur vollständigen Rückbildung, bei 14,7% verblieben Restschäden und 10,3% starben. Die übrigen Patienten konnten nicht nachverfolgt werden [32]. Nach Angaben des Herstellers liegt die Mortalität bei 23,5% [58]. Das Risiko einer Kardiomyopathie ist für mit Clozapin behandelte Patienten fünfmal höher als in der restlichen Bevölkerung. Die Erkrankung wird durchschnittlich nach 12 Monaten manifest (Bereich 2–36 Monate [44]). Es ist möglich, dass sich aus einer subklinisch verlaufenden Myokarditis eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt. Insgesamt liegt die Mortalität der mit Clozapin assoziierten Kardiomyopathien bei 50% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Auftreten [55].

Pathophysiologisch liegt der mit Clozapin assoziierten Myokarditis eine IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion zugrunde, die mit einer zeitgleich auftretenden peripheren Eosinophilie ($>4,0 \times 10^9/l$) und kardial mit eosinophilen Infiltraten einhergeht. Daher sollte die Therapie mit Clozapin abgebrochen werden, wenn die Anzahl der eosinophilen Granulozyten über $3,0 \times 10^9/l$ steigt [40]. Die Angaben über die Inzidenz einer Eosinophilie unter Therapie mit Clozapin liegen zwischen 1 und 13% [40], wobei Frauen möglicherweise ein deutlich höheres Risiko als Männer haben (23 vs. 7%, [8]). Außer für Clozapin besteht auch für Lithium,

Tab. 2. Risikofaktoren für das Auftreten schwerer kardiotoxischer Nebenwirkungen

Risikofaktor	Betroffene UAW	Stellenwert	Prävention
Lebensalter ≥ 65 Jahre	Alle	Sehr hoch	Häufigere EKG-Kontrollen
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Alle	Sehr hoch	EKG-Kontrollen, kardiologisches Konsil
Weibliches Geschlecht	v. a. QTc, TdP	Hoch	-
Elektrolytstörungen (K^+ , Mg^{2+})	Alle	Sehr hoch	Elektrolytkontrollen, Magnesiumsubstitution auch bei normalem Mg^{2+} , K^+ hochnormal ($>4,5$ mmol/l)
Hohe Wirkstoffkonzentrationen	Alle	Hoch	Langsame Aufdosierung, TDM
Kardiotoxische Komedikation	Alle	Hoch	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse, TDM

TdP: Torsade de Pointes; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall

Fluphenazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon und möglicherweise auch Quetiapin [70] ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Myokarditis [19].

Klinisch manifestiert sich eine Myokarditis mit Fieber, Tachykardie, Brustschmerzen, Luftnot, grippeähnlichen Symptomen, Eosinophilie, erhöhten Konzentrationen an Creatin-Kinase (CK) und EKG-Veränderungen. Jedoch ist keines dieser Symptome oder Befunde pathognomonisch. Sogar der Gold-Standard, eine Myokardbiopsie, hat eine limitierte Sensitivität und Spezifität. Tachykardie, Müdigkeit und Fieber werden zu Beginn einer Therapie mit Clozapin sehr häufig beobachtet. Es ist aber möglich, dass Fieber ein Vorzeichen für den Beginn einer Myokarditis ist. Daher sollten Patienten, die innerhalb der ersten Wochen unter Clozapin Fieber entwickeln, sorgfältig untersucht und überwacht werden [52].

Risikominimierung

Risikofaktoren

Alle kardiovaskulären und kardiotoxischen Nebenwirkungen haben gemeinsam, dass sie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren besonders häufig auftreten. Ventrikuläre Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien treten fast immer nur auf, wenn mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor vorliegt; in 75% der Fälle hatten die Patienten sogar zwei oder mehr Risikofaktoren [6, 41]. Dazu zählen:

- Lebensalter über 65 Jahre
- weibliches Geschlecht – aufgrund einer längeren QTc-Zeit haben Frauen ein doppelt so hohes Risiko für TdP
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- genetische Disposition (Long-QT-Syndrom)
- Bradykardien
- AV-Blockierungen 2. und 3. Grades
- Elektrolytstörungen (*Hypokaliämie*, *Hypomagnesiämie*)
- hohe Plasmakonzentrationen aufgrund von Überdosierung
- Hemmung des Metabolismus durch die Begleitmedikation oder Nieren- und Leberinsuffizienz bzw. bei schneller Injektion des Pharmakons [34]

Darüber hinaus wurde über mehrere Fälle berichtet, bei denen eine TdP bei Vorliegen einer *Hypothyreose* auftrat [42, 76]. Die oben genannten Risikofaktoren treffen im weiteren Sinne auch für die übrigen *kardiotoxischen* Wirkungen zu (Tab. 2).

Aufgrund der Vielzahl von Psychopharmaka, die ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko aufweisen – das gilt vor allem für Wirkstoffe, die potenziell die QTc-Zeit verlängern – ist es in der klinischen Praxis kaum vermeidbar, diese Arzneistoffe allein oder sogar in Kombination mit anderen ebenfalls kardiotoxisch wirkenden Arzneimitteln einzusetzen. In solchen Fällen muss das individuelle Risiko des Patienten sorgfältig abgewogen und durch die therapeutische Beeinflussung vermeidbarer Risiken, wie Hypokaliämie [45, 68, 93], Hypomagnesiämie [1, 10], Hypothyreose und den therapeutischen Referenzbereich überschreitende Plasmakonzentrationen der Arzneistoffe, reduziert werden [94, 96].

Ausgleich von Kalium- und Magnesiumdefiziten

Das Risiko für das Auftreten von TdP ist bereits bei Kaliumkonzentrationen im unteren Referenzbereich erhöht. Die Kaliumkonzentration sollte daher im hochnormalen Bereich (4,5–5 mmol/l) gehalten werden. Wenn dies durch eine magnesium- und kaliumreiche Ernährung nicht erreicht werden kann, sollten Magnesiumaspartat oder -citrat (10 mmol pro Tag) und Kaliumchlorid (20 bis 40 mmol pro Tag) verordnet werden. Es sollte aber auch darauf hingewiesen werden, dass Hypokaliämien und Hypomagnesiämien häufig zusammen auftreten – es liegen ihnen meist dieselben Ursachen zugrunde.

Beim Ausgleich von Kaliumdefiziten muss darauf geachtet werden, dass Hyperkaliämien (> 5,5 mmol/l) bereits bei Werten > 6 mmol/l im EKG zu Zeichen verzögerter Erregungsausbreitung mit zeltförmig überhöhten T-Wellen, Verlängerung des PQ-Intervalls, Verbreiterung von QRS-Komplexen bis zu ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern führen können. Diese Gefahr besteht insbesondere bei zu schneller Kaliumsubstitution. Ab 6,5 mmol/l müssen in diesen Fällen Gegenmaßnahmen ergriffen werden (zum Beispiel Infusion von Glucose und Insulin) [74]. Daher darf nur in Fällen symptomatischer Hypokaliämien das Kaliumdefizit durch langsame intravenöse Infusion unter EKG-Monitoring und Kontrollen der Kaliumkonzentration im Serum ausgeglichen werden. Ab einer Kaliumkonzentration über 3,0 mmol/l sollte möglichst auf orale Substitution übergegangen werden [74].

Die Substitution von *Magnesium* ist unproblematischer, da Hypermagnesiämien nur nach zu schneller intravenöser Applikation oder bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion auftreten können und klinische Symptome – Erlöschen der Muskeleigenreflexe, Abfall von Blutdruck und Atemfrequenz – meist erst bei Serumkonzentrationen > 2 mmol/l (> 3,5 mg/dl) auftreten [74]. Magnesiumsulfat sollte jedoch niemals unverdünnt intravenös appliziert werden, da dies schmerzhaft ist und zur Gefäßsklerosierung führen kann [10].

Eine Magnesiumsubstitution ist bei Risikopatienten (kardiale Vorerkrankungen, Mangelernährung, Alkoholismus) auch empfehlenswert, wenn keine Hypomagnesiämie vorliegt, da normale Serumkonzentrationen einen Magnesiummangel nicht ausschließen. Bei milden Hypomagnesiämien und fehlender klinischer Symptomatik reicht eine orale Zufuhr aus. Dabei ist darauf zu achten, dass Magnesiumsalze laxierend wirken und Durchfälle verursachen können. Falls die Kalium- oder Magnesiumdefizite durch Diuretika im Rahmen einer antihypertensiven Therapie verursacht wurde, bietet sich die Kombination mit einem ACE-Hemmer (z.B. Ramipril) bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker an; bei schwerer Herz- oder Leberinsuffizienz sind auch Aldosteron-Rezeptorantagonisten eine Option [17].

Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung bei Therapie mit potenziell die QTc verlängernden Arzneistoffen

Neben Elektrolytkontrollen und dem Ausgleich von Kalium- und Magnesiumdefiziten sind bei Patienten mit erhöhtem Risiko für TdP weitere Maßnahmen sinnvoll [34, 94, 96]. Diese Maßnahmen sind (außer den Punkten 5 und 6)

auch zur Risikominimierung der anderen kardiotoxischen Wirkungen von Psychopharmaka empfehlenswert (Tab. 2):

- Vor Therapiebeginn und unter Steady-State-Bedingungen sollte neben *Kalium-* und *Magnesiumkontrollen* ein *EKG* aufgezeichnet werden. Bei Risikopatienten, nach Dosiserhöhung oder Veränderungen in der Komedikation sind weitere EKG-Kontrollen notwendig.
- Die Arzneistoffe sollten *langsam* unter Beachtung von *Ausscheidungsstörungen* und der *Begleitmedikation* mit konkurrierenden Abbauwegen aufdosiert werden. Insbesondere bei Risikopatienten ist es sinnvoll, zusätzlich zu den EKG-Kontrollen die Möglichkeiten des therapeutischen Drug-Monitorings zu nutzen [35].
- Bei neu auftretenden Palpitationen, Schwindel, Synkopen und Krampfanfällen sollte an *Rhythmusstörungen* als Ursache gedacht werden!
- Bei Erkrankungen bzw. Behandlungen, die mit einem potenziellen *Kaliumverlust* einhergehen können (Diarrhö, Erbrechen, Diuretika, starkes Schwitzen, Mangelernährung bei Alkoholabusus oder Essstörungen), muss die Kaliumkonzentration kontrolliert werden. Die Serumkaliumkonzentration sollte im oberen therapeutischen Referenzbereich liegen!
- Bei Risikopatienten kann auch ohne Hypomagnesiämie eine zusätzliche orale *Magnesiumsubstitution* erwogen werden. Bei QTc-Intervallen, die den Grenzwert bereits überschreiten, sollte dies in jedem Fall erfolgen.
- Ist die QTc bei normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer über 500 ms verlängert, sollte das Medikament auch beim Fehlen von Symptomen abgesetzt werden.

Fazit

Mit Ausnahme der orthostatischen Hypotension treten direkte kardiovaskuläre und kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka im Vergleich zu extrapyramidalen, metabolischen oder hämatologischen Störungen relativ selten auf, können aber vor allem im Falle von Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien zum plötzlichen Herztod führen. Zudem ist es insbesondere für die kardiotoxischen Arzneimittelwirkungen kennzeichnend, dass das Psychopharmakon nur ein zum kardialen Ereignis führender Faktor ist. Bei den betroffenen Patienten liegen meist bereits kardiovaskuläre Grunderkrankungen und andere Risikofaktoren vor, wie höheres Lebensalter, Demenz, Rauchen oder Fehl- bzw. Mangelernährung. Daher ist es bei der Einschätzung der Kardiotoxizität von Psychopharmaka wichtig, diese Faktoren in die Nutzen-Risiko-Analyse mit einzubeziehen [52].

Interessenkonflikterklärung

KWS und NBO erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen. CPO hat Vortragshonorare von Janssen-Cilag und Pfizer sowie Unterstützung für Kongressbesuche von Janssen-Cilag und Lilly erhalten. EH hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Novartis sowie Honorare für Vorträge oder Stellungnahmen von Novartis, Pfizer und Servier erhalten.

Cardiovascular adverse effects of psychotropic drugs: Pathophysiology and risk management

In comparison to cardiovascular adverse events, particularly orthostatic hypotension, psychotropic drug induced cardiotoxic side effects, e.g. cardiac conduction disorders, arrhythmias, myocarditis and cardiomyopathies are rare, but they can lead to sudden cardiac death. These effects can be explained by the mode of action of the drugs. Orthostatic hypotension and compensatory reflex tachycardia are caused by antagonism of peripheral alpha₁-adrenergic receptors. In addition, supraventricular tachycardia can be induced by antagonism of muscarinic acetylcholine receptors, inhibition of norepinephrine and dopamine reuptake from synaptic cleft into the presynaptic cell and inhibition of monoamine oxidase – especially in combination with adrenergic and dopaminergic drugs. The latter can lead to moderate and transient elevations of blood pressure and in rarer cases to severe hypertensive reactions. Bradyarrhythmias often arise due to blockade of voltage-dependent sodium and calcium channels or in case of lithium of hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated (HCN) channels. Drug-induced abnormalities of cardiac repolarization and prolongation of the heart rate corrected QT interval (QTc) are caused by blockade of the rapid delayed rectifier K⁺ currents mediated by so called human ether-à-go-

go-related gene (HERG) ion channels. Although bradycardic and ventricular arrhythmias are in general rare events, patients with additional risk factors, above all cardiovascular diseases, age over 65 years, hypokalemia, hypomagnesaemia, high blood concentrations of the drugs and concurrent prescription of potentially cardiotoxic drugs are at considerably higher risk. Besides a thorough benefit risk assessment and identification of preexisting cardiovascular diseases it is recommended to monitor heart rate, blood pressure, the electrocardiogram (ECG) as well as potassium and magnesium blood concentrations before and during drug therapy for risk minimization. It is advisable to keep potassium and magnesium blood concentrations in the upper reference range. In addition, psychotropic drug therapy of risk patients should be accompanied by therapeutic drug monitoring.
Key words: cardiotoxicity, cardiovascular side effects, QTc, antidepressants, antipsychotics

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.arzneimitteltherapie.de>) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.

— **Bücherforum** —

Ernährung des Intensivpatienten

Von Andreas Rümelin und Konstantin Mayer (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin 2013. 212 Seiten, 19 Farbtabelle. Kartoniert 34,99 Euro.

Die klinische Ernährung von intensivmedizinisch betreuten Patienten stellt eine große Herausforderung für alle in diesem Umfeld tätigen Klinikmitarbeiter dar. Vor allem die Veränderung der Stoffwechsellage und der damit einhergehende veränderte Energiebedarf bedingen die besonderen Anforderungen an die Ernährung dieser Patienten.

Die Herausgeber nehmen sich dieser komplexen Thematik in Form eines handlichen und übersichtlich gegliederten Taschenbuchs an. Sie konnten dafür verschiedene Autoren gewinnen, die Experten auf ihrem jeweiligen Fachgebiet sind, sodass die Inhalte fundiert und praxisbezogen vermittelt werden. Erfreulicherweise sind dennoch alle Kapitel einheitlich aufgebaut, was dem Leser ermöglicht, sich rasch zu orientieren und einen schnellen Zugriff auf die gesuchten Informationen zu erhalten. Die einzelnen Kapitel sind in weitere Unterkapitel gegliedert und werden alle durch eine kurze aber aussagekräftige Hinführung zum Thema eingeleitet. Durch blaue Pfeile wird an einigen Stellen die Aufmerksamkeit des Lesers auf besonders wichtige Sachverhalte oder einprägsame Merksätze gerichtet. Häufig helfen auch leicht verständliche Abbildungen und Tabellen bei der Veranschaulichung der Thema-

tik. Zur Vertiefung wird am Ende jedes Kapitels außerdem auf weiterführende Fachliteratur verwiesen.

Inhaltlich lässt sich das Buch grob in drei Teile gliedern. Die ersten Kapitel behandeln allgemeine Grundlagen, die sich vor allem mit der veränderten Ernährungssituation und der Physiologie schwerkranker Patienten befassen. Es wird ausführlich die Rolle des Ernährungsstatus sowie die exakte Bestimmung des Energie- bzw. Kalorienbedarfs vorgestellt. Danach werden die einzelnen Bausteine der Ernährung (Glucose, Aminosäuren, Fette, Vitamine und Spurenelemente) besprochen. Der zweite Teil widmet sich der Praxis der künstlichen Ernährung. Hier werden die enterale und die parenterale Ernährungsform umfassend beschrieben und erläutert, wann diese jeweils angezeigt sind. Es wird auf ein Excel-Worksheet (<http://extras.springer.com>) verwiesen, welches den intensivmedizinisch tätigen Ärzten als einfaches und zeitsparendes Werkzeug für die Erstellung von individuellen Ernährungsplänen dienen soll. Darüber hinaus wird auch das umstrittene Therapieverfahren der Immunonutrition bei kritisch kranken Patienten diskutiert sowie auf die ethischen Dimensionen der künstlichen Ernährung eingegangen. Da sich alle intensivbehandlungspflichtigen Patienten in ihren Bedürfnissen an eine adäquate Ernährungstherapie unterscheiden, kommt den abschließenden Kapiteln besondere Bedeutung zu. Hier wird ausführlich



die Ernährung spezieller Patientengruppen beschrieben: Kinder und Jugendliche, Patienten mit Adipositas und Kachexie, mit Organinsuffizienz, mit schweren Verbrennungen sowie Patienten mit Sepsis. Dabei werden die physiologischen und stoffwechselbedingten Besonderheiten der jeweiligen Patientengruppe erläutert. Die Autoren geben an dieser Stelle spezifische Empfehlungen zur Ernährung der speziellen Patientengruppen, wobei sie sich stets an den europäischen Leitlinien (DGEM, ESPEN) zur künstlichen Ernährung von Intensivpatienten orientieren. Das Buch stellt ein kompaktes und dennoch sehr ausführliches Nachschlagewerk dar und dient somit allen bei der klinischen Ernährung von Intensivpatienten beteiligten Berufsgruppen, insbesondere Ärzten und Apothekern, als hilfreicher Ratgeber für die tägliche klinische Praxis.

Stefanie Litterst,
 Offenburg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kardiovaskuläre UAW von Psychopharmaka

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage ist falsch? Studiendaten zeigen ein erhöhtes Risiko für plötzliche kardiale Todesfälle durch

- A Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- B Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- C Trizyklische Antidepressiva
- D Antipsychotika

2. Welche Aussage zur orthostatischen Hypotonie unter Psychopharmaka ist falsch?

- A Orthostase und Synkope sind auf eine Inhibition α_1 -adrenerger Rezeptoren zurückzuführen
- B Besonders häufig tritt eine orthostatische Hypotonie unter Clozapin auf
- C SSRI sind mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie verbunden
- D Bei der Mehrzahl der Patienten ist die orthostatische Hypotension lediglich transient

3. Was ist kein Risikofaktor für Hypotension und orthostatische Synkope?

- A Begleittherapie mit Antihypertensiva
- B Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit mit Stent-Implantation
- C Parkinson-Syndrom oder Lewy-Körper-Demenz
- D Diabetes mellitus mit vegetativer Dysfunktion

4. Welches der folgenden Psychopharmaka weist kein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertension auf?

- A Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- B Atomoxetin
- C Bupropion
- D Mirtazapin

5. Sinustachykardie - was ist richtig?

- A Eine Sinustachykardie wird vor allem von cholinerg wirksamen Psychopharmaka ausgelöst
- B Besonders hoch ist die Gefahr von Sinustachykardien unter tri- und tetrazyklischen Antidepressiva
- C Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin und Bupropion führen eher zu Bradykardien
- D Die Kombination mit anticholinergen Wirkstoffen senkt das Tachykardie-Risiko

6. Einige Psychopharmaka können Bradykardien auslösen. Welche Aussage stimmt nicht?

- A Bradykardien treten vor allem bei Erkrankungen auf, bei denen das Erregungsleitungssystem des Herzens bereits vorgeschädigt ist
- B Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden durch cholinerge Wirkungen sowie Hemmung kardialer Natrium- und Calcium-Kanäle hervorgerufen

- C Bradykarde Arrhythmien sind vor allem unter Cholinesterase-Hemmern häufig
- D Unter toxischen Lithiumkonzentrationen können u.a. Funktionsstörungen des Sinusknotens, AV-Block sowie rechts- und Linksschenkelblock auftreten

7. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Welche Aussage ist richtig?

- A Terfenadin schützt vor ventrikulären Tachyarrhythmien
- B Die Repolarisationsdauer verlängert sich bei zunehmender Herzfrequenz
- C Torsade de pointes (TdP) treten häufig schon bei QTc-Intervallen ab 400 ms auf
- D Bei Gabe potenziell QTc-verlängernder Arzneistoffe sollte darauf geachtet werden, dass die Serum-Kalium- und Magnesiumwerte im hochnormalen Referenzbereich liegen

8. Welche Aussage zu QTc-Intervall-verlängernden Psychopharmaka ist falsch?

- A Die neueren Antipsychotika weisen insgesamt ein höheres Risiko für TdP auf als die klassischen
- B Deutliche QTc-Verlängerungen treten dosisabhängig z.B. unter Thioridazin, Droperidol und Haloperidol auf
- C Die i.v. Applikation von Haloperidol sollte unter kontinuierlichem EKG-Monitoring durchgeführt werden
- D Das Risiko für das Auftreten von TdP ist unter Antipsychotika insgesamt geringer als bei Kardiaka

9. Welches Psychopharmakon kann das Risiko für Myokarditis und Kardiomyopathien erhöhen?

- A Clozapin
- B Methylphenidat
- C Citalopram
- D Methadon

10. Was ist kein Risikofaktor für kardiotoxische Wirkungen unter Psychopharmaka?

- A Lebensalter über 65 Jahre
- B AV-Blockaden 2. und 3. Grades
- C Männliches Geschlecht
- D Schnelle Injektion des Pharmakons

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 9/2013

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Kardiovaskuläre UAW von Psychopharmaka

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 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

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

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. 11 2013 bis
15. 12. 2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Dezember 2013 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

IRIS nach Absetzen von TNF- α -Inhibitoren unter der systemischen Therapie einer Tuberkulose oder Pilzinfektion

L. Heymans und B. Keller-Stanislawski, Langen

Zu TNF- α - (Tumornekrosefaktor-alpha-) Inhibitoren gibt es eine Reihe von Fallberichten, bei denen es unter der kausalen Therapie einer Tuberkulose oder von invasiven Pilzinfektionen nach Absetzen des TNF- α -Inhibitors zu einer unerwarteten klinischen Verschlechterung kam. In diesen Fällen wurde von den Autoren eine Reaktion vermutet, die dem Immunrekonstitutionssyndrom (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) ähnelt. Grundsätzlich gehören schwere Infektionen zu den bekannten Risiken der TNF- α -Inhibitoren. Die Fachinformation geht insbesondere auf Tuberkulose (Tbc) und invasive Pilzinfektionen ein [1, 2]. Es ist auch mit einer Reaktivierung einer latenten Tbc, dem Befall durch atypische Mykobakterien oder opportunistische Erreger zu rechnen [3, 4].

Hintergrund

IRIS wurde zuerst bei Patienten mit erworbener Immundefizienz (AIDS) beschrieben. Es handelt sich um eine paradoxe klinische Verschlechterung nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung einer opportunistischen Infektion [5, 6]. Bei HIV-positiven Patienten trat das Syndrom typischerweise auf, kurz nachdem eine (hoch aktive) antiretrovirale Therapie (HAART) wegen AIDS begonnen wurde, die ein rasches Wiedereinsetzen der zellulären Immunität zur Folge hatte [6–8]. Die Literaturberichte weisen auf die Möglichkeit hin, dass bei Abbruch der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren, insbesondere bei den monoklonalen Antikörpern Infliximab und Adalimumab, der gleiche Mechanismus in Gang gesetzt wird, indem das Immunsystem in der Phase der Erholung nach Suppression mit einer übermäßigen Entzündungsantwort reagiert und klinisch das Bild eines IRIS hervorruft. Bei einem IRIS ist es vordringlich, die zugrunde liegende Infektion zu behandeln. In den Fallberichten wurde verschiedentlich eine erfolgreiche Steroidtherapie bei Fortführung der Chemotherapie erwähnt [5]. Bei Luftnot infolge Kompression der Trachea durch Lymphknotenkonglomerate erfolgte außerdem eine chirurgische Intervention. Der Einsatz der Steroide

sollte allerdings erst dann erwogen werden, wenn eine Therapierefraktärität, Complianceprobleme oder eine andere Infektion als Ursache für die klinische Verschlechterung ausgeschlossen werden können. Paradoxe Reaktionen unter der Tbc-Behandlung können mitunter lebensbedrohliche Ausmaße annehmen, zum Beispiel bei disseminierter Tbc und ZNS-Beteiligung [9, 10]. Unter der Vorstellung, dass TNF- α -Inhibitoren die zelluläre Immunantwort auf Mykobakterien bremsen, wurde bei Steroidresistenz sogar der Einsatz von Infliximab beschrieben [11].

Falldefinition

Eine klare, allgemein akzeptierte Falldefinition für IRIS fehlt. In den Publikationen werden folgende Schlüsselsymptome herausgestellt, die die paradoxen Reaktionen während des IRIS und die Charakteristika des ungünstigen Verlaufs der behandlungspflichtigen interkurrenten Infektionskrankheit einschließen:

- Unerwartete klinische Verschlechterung trotz einer zunächst erfolgreichen Chemotherapie (bei Ausschluss von Resistenz- oder Complianceproblemen) [3, 11–20]
- Neu auftretende Luftnot bei bekannter Lungenaffektion [13, 15, 18, 21, 22]

- Intrapulmonale (miliare) progressive Aussaat der Infektion [3, 20, 23–26]
- ZNS-Beteiligung und/oder erstmalige zerebrale Infektionsherde [10, 27]
- Fieber [11, 14, 18, 20]
- Lymphknotenschwellungen mit teils tumorartigem Ausmaß, zentrale Nekrotisierung oder Verkäsung möglich [11, 13, 15, 16, 20, 21, 25, 28, 29]
- Quantitativer Anstieg von Keimindikatoren (zum Beispiel Anstieg des Histoplasma-Antigens) [13]
- Zytokinausschüttung durch aktivierte T-Zellen (Aktivierung infolge des mykobakteriellen Antigens) [11, 19]
- Klinische Verbesserung nach Gabe von Steroiden [10, 11, 13–15, 17, 18, 20, 25–28, 30, 31]

Verdachtsfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden insgesamt 22 Fälle mit Verdacht auf IRIS nach TNF- α -Inhibitoren gemeldet, davon sechs zu Adalimumab [3, 10, 21, 27] und 14 zu Infliximab [4, 13, 18, 22, 32–34] sowie jeweils eine

Nachdruck aus Bulletin für Arzneimittelsicherheit 2013;(2):12–6 mit freundlicher Genehmigung

L. Heymans, Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen

Tab. 1. Publierte Verdachtsfälle zum Auftreten eines IRIS nach Absetzen von Adalimumab oder Infliximab

Literatur	Alter [Jahre]	Geschlecht	Indikation	TNF- α -Inhibitor	Dauer der TNF- α -Inhibitor-Behandlung	Infektion	Zeit bis zum Auftreten von IRIS nach Absetzen der Therapie	IRIS-Symptome	Behandlung des IRIS	Ausgang
14	38	w	M. Crohn	Adalimumab	10 Monate	Tbc	2 Monate	Fieber, Chylothorax links, Lymphknotenvergrößerung	Glucocorticoid	Gebessert
16	32	m	Psoriasis	Adalimumab	5 Monate	Disseminierte Tbc	8 Wochen	Fieber, vergrößerte, konfluierende mediastinale Lymphknoten mit Nekrose	Keine	Unbekannt
21	68	w	M. Crohn	Adalimumab	3 Monate	Disseminierte Tbc	1 Monat	Kavernenbildung Lunge, inguinale nekrotisierende Lymphknoten	Keine	Wiederhergestellt
3	56	w	Rheumatoide Arthritis	Adalimumab	Nicht mitgeteilt	Cryptococcus Pneumonie	1 Woche	Progressive Verschlechterung des radiologischen Befunds, einseitiger Pleuraerguss	Keine	Gebessert
42	38	m	Psoriasis	Adalimumab	4 Jahre	Tbc Pneumonie	3 Wochen	Fieber, konfluierende Infiltrate im Röntgen-Thorax	Nicht-spezifiziert	Gebessert
27	17	w	SAPHO	Adalimumab	3 Jahre	Disseminierte Tbc, septischer Schock	? (mehrere Wochen)	Kopfschmerzen, neue zerebrale Herde, Liquor erneute Pleozytose	Glucocorticoid	Nicht wiederhergestellt
9, 10	63	w	Rheumatoide Arthritis	Adalimumab	4 Monate	Disseminierte Tbc	2 Wochen	Zerebraler Infarkt	Glucocorticoid	Bleibender Schaden
13	46	m	Rheumatoide Arthritis	Adalimumab	4 Monate	Histoplasmose	Unbekannt	Verschlechterung der Leberfunktion	Keine	Wiederhergestellt
13	28	w	M. Crohn	Adalimumab	3 Monate	Histoplasmose	Unbekannt	Bauchschmerzen, neue Milzläsionen, hiläre Lymphadenopathie und pulmonale Knoten im CT	Keine	Wiederhergestellt
26	29	w	Rheumatoide Arthritis	Adalimumab	8 Monate	Tbc	13 Tage	ARDS, Ausdehnung der Tbc-Läsionen auf kontralaterale Lunge	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt
15	56	w	Spondylitis ankylosans	Infliximab	2 Monate	Miliar-Tbc	4 Monate	Supraclavikuläre Lymphadenopathie	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt
29	38	w	M. Crohn	Infliximab	2 Monate	Miliar-Tbc	3 Monate	Supraclavikuläre Lymphadenopathie	Operative Exzision	Unbekannt
13	66	w	Sarkoidose	Infliximab	3 Monate	Histoplasmose	10 Wochen	ARDS (Acute respiratory distress syndrome)	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt
13	50	m	Rheumatoide Arthritis	Infliximab	10 Wochen	Histoplasmose	Unbekannt	ARDS	Keine	Wiederhergestellt
13	60	w	M. Crohn	Infliximab	7 Monate	Histoplasmose	10 Wochen	ARDS	Keine	Wiederhergestellt
13	22	w	M. Crohn	Infliximab	3 Monate	Histoplasmose	Unbekannt	ARDS	Keine	Wiederhergestellt
13	46	w	M. Crohn	Infliximab	3 Jahre	Histoplasmose	Unbekannt	Vergrößerung des Lungenherdes, hiläre Lymphadenopathie	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt
23	24	m	M. Crohn	Infliximab	12 Monate	Lungen-Tbc	4 Monate	Miliar-Tbc, mediastinale Lymphadenopathie	Operative Exzision	Wiederhergestellt
28	49	m	Psoriatische Arthritis	Infliximab	12 Monate	Tbc	2 Monate	Nekrose der mediastinalen Lymphknoten, Pleura- und Perikarderguss	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt

Tab. 1. Publierte Verdachtsfälle zum Auftreten eines IRIS nach Absetzen von Adalimumab oder Infliximab (Fortsetzung)

Literatur	Alter [Jahre]	Geschlecht	Indikation	TNF- α -Inhibitor	Dauer der TNF- α -Inhibitor-Behandlung	Infektion	Zeit bis zum Auftreten von IRIS nach Absetzen der Therapie	IRIS-Symptome	Behandlung des IRIS	Ausgang
18	70	m	Rheumatoide Arthritis	Infliximab	5 Monate	Disseminierte Tbc	4 Tage	Rezidivierender Pleuraerguss	Glucocorticoid, operative Exzision	Unbekannt
22	36	w	M. Crohn	Infliximab	5 Jahre	MOTT (mycobacteria other than tuberculosis)	3 Wochen	Husten, Fieber, neue Lungeninfiltrate, Verschlechterung der Grunderkrankung	Antimikrobiotische und immunsuppressive Behandlung, nicht spezifiziert	Wiederhergestellt
17	35	m	Psoriatische Arthritis	Infliximab	Unbekannt	Tbc	5 Wochen	Rezidiv der initialen Symptome nach initialer Verbesserung	Glucocorticoid, operative Exzision	Gebessert
20	49	w	Rheumatoide Arthritis	Infliximab	2 Monate	Disseminierte Tbc	5 Wochen	Zunehmende Lymphknotenschwellung	Operative Exzision	Wiederhergestellt
20	48	w	Rheumatoide Arthritis	Infliximab	24 Monate	Disseminierte Tbc	2 Monate	Zunehmende Lymphknotenschwellung	Operative Exzision	Wiederhergestellt
20	56	m	Spondylitis ankylosans	Infliximab	2 Monate	Tbc	8 Wochen	Bildung einer Lungenkaverne	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt
20	21	m	M. Crohn	Infliximab	1 Monat	Extrapulmonale Tbc	4 Wochen	Zunehmende Schwellung der inguinalen Lymphknoten	NSAID	Wiederhergestellt
24	73	w	Rheumatoide Arthritis	Infliximab	12 Monate	Tbc	3 Monate	Verschlechterung der Lungeninfiltrate	Keine	Wiederhergestellt
25	28	m	M. Crohn	Infliximab	2 Jahre	Tbc	2-3 Monate	Lymphknotenabszess, Verschlechterung der CT-Befunde	Glucocorticoid, operative Exzision	Wiederhergestellt

Spontanmeldung zu den beiden monoklonalen Antikörpern. Weitere Verdachtsfälle wurden in der Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance der EMA identifiziert, darunter waren ein Literaturverweis zu Adalimumab [21], vier Referenzen zu Infliximab [2, 25, 26, 30] und eine übergreifende Arbeit zu verschiedenen TNF- α -Inhibitoren (einschließlich Adalimumab, Infliximab und ein Fall zu Etanercept) [19]. Nicht bei allen Meldungen mit Bezug auf eine Literaturstelle konnte die Referenz verifiziert werden.

Grundlage der tabellarischen Übersicht (Tab. 1) sind Fallberichte mit Verdacht auf IRIS bei insgesamt 28 Patienten (11 Männer, 17 Frauen) nach Adalimumab (n=10) oder Infliximab (n=18) im Alter von 17 bis 73 Jahren (Median 46 Jahre). Ein isolierter Verdachtsfall auf IRIS nach Absetzen von Etanercept wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Die Dauer der Behandlung mit einem monoklonalen TNF- α -Inhibitor betrug zwischen drei Monaten und vier Jahren (Adalimumab) beziehungsweise einem Monat und fünf Jahren (Infliximab). Die Indikation für den TNF- α -Inhibitor waren Morbus Crohn (11), rheumatoide Arthritis (9), Psoriasis/psoriatische Arthritis (4), Spondylitis ankylosans (2), Sarkoidose (1) oder ein Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostose-Osteomyelitis-Syndrom „SAPHO“ (1). Bei 20 der 28 Fallmeldungen bestand die behandlungspflichtige Infektion in einer klinischen Erscheinungsform der Tuberkulose und bei acht Fällen in einer (invasiven) Pilzinfektion. Die kürzeste Zeitspanne zwischen Absetzen des monoklonalen Antikörpers und ersten Verdachtssymptomen eines IRIS war eine Woche, das längste Intervall lag bei vier Monaten.

Das auf IRIS beruhende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko lässt sich aufgrund der ausgeprägten Confounder-Situation nicht generell bestimmen. In einer Kohorte von 19 Patienten mit TNF- α -Inhibitor-Verordnung wegen unter anderem (jugendlicher) rheumatoider Arthritis, Sarkoidose oder Psoriasis entwickelten acht Patienten nach Therapieabbruch und unter Behandlung der erworbenen Histoplasmose ein IRIS (42%) [13].

In einer Auswertung eines Kollektivs von 284 mit Infliximab behandelten Patienten, von denen sechs Patienten

eine behandlungspflichtige aktive Tbc entwickelt hatten, zeigten vier (67%) eine paradoxe Reaktion unter antituberkulöser Therapie [20].

Die in der Literatur beschriebenen Fälle einer paradoxen Reaktion nach Absetzen von TNF- α -Inhibitoren hatten insgesamt einen günstigen Ausgang (Tab. 1).

Diskussion

An ein Immunrekonstitutionssyndrom sollte gedacht werden, wenn es nach Absetzen von monoklonalen TNF- α -Inhibitoren trotz effektiver Therapie einer Infektion zu einer paradoxen klinischen/radiologischen Verschlechterung kommt. Da es keine eindeutige Diagnostik eines IRIS gibt, ist es wichtig, Resistenzen beziehungsweise eine Überempfindlichkeitsreaktion auf die Chemotherapie sowie eine andere Infektion auszuschließen. Eine Standardtherapie des IRIS gibt es nicht, da entsprechende Studien fehlen. Neben der chirurgischen Intervention bei Luftnot durch Trachealkompression infolge massiver Lymphknotenschwellungen wurden Therapieversuche mit Corticosteroiden gemacht, allerdings sind die geeignete Dosis und die Dauer der Glucocorticoid-Therapie unklar.

IRIS wurde nicht nur nach Absetzen von TNF- α -Inhibitoren beschrieben, sondern auch nach Absetzen anderer immunsuppressiver monoklonaler Antikörper. So wurde IRIS im Zusammenhang mit dem Absetzen von Natalizumab bei multifokaler Leukoencephalopathie (PML) durch Reaktivierung des JC-Virus beobachtet [35, 36]. Auch zu anderen monoklonalen Antikörpern (z.B. Rituximab, Bevacizumab) gibt es Literaturhinweise, die einen Zusammenhang zum IRIS herstellen [37, 38].

Die Spontanmeldungen zu den über das zentralisierte Verfahren in der EU zugelassenen Arzneimitteln werden regelmäßig auch auf EU-Ebene auf mögliche Signale untersucht. Nach Artikel 21 der Durchführungsverordnung [39] ist der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) aktuell in die Bewertung des IRIS-Signals aus der Pharmakovigilanz-Datenbank EudraVigilance zu den

Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren Adalimumab und Infliximab einbezogen [40, 41].

Fazit

Weitere Analysen der Spontanberichterstattung und der Berichte aus Studien sind notwendig, um eine endgültige Bewertung des potenziellen Signals zu ermöglichen. Anwender von TNF- α -Inhibitoren sollten mögliche Reaktionen wie IRIS klinisch in Betracht ziehen und durch Meldung von Verdachtsfällen eine medizinische Basis für eine bessere Risikoanalyse ermöglichen.

Referenzen

(Aus Platzgründen sind Zeitschriftenartikel, die über ihre bibliographischen Angaben identifizierbar sind, hier ohne Titel des Artikels abgedruckt. Das ausführliche Literaturverzeichnis finden Sie unter www.arzneimitteltherapie.de im Inhaltsverzeichnis des vorliegenden Hefts.)

- European Medicines Agency (EMA). Fachinformation Humira®. Update: 15.04.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Fachinformation REMICADE®. Update: 11.06.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- Cadena J, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;64:327-30.
- Winthrop KL, et al. Clin Infect Dis 2008;46:1738-40.
- Berger JR. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Update: 26.07.2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/07/WC500109645.pdf
- DeSimone JA, et al. Ann Intern Med 2000;133:447-54.
- Cinque P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis 2009;9:625-36.
- Dhasmana DJ, et al. Drugs 2008;68:191-208.
- Saito T. A case of systemic dissemination tuberculosis with complicated treatment course induced by adalimumab. The 87th Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis. (nicht recherchierbar) 2012;87:315.
- Tanaka T, et al. A case of generally disseminated tuberculosis, which was followed by complicated treatment course, following administration of adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis. The 194th Kanto regional meeting of the Japanese Respiratory Society. (nicht recherchierbar) 2011.
- Blackmore TK, et al. Clin Infect Dis 2008;47:e83-5.
- Barber DL, et al. Nat Rev Microbiol 2012;10:150-6.
- Hage CA, et al. Clin Infect Dis 2010;50:85-92.
- Jorge-Ripper C, et al. Rev Clin Esp 2012;212:219-21.

- Melboucy-Belkhir S, et al. Int J Infect Dis 2010;14:e333-4.
- Moureau C, et al. Am J Med 2012;125:e9-10.
- Psychogiou M, et al. Scand J Rheumatol 2012;41:401-3.
- Szerszen A, et al. J Clin Rheumatol 2009;15:417-8.
- Tadokera R, et al. Eur Respir J 2011;37:1248-59.
- Vidal CG, et al. Clin Infect Dis 2005;40:756-9.
- Rivoisy C, et al. Joint Bone Spine 2011;78:312-5.
- Salvana EM, et al. J Infect 2007;55:484-7.
- Arend SM, et al. Clin Infect Dis 2007;45:1470-5.
- Belknap R, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:1057-8.
- O'Dowd C, et al. Tuberculosis complicated by immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient on anti-TNF alpha therapy for Crohn's disease. BMJ Case Rep 2011.
- Wallis RS, et al. Clin Infect Dis 2009;48:1429-32.
- Hess S, et al. Eur J Pediatr 2011;170:1337-42.
- Metaxas EI, et al. Monaldi Arch Chest Dis 2010;73:44-50.
- Yoon YK, et al. J Med Case Rep 2009;3:6673.
- Meintjes G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:369-77.
- Meintjes G, et al. AIDS 2010;24:2381-90.
- Carpentier S, et al. Mycobacterium colombiense infection diagnosed at colonoscopy in a patient treated with infliximab (Canadian Digestive Diseases Week, Abstracts 2012, A203). Update: 24.02.2012. Verfügbar unter: <http://www.pulsus.com/cddw2012/abs/203.htm>
- Feurle GE, et al. Ann Intern Med 2010;153:710-7.
- Lam A, et al. J Rheumatol 2006;33:817-9.
- European Medicines Agency (EMA). TYSABRI® - SmPC (Fachinformation). Update: 18.02.2013 Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Sicherheitsinformation: Tysabri - Natalizumab. Update: 18.02.2010. Verfügbar unter: <http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2010/ablage2010/2010-02-18-rhb-tysabri.html>
- Canaani J, et al. J Clin Oncol 2013;31:e178-80.
- Ruiz-Cruz M, et al. AIDS 2011;25:1241-3.
- Amtsblatt der Europäischen Union. Durchführungsverordnung (EU) No 520/2012 der Kommission vom 19. Juni 2012 über die Durchführung der vorgesehenen Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Update: 20.06.2012. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module IX - Signal management. Update: 22.06.2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 10-13 June 2013, Signals assessment and prioritisation. Update: 07.06.2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/06/event_detail_000602.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3
- Anonymous. Adalimumab: hearing loss, and IRIS following adalimumab withdrawal: case report. Reactions Weekly 2009;1280:8.

Klinische Studie

HIV-Therapie

Dolutegravir bei antiretroviral-naiven Erwachsenen auch langfristig wirksam

In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie (SPRING-2) erwies sich die einmal tägliche Gabe einer Dolutegravir enthaltenden antiretroviralen Kombinationstherapie der zweimal täglichen Anwendung einer entsprechenden Raltegravir enthaltenden Therapie bei HIV-1-positiven antiretroviral-naiven Erwachsenen nach einer Behandlungszeit von 96 Wochen als nicht unterlegen. In beiden Studienarmen wurde eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dokumentiert. Im Dolutegravir-Arm war auch nach der 96. Behandlungswoche keine Resistenz gegen Dolutegravir oder die therapeutisch eingesetzten Reverse-Transkriptase-Inhibitoren nachzuweisen. Dolutegravir wurde inzwischen von der FDA für die Kombinationstherapie bei HIV-1-Infektionen für Patienten ab 12 Jahre zugelassen.

Integrase-Inhibitoren sind eine neue Gruppe antiretroviraler Antiinfektiva mit hoher antiviraler Aktivität, guter Verträglichkeit und Sicherheit. Nach Zulassung von *Raltegravir* (Isentress®) für die Behandlung antiretroviral vortherapierter und antiretroviral-naiver HIV-1-Patienten wurde im vergangenen Jahr auch *Elvitegravir* von der US Food and Drug Administration (FDA) als fixe Viererkombination (Stribild®) mit dem „Booster“ Cobicistat und den nukleos(t)idischen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) Tenofovir und Emtricitabin für die HIV-1-Therapie bei antiretroviral-naiven Patienten zugelassen. Die europäische Arzneimittelkommission (EMA) erteilte inzwischen ebenfalls eine entsprechende Zulassung.

Trotz guter Wirksamkeit und Verträglichkeit hat die Anwendung von Raltegravir und Elvitegravir einige Nachteile: Raltegravir muss zweimal täglich eingesetzt werden und zeigt im Vergleich mit Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitoren eine niedrige genetische Barriere zur Resistenzbildung. Das bedeutet, dass nur wenige Mutationen im HIV-Genom ausreichen, um einen Verlust der klinischen Aktivität dieses Wirkstoffs herbeizuführen. Ähnliches gilt auch für Elvitegravir, das zudem, da es nur eine Halbwertszeit von etwa drei Stunden aufweist, zusammen

mit einem Booster eingesetzt werden muss, wodurch vermehrt Interaktionen mit anderen Arzneistoffen auftreten können. Elvitegravir wurde zudem bislang nur als fixe Kombination zugelassen und muss mit der Nahrung eingenommen werden.

Ein weiterer, seit kurzem unter anderem in den USA verfügbarer Integrase-Inhibitor ist *Dolutegravir* (Tivicay®). Dolutegravir wurde von der FDA im August dieses Jahres für die Kombinationstherapie von HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die EMA-Zulassung wird für das kommende Jahr erwartet. Dolutegravir besitzt eine etwa 14-stündige Eliminationshalbwertszeit, was eine einmal tägliche Anwendung ohne Boosterung ermöglicht. Dolutegravir kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden und zeigte in den bisherigen Untersuchungen in vitro und in vivo eine hohe genetische Barriere zur Resistenzbildung.

Studienziel und -design

SPRING-2 ist eine fortlaufende, multinationale, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir im Rahmen eines optimierten antiretroviralen Therapiekonzepts (Optimized

antiretroviral background regimen, OBR-Therapie) im Vergleich mit einer entsprechenden Raltegravir enthaltenden OBR-Therapie bei antiretroviral-naiven Patienten mit einer HIV-1-Infektion untersucht wird. Für die OBR-Therapie werden zwei der am häufigsten verwendeten NRTI-Inhibitor-Kombinationen – Koformulierung Tenofovir plus Emtricitabin (Truvada®) bzw. Abacavir plus Lamivudin (Epzicom-Kivexa®) – verwendet. Eingeschlossen sind Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren und mit einer HIV-1-RNA-Konzentration von mindestens 1000 Kopien pro Milliliter. Die Patienten erhielten randomisiert:

- einmal täglich 50 mg Dolutegravir plus OBR-Therapie (Tenofovir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin)
- zweimal täglich 400 mg Raltegravir plus OBR-Therapie

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen eine vollständige Suppression der Plasmavirämie (weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien pro Milliliter) nach 96 Wochen Behandlung nachzuweisen war (10%iges Nichtunterlegenheitsintervall). Sekundäre Endpunkte waren die CD4-Zellzahl (Veränderung seit Therapiebeginn), die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie (Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen) sowie die Ausbildung genotypischer bzw. phänotypischer Resistenzen.

Studienergebnisse

Nach 96-wöchiger Therapie wiesen 332 (81%) von 411 Patienten im Dolutegravir-Arm und 314 (76%) von 411 Patienten im Raltegravir-Arm eine vollständige Virussuppression auf, wodurch eine gute Wirksamkeit der Behandlungsregime in beiden Studienarmen und die Nichtunterlegenheit der Dolutegravir enthaltenden Therapie nachgewiesen wurde. Ein virologisches Nichtansprechen trat im Dolutegravir-Arm seltener auf als im Raltegravir-Arm (22 Patienten [5%] vs. 43 Patienten [10%]). In beiden Studienarmen wurde seit Therapiebeginn ein ähnlich starker Anstieg der CD4-Zellzahl registriert (Dolutegra-

vir: 276 Zellen/ μ l; Raltegravir: 264 Zellen/ μ l). Die Therapie wurde auch nach 96-wöchiger Behandlungszeit gut vertragen. Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Dolutegravir- und Raltegravir-Arm wurden Übelkeit (15% vs. 14%), Nasopharyngitis (13% vs. 14%), Diarrhö (14% vs. 13%) und Kopfschmerzen (14% vs. 13%) dokumentiert. Zwischen der 48. und 96. Behandlungswoche traten keine schweren therapieassoziierten Nebenwirkungen auf. Bei virologischem Nichtansprechen der Therapie ließen sich in beiden Studienarmen zwischen der 48. und 96. Behandlungswoche keine Resistenzen gegen Integrase- oder NRT-Inhibitoren nachweisen. In den ersten 48 Behandlungswochen waren im Raltegravir-Arm bei einem Patienten eine Raltegravir-Resistenz und bei vier Patienten Resistenzen gegen NRT-Inhibitoren aufgetreten. Bei Anwendung einer Dolutegravir enthaltenden Therapie traten im gesamten Behandlungszeitraum keine

Resistenzen gegen Dolutegravir oder die verwendeten NRT-Inhibitoren auf.

Fazit

In der SPRING-2-Studie erwies sich eine Dolutegravir enthaltende OBR-Therapie mit zwei der am häufigsten verwendeten NRT-Inhibitor-Kombinationen auch nach 96 Behandlungswochen als wirksames, sicheres und gut verträgliches Regime bei HIV-1-Patienten, die bislang noch nicht mit antiretroviralen Antiinfektiva therapiert wurden. Die Nichtunterlegenheit der Therapie im Vergleich mit der Raltegravir enthaltenden OBR-Therapie, die inzwischen in vielen aktuellen Empfehlungen als ein Regime der Wahl oder als wichtige Alternative für die Initialtherapie der HIV-1-Infektion angesehen wird, ist für die zukünftige antiretrovirale Therapie von großer Bedeutung. Dass Dolutegravir (im Gegensatz zu Raltegravir)

einmal täglich und (im Gegensatz zu Elvitegravir) ungeboostert eingesetzt werden kann, macht seine Anwendung besonders attraktiv. Die im Gegensatz zu Raltegravir und Elvitegravir hohe genetische Barriere zur Resistenzbildung, die auch in der SPRING-II-Studie bestätigt wurde, ist ein weiterer großer Vorteil.

Quellen

1. Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
2. Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013. doi:pii: S1473-3099(13)70257-3. 10.1016/S1473-3099(13)70257-3. [Epub ahead of print]

Dr. Ingo Stock,
Bonn

Arzneimitteltherapie - Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Pharmakologische Ansätze zur Therapie des Pfortaderhochdrucks

Behandlung autoimmuner Lebererkrankungen

Neuer monoklonaler Antikörper zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Personalisierte Therapie bei inflammatorischer Kardiomyopathie

Aus Forschung und Entwicklung

Chronisch thromboembolischer Lungenhochdruck

Riociguat als Therapieoption bei Inoperabilität

Riociguat wirkt gefäßerweiternd, antiproliferativ und antifibrotisch. In einer Phase-III-Studie konnte Riociguat die Gehstrecke von Patienten mit chronisch thromboembolischem Lungenhochdruck signifikant verbessern. Therapie der Wahl bleibt trotzdem die operative Thrombenentfernung.

Der chronisch thromboembolische pulmonale Hochdruck (CTEPH) geht mit einem erhöhten Blutdruck im Lungengefäßsystem einher, der zu einer *Rechtsherzinsuffizienz* führen kann. Die Lungenarterien werden dabei durch bereits organisierte Thromben verstopft, und die einzige kurative Therapie ist eine pulmonale Endarteriektomie, bei der die Thromben operativ entfernt werden. Es können jedoch nur etwa 63% der Patienten operiert werden, und 5 bis 35% haben trotz Operation einen bleibenden Lungenhochdruck. Bisher ist noch keine Arzneimittel-Therapie für den CTEPH zugelassen. Auf molekularer Ebene ist beim Lungenhochdruck die NO-Synthese gestört. Riociguat ist ein *Stimulator* der löslichen Guanylatcyclase (sGC), der unabhängig von NO wirkt. Gleichzeitig erhöht es die *Sensibilität* des Enzyms für NO. Durch die Enzymaktivität steigt die Konzentration an cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP), was gefäßerweiternde, antiproliferative und antifibrotische Wirkungen zur Folge hat. In bisherigen klinischen Studien verbesserte Riociguat die körperliche Belastungsfähigkeit und hämodynamische Parameter.

Studiendesign

Die CHEST-1 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension sGC-stimulator trial 1) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie der Phase III, in der die *Wirksamkeit* und das Profil der *unerwünschten Arzneimittelwirkungen* (UAW) von Riociguat bei Patienten mit inoperabler, oder persistierender bzw. rekurrender CTEPH nach Operation untersucht werden. Die Dosierung von

Riociguat wurde mit 3-mal täglich 1 mg oral begonnen und in Abhängigkeit vom arteriellen Blutdruck individuell über einen Zeitraum von acht Wochen angepasst. Die endgültige Dosis betrug zwischen 0,5 und 2,5 mg 3-mal täglich und wurde über weitere acht Wochen verabreicht. Der CHEST-1 schloss sich eine offene Langzeitstudie (CHEST-2) an. Primärer Endpunkt war die Differenz der 6-Minuten-Gehstrecke nach 16 Wochen im Vergleich zum Beginn der Studie. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen des pulmonalen Gefäßwiderstands, des N-terminalen Pro-Brain-natriuretic-Peptid-Spiegels (NT-proBNP, Herzinsuffizienz-Marker), der funktionellen WHO-Klasse, die Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung sowie verschiedene Scores zu Belastbarkeit und Lebensqualität. Daneben wurden bestimmte Laborparameter und unerwünschte Ereignisse (UE) dokumentiert.

Ergebnisse

Von Februar 2009 bis Februar 2012 wurden insgesamt 261 Patienten randomisiert:

- 173 in die Behandlungsgruppe und
 - 88 in die Placebo-Gruppe
- 77% der Patienten in der Riociguat-Gruppe nahmen am Ende der Studie die Maximaldosis von 2,5 mg 3-mal täglich ein. Nach 16 Wochen war die 6-Minuten-Gehstrecke in der Riociguat-Gruppe durchschnittlich um 39 m gestiegen, während sie in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 6 m sank (mittlere Differenz 46 m; 95%-Konfidenzintervall 25–67; $p < 0,001$). Der pulmonale Gefäßwiderstand sank um $226 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ in der Riociguat-Gruppe, während er in der

Placebo-Gruppe um $23 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ stieg. Ebenso verbesserten sich unter Riociguat die NT-proBNP-Werte und die funktionelle WHO-Klasse. In der Riociguat-Gruppe traten weniger klinische Verschlechterungen auf, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Schwere UE und Therapieabbrüche traten unter Riociguat nicht wesentlich häufiger auf als unter Placebo. Die häufigsten UE waren Rechtsherzinsuffizienz (3% in beiden Gruppen), Synkopen (2% in der Riociguat-Gruppe, 3% in der Placebo-Gruppe) und Bluthusten (2% in der Riociguat-Gruppe). In der Riociguat-Gruppe brachen fünf Patienten (3%) die Therapie wegen UE ab; in der Placebo-Gruppe waren es zwei Patienten (2%).

Diskussion

Sowohl die Gehstrecke als auch hämodynamische Parameter werden bei CTEPH-Patienten durch eine Arzneimittel-Therapie mit Riociguat deutlich gebessert. Riociguat ist möglicherweise die erste effektive, orale Therapie bei inoperabler CTEPH. Da die Gehstrecke nach erfolgreicher Operation aber durchschnittlich um 100 m verlängert wird, bleibt die pulmonale Endarteriektomie auf jeden Fall die Therapie der Wahl.

Archer kritisiert in seinem Kommentar, dass, wie bei fast allen Studien zum pulmonalen Hochdruck, nur Surrogatparameter gemessen und nicht das eigentliche Problem, nämlich die rechtsventrikuläre Herzfunktion, beurteilt wurde. Die 6-Minuten-Gehstrecke spiegelt zwar die Herzfunktion wider (und wird deshalb auch bei der WHO-Klassifikation berücksichtigt), darüber hinaus wird sie aber auch vom pulmonalen Gefäßwiderstand und der

Riociguat

- Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC)
- Seit September bzw. Oktober 2013 in Kanada und den USA als Adempas® zugelassen zur Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Funktion der Skelettmuskulatur beeinflusst. Daher kann sie nur bedingt als Marker für die Funktion des rechten Ventrikels angesehen werden.

Die Autoren dagegen argumentieren, dass die verwendeten hämodynamischen Parameter robuste und objektive Messungen erlauben und den weiteren Verlauf vorhersagen können. Ein Absinken des pulmonalarteriellen Widerstands ist beispielsweise assoziiert mit einem längeren Überleben nach Operation einer CTEPH.

Da Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase relativ wenige Effekte außerhalb ihres Zielbereichs haben und vergleichsweise wenige UAW auftreten, scheint ihre Anwendung sicher zu sein.

Fazit

Riociguat verbesserte die 6-Minuten-Gehstrecke, den pulmonalen Gefäßwiderstand und andere klinische Parameter bei Patienten mit inoperablem CTEPH, oder

rezidivierendem bzw. persistierendem Lungenhochdruck. Unerwünschte Ereignisse traten nicht wesentlich häufiger auf als in der Plazebo-Gruppe.

Quellen

Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.

Archer SL. Riociguat for pulmonary hypertension – a glass half full. *N Engl J Med* 2013;369:386–8.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Arterieller Lungenhochdruck

Riociguat als neue Therapieoption mit vergleichbarer Effektivität

Für Riociguat, einen Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), konnte in einer Phase-III-Studie mit Patienten, die einen pulmonalarteriellen Hochdruck zeigten, eine vergleichbare Wirksamkeit wie für bereits zugelassene Arzneimittel nachgewiesen werden. Unerwünschte Wirkungen traten in der Behandlungs- und der Plazebo-Gruppe etwa gleich häufig auf, sodass die Anwendung relativ sicher erscheint.

Pulmonalarterieller Hochdruck (PAH) entsteht durch einen fortschreitenden Umbau der arteriellen Gefäßwand. Er ist häufig idiopathisch, kann aber auch sekundär auftreten, beispielsweise infolge einer Bindegewebserkrankung. Üblicherweise wird mit Phosphodiesterase-5-Hemmern, Prostanoiden oder Endothelin-Rezeptorantagonisten behandelt, um den Gefäßwiderstand in der Lunge zu senken und dadurch das Herz zu entlasten. Trotz verschiedener zugelassener Arzneimitteltherapien sterben jedes Jahr etwa 15% der Betroffenen. Bei der PATENT-1 (Pulmonary arterial hypertension sGC-stimulator trial 1) werden Wirksamkeit und das Profil unerwünschter Wirkungen von Riociguat bei Patienten mit symptomatischem PAH untersucht.

Studiendesign

Die PATENT-1 ist vom Studienaufbau her vergleichbar mit der CHEST-1 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension sGC-stimulator trial 1). Die Studienpatienten nahmen entweder keine anderen Arzneimittel ein oder wurden mit Endothelin-Rezeptorantagonisten oder nichtintra-

venösen Prostanoiden behandelt. Als Begleitmedikation waren orale Antikoagulantien, Diuretika und eine unterstützende Sauerstofftherapie erlaubt. Nach einer 8-wöchigen Anpassungsphase wurde die Riociguat-Dosis (0,5–2,5 mg 3 × täglich) für weitere vier Wochen beibehalten. Die 6-Minuten-Gehstrecke wurde 12 Wochen nach Beginn der Studie ermittelt. Zu explorativen Zwecken gab es eine weitere Gruppe, die Riociguat bis maximal 1,5 mg 3-mal täglich erhielt. Diese Gruppe wurde aber nicht in die Auswertung mit einbezogen. Der PATENT-1 schloss sich eine offene Langzeitstudie (PATENT-2) an.

Ergebnisse

Von Dezember 2008 bis Februar 2012 wurden insgesamt 443 Patienten in die Studie eingeschlossen:

- 126 in der Plazebo-Gruppe
- 254 in der Riociguat-Gruppe bis 2,5 mg 3-mal täglich
- 63 in der Riociguat-Gruppe bis 1,5 mg 3-mal täglich

44% der Patienten wurden zusätzlich mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten behandelt, 6% mit Prostanoiden (vorwiegend inhalativ), 50%

erhielten keine zusätzliche Therapie. 75% der Patienten in der Riociguat-Gruppe nahmen am Ende der Studie die maximale Dosis von 2,5 mg 3-mal täglich ein.

Die 6-Minuten-Gehstrecke war bei den Patienten der Riociguat-Gruppe (Maximaldosis 2,5 mg) um durchschnittlich 30 m länger als zu Beginn der Studie, während sie in der Plazebo-Gruppe um durchschnittlich 6 m abnahm (mittlere Differenz 36 m, 95%-KI 20–52; $p < 0,001$). Eine Verlängerung der Gehstrecke war sowohl bei vorbehandelten als auch bei Patienten ohne weitere Arzneimittel in vergleichbarem Umfang zu beobachten. Patienten der funktionellen WHO-Klassifikation III oder IV hatten einen signifikant höheren Nutzen durch die Riociguat-Therapie als Patienten der Klasse I oder II. Riociguat verbesserte den pulmonalen Gefäßwiderstand, die kardiale Auswurfleistung, den N-terminalen Pro-Brain-natriuretische Peptid-Spiegel (NT-proBNP), die WHO-Klasse und den Dyspnoe-Score. Das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellte sich ähnlich dar wie in der CHEST-1.

Diskussion

Archer bemängelt in seinem Kommentar den eher bescheidenen Therapieerfolg (Verlängerung der Gehstrecke um nur 36 m gegenüber Plazebo), sagt aber auch, dass viele andere Therapeutika, wie Tadalafil oder Bosentan (Endothelin-1-Rezeptorantagonist), auch nicht viel besser wirken. Die Grenze, ab der ein Wechsel der Arzneimittel-Therapie gerechtfertigt erscheint, liegt bei einer Verlängerung der Gehstrecke um mindestens 33 m und wird in der

PATENT-1 nur knapp erreicht. Die Autoren dagegen vermuten, dass die Verlängerung der Gehstrecke deutlicher ausfallen würde, wenn vorwiegend Patienten mit einer WHO-Klassifikation von III und IV in der Studienpopulation wären. Während Archer kritisiert, dass Riociguat bei Patienten ohne zusätzliche Medikation nicht deutlich besser wirkt, als bei Patienten, die bereits Arzneimittel erhalten, stellen die Autoren diese Tatsache eher positiv dar,

da Riociguat selbst bei den Patienten noch eine Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke bewirkt, die bereits mit den üblichen Arzneimitteln therapiert werden.

Fazit

Riociguat führt bei Patienten mit PAH zwar nur zu einer moderaten Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, ist in seiner Wirksamkeit aber vergleichbar mit anderen

zugelassenen Arzneimitteln und kann somit eine weitere Therapieoption darstellen.

Quellen

Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.

Archer SL. Riociguat for pulmonary hypertension – a glass half full. *N Engl J Med* 2013;369:386–8.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Hepatitis-C-Virusinfektion

Neue Behandlungsoption ohne Interferon

In einer klinischen Phase-IIb-Studie zeigten 52 bis 69% der Patienten, die mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert waren und mit der Interferon-freien Dreifachkombination aus Faldaprevir/Deleobuvir plus Ribavirin behandelt wurden, eine anhaltende virologische Antwort. Diese war abhängig vom jeweiligen genetischen Subtyp.

Die derzeitige Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1, dem häufigsten und am schwierigsten zu behandelnden Genotyp, besteht aus Kombinationen mit pegyliertem Interferon. Diese Strategien sind mit starken unerwünschten Wirkungen behaftet, außerdem werden Interferone von vielen Patienten nicht vertragen oder sind kontraindiziert, was häufig zu Therapieabbrüchen führt. Um die Erfolgsraten und die Compliance zu verbessern, wird intensiv nach Alternativen zu einer Interferon-Therapie gesucht.

Studienziel und -design

In einer randomisierten, offenen, klinischen Phase-IIb-Studie (SOUND-C2) wurde eine Kombination aus dem Protease-Inhibitor *Faldaprevir* und dem nichtnukleosidischen Polymerase-Inhibitor *Deleobuvir* mit und ohne zusätzliche Gabe des Nukleosid-Analogons *Ribavirin* zur Behandlung von Hepatitis-C-Patienten des Genotyps 1 untersucht. In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 362 unbehandelte Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 aus 48 Kliniken in Europa, Australien und Neusee-

land. Alle Studienteilnehmer wiesen eine kompensierte Lebererkrankung auf und wurden bei Studienbeginn hinsichtlich ihres virologischen Subtyps (1a oder 1b) stratifiziert.

Die Probanden wurden randomisiert in folgende fünf Behandlungsgruppen aufgeteilt:

- Gruppe 1: Faldaprevir (120 mg einmal täglich), Deleobuvir (600 mg dreimal täglich) plus Ribavirin über 16 Wochen
- Gruppe 2: Faldaprevir (120 mg einmal täglich), Deleobuvir (600 mg dreimal täglich) plus Ribavirin über 28 Wochen
- Gruppe 3: Faldaprevir (120 mg einmal täglich), Deleobuvir (600 mg dreimal täglich) plus Ribavirin über 40 Wochen
- Gruppe 4: Faldaprevir (120 mg einmal täglich), Deleobuvir (600 mg zweimal täglich) plus Ribavirin über 28 Wochen
- Gruppe 5: Faldaprevir (120 mg einmal täglich), Deleobuvir (600 mg dreimal täglich) ohne Ribavirin über 28 Wochen

Der primäre Studienendpunkt war definiert als anhaltende virologische Antwort (Sustained virologic response = SVR) 12 Wochen nach Beendigung der Therapie.

Studienergebnisse

Hinsichtlich des Behandlungserfolgs in Abhängigkeit von der *Therapiedauer* wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studienarmen gefunden. So beliefen sich die SVR-Raten in Gruppe 1 und 2, die über 16 beziehungsweise 28 Wochen therapiert wurden, auf 59% und in Gruppe 3, die 40 Wochen lang behandelt wurde, auf 52%.

Auch die variierende *Dosierung von Deleobuvir* resultierte nicht in einem deutlichen Unterschied im Behandlungserfolg: Gruppe 2, die über 28 Wochen eine Tagesdosis von 1800 mg Deleobuvir erhielt, erzielte eine SVR-Rate von 59% gegenüber 69% in Gruppe 4, deren Teilnehmer im gleichen Zeitraum mit einer Tagesdosis von 1200 mg behandelt wurden ($p=0,15$).

Ein signifikanter Behandlungsvorteil ließ sich dagegen mit der zusätzlichen Gabe von *Ribavirin* beobachten. 12 Wochen nach Therapieende lag die SVR-Rate in Gruppe 2, die über 28 Wochen Ribavirin erhielt, bei 59%, im Vergleich zu 39% in Gruppe 5, bei der über die gleiche Dauer kein Ribavirin eingesetzt wurde ($p=0,03$). Weiterhin wurden bei Patienten ohne zusätzliche Gabe des Nukleosid-Analogons häufiger virologische Durchbrüche beobachtet.

Das Ansprechen auf die Kombinationstherapie war signifikant abhängig vom *genetischen Subtyp*, wobei Patienten mit dem Subtyp 1b oder dem Genotyp IL28B CC am meisten profitierten. So bewegte sich 12 Wochen nach Behandlungsende die SVR-Rate von Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1b-Virusinfektion zwischen 56 und 85%, im Vergleich zu 11 bis 47% bei Patienten mit einer Genotyp-1a-Infek-

tion. Probanden mit einem IL28B-CC-Genotyp wiesen eine SVR-Rate von 58 bis 84% auf, gegenüber 33 bis 64% bei denjenigen mit Nicht-CC-Genotypen. Auch virologische Durchbrüche und Rezidive traten bei Patienten mit dem Genotyp 1a häufiger auf als bei solchen mit dem Genotyp 1b.

Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie fiel im Vergleich zu Interferon-haltigen Strategien günstig aus. Zu den häufigsten unerwünschten Effekten zählten Hitzewallungen, Photosensibilität, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö.

Fazit

Die Dreifachkombination aus Faldaprevir, Deleobuvir und Ribavirin könnte sich als vielverspre-

chende Interferon-freie Behandlungsoption für eine chronische HCV-Infektion erweisen. Dafür sprechen das günstigere Nebenwirkungsprofil und eine überschaubare Therapiedauer. Bereits nach 16 Wochen konnte eine ähnliche SVR-Rate erzielt werden wie bei einer längeren Anwendung von bis zu 40 Wochen. Auch die Dosierung von Deleobuvir muss nicht hoch gewählt werden; die Tagesdosis von 1200 mg war der von 1800 mg sogar überlegen. Da insbesondere Patienten mit dem Genotyp 1b oder IL28B CC profitierten, kann die Therapie individuell abgestimmt werden. Bei Patienten mit dem Genotyp 1a erwies sich die Dreifachkombination als we-

niger geeignet. Eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg scheint auch die zusätzliche Gabe von Ribavirin zu spielen – ohne das Nukleosid-Analogon fielen die Ergebnisse deutlich schlechter aus.

Quelle

Zeuzem S, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:630–9.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

OPTiM-Studie

Talimogen Laherparepvec bei Melanom

Talimogen Laherparepvec (T-VEC) verbessert bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom das dauerhafte Ansprechen und die Ansprechrate im Vergleich zu GM-CSF signifikant. Dies zeigen die Ergebnisse der Phase-III-Studie OPTiM, die Ende September 2013 auf dem Europäischen Krebskongress in Amsterdam vorgestellt wurden.

In Talimogen Laherparepvec (T-VEC; Entwicklungsname OncoVEXGM-CSF) wurde Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) so modifiziert, dass es sich nur noch selektiv in Tumorzellen repliziert und die Tumorzelle lokal zerstört. Als Folge der lokalen Freisetzung von Tumorantigenen und der Produktion von humanem GM-CSF wird zusätzlich eine systemische Immunantwort gegen den Tumor ausgelöst.

Diese zweifache Wirksamkeit wurde durch die Entfernung der Virus-Gene ICP34.5 und ICP47 erreicht, die für eine effektive Virusreplikation im normalen Gewebe erforderlich sind. Normales Gewebe verfügt im Gegensatz zu vielen Tumorgeweben über intakte antivirale Verteidigungsmechanismen. Zusätzlich wurde in das Virus ein Gen für die Produktion von humanem GM-CSF eingebaut. Durch diese Umkodierung ist eine Replikation des modifizierten Virus in gesunden Zellen unwahrscheinlich, während die Replikation in Tumorzellen zu einem

lytischen Zelltod, zur Freisetzung potenzieller Tumorantigene und zur lokalen Produktion von GM-CSF führt. GM-CSF lockt Antigen-präsentierende Zellen an und aktiviert sie, wodurch diese wiederum eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort auslösen, mit der auch Tumorzellen an entfernten Stellen erreicht werden können.

Phase-III-Studie OPTiM

In der Phase-III-Studie OPTiM wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von T-VEC und GM-CSF verglichen. In

die Studie wurden 436 Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV aufgenommen und 2:1 randomisiert mit Talimogen Laherparepvec intraläsional alle zwei Wochen oder GM-CSF subkutan jeweils in den ersten 14 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus behandelt. Die Behandlung konnte bis zu 18 Monate dauern.

Primärer Endpunkt war die anhaltende Ansprechrate definiert als die Rate von komplettem oder partiellem Ansprechen über mindestens sechs Monate Dauer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten zum Beispiel das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrate, die Zeit bis zum Therapieversagen, die Dauer des Ansprechens und die Verträglichkeit.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt eines dauerhaften Ansprechens über mindestens sechs Monate (Tab. 1).

Das Ansprechen trat im Median 4,1 Monate nach der ersten T-VEC-Dosis

Tab. 1. OPTiM-Studie: Dauerhaftes Ansprechen beurteilt durch ein unabhängiges Komitee und durch die Untersucher selbst [2]

Ansprechraten	Unabhängiges Komitee		Untersucher	
	GM-CSF (n=141)	T-VEC (n=295)	GM-CSF	T-VEC
Anhaltende Ansprechrate	2,1 %	16,3 %	1,4 %	19,0 %
	OR 8,9 (2,7–29,2), p<0,0001		OR 16,3 (3,9–67,8), p<0,0001	
Objektives Ansprechen	5,7 %	26,4 %	6,4 %	30,8 %
• Komplettes Ansprechen	0,7 %	10,8 %	0,7 %	14,6 %
• Partielles Ansprechen	5,0 %	15,6 %	5,7 %	16,3 %

ein. Die mediane Dauer des Ansprechens im T-VEC-Arm wurde noch nicht erreicht. Eine Interimsanalyse zum Gesamtüberleben zeigte einen Trend zugunsten von T-VEC (HR=0,79; 95%KI 0,61–1,02).

Virustherapie ist gut verträglich

Die häufigsten mit T-VEC beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Fatigue, Schüttelfrost und Fieber, also grippeähnliche Symptome. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher traten nur selten auf.

Quellen

1. Andtbacka RHI, et al. J Clin Oncol 2013; 31(Suppl) Abstr. LB 9008 <http://meetinglibrary.asco.org/content/117592-132>.
2. Kaufman H, et al. European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract 3733.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Therapiehinweise

Schlaganfallprävention

Warfarin bei Patienten mit mechanischen Herzklappen Dabigatran überlegen

Bei einigen Patienten mit einer Herzklappenerkrankung ist es notwendig, mechanische anstelle von biologischen Herzklappen zu implantieren. Patienten mit mechanischen Herzklappen tragen ein hohes embolisches Schlaganfallrisiko und müssen daher lebenslang antikoaguliert werden. Dies erfolgte bisher mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin oder in Deutschland mit Phenprocoumon. Dabigatran (Pradaxa®) ist ein direkter oraler Thrombinhemmer, der in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern in der hohen Dosis von zweimal täglich 150 mg einer Antikoagulation mit Warfarin überlegen war. Daher wurde eine Phase-II-Studie durchgeführt, um die Sicherheit von Dabigatran bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz zu untersuchen.



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

RE-ALIGN war eine prospektive randomisierte Phase-II-Studie mit Probanden zwischen 18 und 75 Jahren. Zum einen wurden Patienten eingeschlossen, die aktuell eine mechanische Herzklappe in der Aorten- oder Mitralposition erhielten, zum anderen solche mit Mitralklappenersatz, der bereits mehr als drei Monate zurücklag. Die Studienteilnehmer wurden entweder mit Dabigatran oder Warfarin behandelt; das Randomisierungsverhältnis betrug 2:1. Im Rahmen der Studie wurde die Dosis von Dabigatran so eingestellt, dass die Patienten einen minimalen Plasmaspiegel von 50 ng/ml erreichten. Die initiale Dosis betrug je nach Nierenfunktion 150 mg zweimal täglich und konnte dann bis auf zweimal täglich 300 mg erhöht werden. Patienten,

die den erforderlichen Blutspiegel nicht erreichten, wurden auf einen Vitamin-K-Antagonisten umgestellt. In der Warfarin-Gruppe betrug der angestrebte INR (International normalized ratio) bei Patienten mit niedrigem Risiko (Aortenklappenersatz ohne zusätzliche Risikofaktoren) 2,0 bis 3,0 und bei den übrigen Patienten 2,5 bis 3,5. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf 12 Wochen. Als primärer Endpunkt galt der Blutspiegel von Dabigatran; sekundäre Endpunkte waren Schlaganfall, systemische Embolien, transientischämische Attacken, Thrombosen an der Herzklappe, Blutungskomplikationen, venöse Thromboembolien, Myokardinfarkte und Tod. Von den bis Studienabbruch 252 randomisierten Patienten erhielten

168 Dabigatran und 84 Warfarin. Beim Großteil der Patienten wurde die Aortenklappe ersetzt. Die Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt; 70% wiesen ein hohes thromboembolisches Risiko auf. Die pharmakologischen Untersuchungen zeigten, dass die Patienten in der Dabigatran-Gruppe 86% der Zeit einen unteren Plasmaspiegel von mindestens 50 ng/ml hatten. Die Mehrheit der Patienten wurde mit zweimal täglich 220 mg Dabigatran behandelt. In der Dabigatran-Gruppe traten neun Schlaganfälle und drei Myokardinfarkte auf (5 bzw. 2%), in der Warfarin-Gruppe traten diese Komplikationen nicht auf. Zu schwerwiegenden Blutungen kam es siebenmal in der Dabigatran-Gruppe und zweimal in der Warfarin-Gruppe; alle Blutungen traten perikardial auf. Das Sicherheitskomitee beendete die Studie vorzeitig.



Kommentar

Die RE-ALIGN-Studie war primär als Dosisfindungsstudie zur Vorbereitung auf eine größere Phase-III-Studie angelegt. Überraschend war das Ergebnis, das eindeutig zeigt, dass die Therapie mit Warfarin einer oralen Antikoagulation mit Dabigatran in dieser Patientenpopulation sowohl bezüglich der Verhinderung vaskulärer Ereignisse als auch der Vermeidung von schwerwiegenden Blutungskomplikationen überlegen ist. Dies spricht dafür, dass thromboembolischen Komplikationen bei Patienten mit künstlichen Herzklappen ein etwas anderer Mechanismus zugrunde liegt als bei Patienten mit Vorhofflimmern. Da die meisten

Patienten die minimale erforderliche Plasmakonzentration von Dabigatran erreichten, kann das Ergebnis nicht mit einer zu niedrigen Konzentration von Dabigatran erklärt werden. Das

Ergebnis hat klare klinische Implikationen: Patienten mit künstlichen Herzklappen müssen weiterhin mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden.

Quelle

Eikelboom JW, et al.; the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206–14.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Neurotraumatologie

Neuroprotektivum CDP-Cholin zeigt beim Schädel-Hirn-Trauma keine Wirksamkeit

Für CDP-Cholin, ein Neuroprotektivum, konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 1213 Patienten, die mittelschwere Schädel-Hirn-Traumen aufwiesen, keine Wirksamkeit gezeigt werden.

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

Trotz der Einführung von Sicherheitsgurten und Airbags gibt es noch immer viele traumatische Hirnschäden durch Verkehrsunfälle. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von neuroprotektiven Strategien untersucht, von denen aber keine bei der Behandlung von Schädel-Hirn-Traumen wirksam war. CDP-(Cytidin-5'-diphospho)-Cholin (engl. Citicoline; Abb. 1) ist in 59 Ländern zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas zugelassen, obwohl es bisher nur kleinere randomisierte Studien gibt.

Studiendesign

Die doppelblinde, randomisierte, klinische COBRIT-Studie (Citicoline brain injury treatment) [2] wurde zwischen 2007 und 2011 in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Finanzierung erfolgte durch das National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) in den USA. Aufgenommen wurden 1213 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und Nachweis einer substanziellen Hirnschädigung in der zerebralen Bildgebung. Die eine Hälfte der Patienten erhielt 90 Tage lang 2000 mg CDP-Cholin pro Tag, die andere Hälfte Placebo. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von neun neuropsychologischen Instrumenten, die üblicherweise bei Studien mit Schä-

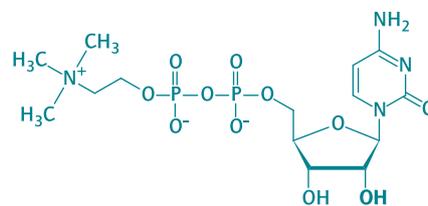


Abb. 1. Bei CDP-Cholin handelt es sich um ein Diphosphat des Cytidins, verknüpft mit Cholin

del-Hirn-Traumen verwendet werden. Diese Skalen wurden am Tag 90 nach dem Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt. Für die Auswertung wurde ein globaler statistischer Test verwendet. Sekundäre Endpunkte waren die funktionelle und kognitive Verbesserung der Ausfälle nach 30, 90 und 180 Tagen.

Studienergebnisse

Für keinen der eingesetzten neuropsychologischen Tests, kognitiven Funktionstests und Skalen ergab sich nach

Mammakarzinom

Prävention durch selektive Estrogenrezeptormodulatoren

Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) können Brustkrebs vorbeugen, bestätigt eine Metaanalyse von neun Placebo-kontrollierten Studien. Dieser präventive Effekt wird sowohl während der Therapie selbst als auch noch mindestens fünf Jahre nach Beendigung der Therapie beobachtet.

Mammakarzinome bei der Frau entstehen durch die langjährige progressive Veränderung einer vormals norma-

90 Tagen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die mit CDP-Cholin oder mit Placebo behandelt worden waren. Dies galt auch für die Auswertzeit nach 30 und 180 Tagen.

Kommentar

Diese öffentlich finanzierte Studie in den USA, die sehr gut geplant und durchgeführt wurde, ergibt keinerlei Hinweise für die Wirksamkeit von CDP-Cholin bei Patienten mit traumatischen Hirnschäden. Die Studie war deswegen vorzeitig abgebrochen worden. Damit zeigt eine große Studie, dass CDP-Cholin nicht nur beim Schlaganfall unwirksam ist [1], sondern auch beim Schädel-Hirn-Trauma. Es bleibt abzuwarten, wie die Zulassungsbehörden in den Ländern reagieren, in denen CDP-Cholin zur Behandlung von Schlaganfall und traumatischer Hirnschädigung zugelassen ist.

Literatur

1. Davalos A, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380:349–57. Epub 2012/06/14.
2. Zafonte RD, et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA* 2012;308:1993–2000.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Essen

CDP-Cholin

CDP-Cholin ist in Deutschland als diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke erhältlich (Ceraxon®).

sen Studien darauf hin, dass selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen oder Raloxifen Brustkrebs vorbeugen können. SERM entfalten über die Bindung an *Estrogenrezeptoren* ihre biologische Wirkung. Im *Brustgewebe* wirken sie wie Inhibitoren und vermindern so den Wachstumsstimulus für die Zellteilung. Am *Knochen* und *Endometrium* (Tamoxifen) wirken sie stimulierend, der *Cholesterolspiegel* wird gesenkt.

Die Dauer des präventiven Effekts der SERM am Brustgewebe ist bislang unklar. Eine internationale Forschergruppe untersuchte nun in einer Metaanalyse von neun Studien, wie effektiv SERM das Auftreten von Brustkrebs verhindern und wie lange dieser Effekt anhält.

Studiendesign

Basis der Analyse war eine Population von 83 399 Frauen, die im Median über 65 Monate mit einem SERM (Tamoxifen, Raloxifen, Arzoxifen oder Lasoxifen) beziehungsweise einem Placebo behandelt worden waren. In einer der Studien wurde Tamoxifen mit Raloxifen verglichen. In den meisten Fällen erhielten die Frauen einen SERM aufgrund eines erhöhten Risikos für Brustkrebs oder aufgrund einer Osteoporose. Der primäre Endpunkt der Metaanalyse war die Inzidenz an Mammakarzinomen während eines Follow-up von zehn Jahren.

Ergebnisse

Tumor-Inzidenz

Bei den beobachteten Patientinnen konnte die *Brustkrebs-Inzidenz* signifikant um insgesamt 38 % gesenkt werden (Hazard-Ratio [HR] 0,62; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,56–0,69; $p < 0,0001$). In den ersten fünf Jahren des Beobachtungszeitraums betrug die Reduktion sogar 42 % (HR 0,58; 95%-KI 0,51–0,66; $p < 0,0001$), während sie in

den folgenden fünf Jahren, in denen das SERM in der Regel nicht mehr eingenommen wurde, bei 25 % lag (HR 0,75; 95%-KI 0,61–0,93; $p = 0,007$). Damit profitieren Frauen von der Einnahme von SERM auch noch mindestens *fünf Jahre* nach Beendigung der Therapie. Aus den Daten der Studie ergab sich weiterhin, dass 42 Frauen mit SERM behandelt werden müssen, um innerhalb von zehn Jahren Therapie das Auftreten eines Mammakarzinoms zu verhindern (Number needed to treat).

Die Reduktion der Brustkrebs-Inzidenz beruht auf einer Reduktion der *Estrogenrezeptor-positiven Tumoren*. Auf Estrogenrezeptor-negative Tumoren hatten SERM – wie zu erwarten – keinen Einfluss. Ebenfalls gab es keine Hinweise auf eine Senkung der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität. Allerdings wäre im Hinblick auf diese Frage auch ein längeres Follow-up notwendig gewesen.

Weitere (unerwünschte) Arzneimittelwirkungen

Neben dem präventiven Effekt in Bezug auf Mammakarzinome hat die Therapie jedoch auch unerwünschte Wirkungen. *Thromboembolische Komplikationen* waren bei allen vier untersuchten SERM signifikant erhöht: Für Tamoxifen um 60 % (HR 1,60; 95%-KI 1,21–2,12; $p = 0,001$) und für Raloxifen um 45 % (HR 1,45; 95%-KI 1,18–1,76; $p < 0,0001$). Für Arzoxifen und Lasoxifen lag die Rate thromboembolischer Komplikationen noch erheblich höher.

Mit Tamoxifen zeigte sich außerdem, im Gegensatz zu den anderen SERM, ein deutlicher Anstieg der Endometriumkarzinome (Odds-Ratio [OR] 2,18; 95%-KI 1,39–3,42; $p = 0,001$).

Das Auftreten weiterer Tumoren blieb durch SERM unbeeinflusst. Ebenso hatte die Einnahme von SERM keinen

Effekt auf die Rate von Herzinfarkten, Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA).

Wirbelkörperfrakturen wurden signifikant um 34 % gesenkt (OR 0,66; 95%-KI 0,59–0,73), während extravertebrale Frakturen keine signifikante Reduktion zeigten.

Diskussion

Von den untersuchten SERM sind in Deutschland nur Tamoxifen und Raloxifen zugelassen, jedoch beide nicht zur Prävention eines Mammakarzinoms. Im Gegensatz dazu darf in den USA Tamoxifen mit dieser Indikation eingesetzt werden. In Großbritannien wird mittlerweile der Entwurf einer Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zum präventiven Einsatz von SERM diskutiert. Diese sieht vor, dass Frauen vor der Menopause mit einem Risiko für ein Mammakarzinom von $\geq 30\%$ Tamoxifen einnehmen sollen, nach der Menopause kann ihnen alternativ auch Raloxifen angeboten werden. Liegt ihr Risiko zwischen 17 % und 30 % sollte eine Therapie zumindest erwogen werden. Bei allen Patientinnen sollte immer eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden. Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom oder thromboembolischen Komplikationen in der Eigenanamnese sollten keine SERM empfohlen werden.

Quellen

1. Cuzick et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827–34.
2. Howell A, Evans DG. Breast cancer prevention: SERMs come of age. *Lancet* 2013;381:1795–6.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Kongresse, Symposien, Konferenzen

AZURE-Studie bei Mammakarzinom

Zoledronsäure hemmt Metastasenbildung nicht bei allen Frauen

Das Bisphosphonat Zoledronsäure hemmt bei Frauen mit Mammakarzinom in der Adjuvans die Metastasenbildung nur, wenn sich diese Frauen schon mindestens fünf Jahre in der Menopause befinden. Bei prämenopausalen Frauen kann das Bisphosphonat das Risiko für viszerale Metastasen sogar erhöhen, so eines der finalen Ergebnisse der Phase-III-Studie AZURE, die am 30. September 2013 beim Europäischen Krebskongress in Amsterdam vorgestellt wurden.

In der internationalen Phase-III-Studie AZURE (Does adjuvant zoledronic acid reduce recurrence in patients with high-risk localised breast cancer?) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zoledronsäure (Zometa®) zusätzlich zu einer adjuvanten Standardtherapie bei Frauen mit Mammakarzinom im Stadium II/III untersucht. Randomisiert erhielten 3359 Patientinnen eine adjuvante Standardtherapie ohne oder mit Zoledronsäure 4 mg i. v. alle 3 bis 4 Wochen über 6 Gaben, anschließend in reduzierter Frequenz für insgesamt 5 Jahre.

Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS), zu den wichtigen sekundären Endpunkten gehörten das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS), das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastasen, die Zeit bis zum Auftreten von entfernten Metastasen und die Sicherheit. Die finale Analyse sollte nach dem Auftreten von 940 DFS-Ereignissen stattfinden. Zuvor gab es zwei Interimsanalysen. Die erste wurde nach 470 Ereignissen

im Jahr 2008 durchgeführt, die Daten wurden aber nicht publiziert. Die zweite Interimsanalyse erfolgte nach 705 Ereignissen im Jahr 2010, die Ergebnisse wurden 2011 veröffentlicht [1]. Die Ergebnisse der finalen Analyse wurden nun in Amsterdam vorgestellt.

Menopausenstatus entscheidend für Wirkung

Die demographischen Parameter der 1678 Frauen in der Kontrollgruppe und der 1681 Frauen in der Zoledronsäure-Gruppe waren gut vergleichbar. Etwa 45 % der Patientinnen waren prämenopausal, bei 14,5 % war die Menopause vor weniger und bei 31 % vor mehr als fünf Jahren eingetreten. Bei rund 10 % war der Menopausenstatus unbekannt. Am 30. April 2013 waren 966 DFS- und 1049 invasive DFS-Ereignisse aufgetreten. Die Frauen wurden im Median 84 Monate nachbeobachtet. In der Intention-to-treat-Analyse zeigte sich kein Unterschied im DFS (HR=0,94; 95%-KI 0,82–1,06; p=0,298) und im IDFS (HR=0,93; 95%-KI 0,82–1,05; p=0,222) zwischen den beiden Gruppen.

Der Menopausenstatus spielte für das Ergebnis aber eine wichtige Rolle. So war das IDFS bei Frauen, deren Menopause vor mehr als fünf Jahren eingesetzt hatte, mit Zoledronsäure deutlich besser (HR 0,77; 95%-KI 0,64–0,96) als bei prä- und perimenopausalen Frauen oder bei Frauen mit unbekanntem Menopausenstatus (HR 1,03; 95%-KI 0,89–1,20). Waren die Frauen der zweiten Gruppe auch noch estrogenrezeptornegativ, verringerte Zoledronsäure sogar das IDFS.

Zoledronsäure reduziert Risiko für Knochenmetastasen

Zoledronsäure reduzierte das Auftreten von Knochenmetastasen signifikant, und zwar sowohl bei prä-, peri- und postmenopausalen Frauen. Viszerale Metastasen dagegen traten nur bei lange postmenopausalen Frauen mit Zoledronsäure seltener auf, während das Risiko für viszerale Metastasen bei prämenopausalen Frauen und Frauen mit unbekanntem Menopausenstatus erhöht wurde (Abb. 1).

Das Gesamtüberleben unterschied sich in der ITT-Gruppe bei Therapie ohne oder mit Zoledronsäure nicht (HR=0,93; 95%-KI 0,81–1,08; p=0,368). Lang postmenopausale Frauen profitierten aber auch hier eher von der Therapie mit dem Bisphosphonat (HR 0,81; 95%-KI 0,63–1,04).

Die Autoren sehen nach diesen Ergebnissen eine Einsatzmöglichkeit von Zoledronsäure in der Adjuvans nur bei Mammakarzinom-Patientinnen mit postmenopausalen Hormonspiegeln.

Metaanalyse abwarten

Diskutant Dr. Jean-Jacques Body von der Brugmann-Universitätsklinik, Brüssel, vermutet, dass Zoledronsäure seine Antitumor-Wirkung über direkte und indirekte Effekte entwickelt, wobei die Wirkungen durch Estrogene und Gestagene verändert werden. Die Wirkung auf Knochenzellen unterscheidet sich aber von der Wirkung auf anderes Gewebe, wobei die genauen Mechanismen noch unklar seien. Die Frage, ob Zoledronsäure bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom adjuvant

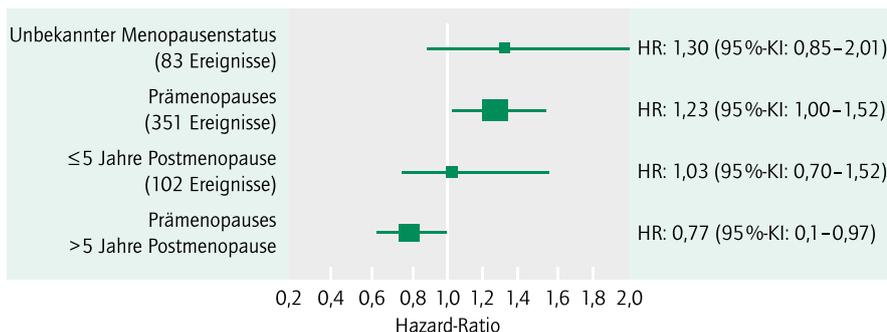


Abb. 1. AZURE-Studie: Wirkungen von Zoledronsäure auf die Entwicklung viszeraler Metastasen bei Frauen mit Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Menopausenstatus [nach 2]

eingesetzt werden solle, könne nur dann mit Ja beantwortet werden, wenn die Daten der AZURE-Studie durch eine derzeit in Arbeit befindliche Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) bestätigt würden. Aber auch dann seien immer noch viele Fragen offen. Beispielsweise sei unklar, welches The-

rapieschema geeignet sei, ob nur Zoledronsäure eingesetzt werden könne, ob nur Frauen im Stadium II und III behandelt werden könnten und ob man mit der Therapie bis fünf Jahre nach der Menopause warten müsse oder ob entsprechende Laboruntersuchungen ausreichend seien.

Quellen

1. Coleman RE, et al. N Engl J Med 2011; 365: 1396–405.
2. Coleman RE, et al. European Cancer Congress 2013, Amsterdam, 27. September bis 1. Oktober 2013, Abstract LBA18. Abstract LBA9.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Axitinib in der Zweitlinientherapie

Mit Axitinib wurde im September 2012 von der Europäischen Kommission ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Axitinib ist bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin indiziert. Axitinib führte im direkten Vergleich zu Sorafenib in der Zweitlinientherapie zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben. Die Daten wurden bei einem von Pfizer Oncology veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen der letztjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) vorgestellt.

Pro Jahr werden in Deutschland bei Männern etwa 8960 und bei Frauen 5540 Nierenzellkarzinome neu diagnostiziert. Das metastasierte Nierenzellkarzinom (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) gehört zu den schwer therapierbaren Tumorerkrankungen. Chirurgische Behandlung und konventionelle Chemotherapie haben häufig nur einen geringen oder gar keinen Effekt. Eine Immuntherapie mit Zytokinen galt eine Zeit lang als Standard, obwohl sie auch nur zu einer geringfügigen Verbesserung des Überlebens geführt hatte. Erst die Einführung einiger zielgerichteter Arzneistoffe wie des Multikinase-Inhibitors Sunitinib (Sutent®) führte zu einem Paradigmen-

wechsel, in dessen Verlauf die Prognose von mRCC-Patienten deutlich verbessert wurde.

Zielgerichtet gegen Gefäßneubildung und Tumorphroliferation

Beim mRCC sind gehäuft VEGF (Vascular endothelial growth factor)- und PDGF (Platelet derived growth factor)-Rezeptoren in der Zellmembran verankert. Über eine Aktivierung dieser Rezeptoren werden über entsprechende Tyrosinkinase Blutgefäße zum Tumor neu gebildet bzw. stabilisiert. Damit unterstützen PDGF und VEGF das Wachstum des Nierenkarzinoms, das ab einer Größe von zwei bis drei Mil-

limetern auf die Neubildung von Blutgefäßen angewiesen ist. Bereits der Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib konnte im Vergleich zu Interferon-alfa (IFN-α) bei Patienten mit mRCC in einer großen Phase-III-Studie deutlich bessere objektive Ansprechraten zeigen (47% vs. 12%; p < 0,001). Außerdem wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Sunitinib mehr als verdoppelt (11,0 vs. 5,0 Monate, p < 0,001). Auch das Gesamtüberleben war signifikant länger (26,4 vs. 21,8 Monate) [4]. Ebenfalls über eine Inhibition der Tyrosinkinase der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 hemmt Axitinib (Inlyta®) effektiv die Blutzufuhr zum Nierenzellkarzinom und somit dessen Wachstum. Im Vergleich zu Sunitinib und den anderen zur Verfügung stehenden Tyrosinkinase-Hemmern der zweiten Generation wie Pazopanib (Votrient®) und Sorafenib (Nexavar®) ist Axitinib aber deutlich potenter, seine Hemmkonzentrationen für die VEGF-Rezeptoren liegen im picomolaren Bereich. Das war die Rationale für die AXIS-Studie, die erste Head-to-Head-Studie in der Zweitlinientherapie des mRCC.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Axitinib

In der internationalen, randomisierten Phase-III-Studie AXIS (Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma) wurden 723 Patienten mit klarzelligem mRCC randomisiert und entweder 2-mal täglich mit 5 mg Axitinib oder 2-mal täglich mit 400 mg Sorafenib behandelt. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit war es erlaubt, die Anfangsdosierung von Axitinib auf täglich bis zu 2-mal 10 mg zu steigern, bzw. auf 2-mal 2 mg zu reduzieren. Die Patienten hatten in der Mehrzahl eine Erstlinientherapie mit Sunitinib (54%) oder einem Zytokin (35%) erhalten. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben; sekundäre

Tab. 1. Objektives Tumor-Ansprechen nach RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours)

Art des Ansprechens	Axitinib (n=361) [n (%)]	Sorafenib (n=362) [n (%)]
Komplettes Ansprechen	0	0
Teilweises Ansprechen	70 (19%)	34 (9%)
Krankheit stabil (≥ 20 Wochen)	96 (27%)	77 (21%)
Krankheit stabil (< 20 Wochen)	84 (23%)	120 (33%)
Progressive Erkrankung	78 (22%)	76 (21%)
Nicht bestimmbar [#]	22 (6%)	42 (12%)

[#] Patienten ohne Post-Baseline-Scans, bei nachfolgenden Untersuchungen nicht bestimmbare Zielläsionen oder randomisierte Patienten ohne Behandlung [mod. nach 5]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Endpunkte waren z.B. Gesamtüberleben, objektive Ansprechraten und Ansprechdauer.

Studienergebnisse

Im Hinblick auf den primären Endpunkt zeigte sich unter Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ein signifikant längeres PFS um mehr als zwei Monate (6,7 vs. 4,7 Monate; HR = 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,54–0,81; $p < 0,0001$). Auch beim Vergleich der Subgruppen mit Sunitinib bzw. Zytokin in der Erstlinientherapie schnitt in der Zweitlinienentherapie jeweils Axitinib besser ab als Sorafenib. In Bezug auf die objektive Ansprechraten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für den Axitinib-Arm (19,4% vs. 9,4%; $p = 0,0001$). Die Dauer des Ansprechens lag für Axitinib bei 11 und für Sorafenib bei 10,6 Monaten. Weitere Kategorien für das Tumor-Ansprechen sind in **Tabelle 1** gezeigt [5].

Die hohe objektive Ansprechraten ist insofern bemerkenswert, als sich gezeigt hat, dass es bei Patienten mit mRCC eine positive Korrelation zwischen dem Ansprechen bzw. der Tumorschrumpfung und dem Gesamtüberleben gibt [2, 3].

Das Ansprechen, gemessen an der Tumorschrumpfung, war in den uni- und multivariaten Analysen ein unabhängiger prognostischer Marker für das Behandlungsergebnis.

Unerwünschte Wirkungen

Die Toxizität von Axitinib war in der Studie meist von milder oder mode-

rater Ausprägung und ließ sich meist durch ein adäquates supportives Management beherrschen. Unter Axitinib kam es häufiger zu Bluthochdruck und Stimmstörungen, unter Sorafenib dagegen häufiger zum Hand-Fuß-Syndrom und zu Rash.

Fazit

Die vorliegenden Daten belegen, dass Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch nach einer Tumorprogression unter Sunitinib oder einem Zytokin noch erfolgreich mit dem VEGF-Rezeptor-Inhibitor Axitinib weiter behandelt werden können. Diese Therapieoption wurde auch bereits in die Leitlinien (2012) der European Society for Medical Oncology (ESMO) übernommen [1].

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Viktor Grünwald, Hannover, Prof. Dr. med. Jochen Casper, Oldenburg, Satellitensymposium „Wirksam weiter therapieren: Axitinib neu in der Zweitlinie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)“ veranstaltet von Pfizer Oncology im Rahmen der Jahrestagung der DGHO 2012, Stuttgart, 21. Oktober 2012.

Literatur

- Escudier, et al. *Ann Oncol* 2012;23:vii65–71.
- Grünwald V, et al. Early tumor shrinkage as a response to VEGF inhibitors is a valuable predictor of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2012, Poster # ID 4631.
- Molina AM, et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: Analysis of 1,059 patients treated on clinical trials. ASCO 2012, Poster # ID 4542.

- Motzer RJ, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
- Rini BI, et al. Comparative effectiveness of axatinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase III trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Ergebnis der Nutzenbewertung

Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21. März 2013 gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Axitinib gegenüber Sorafenib für den Einsatz nach einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin. Für den Einsatz nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib sah der G-BA einen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Everolimus als nicht belegt an. (*Red.*)

Korrekturhinweis:

Nutzenbewertung von Fidaxomicin

In Ausgabe 10/2013 (Seite 285) der *Arzneimitteltherapie* haben wir irrtümlich behauptet, das IQWiG habe Fidaxomicin bei Patienten mit schweren oder/und rekurrenten Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Vancomycin bescheinigt. Tatsächlich sah das IQWiG einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen, der G-BA erkannte aber auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. (*Red.*)

Orthopädische Thrombose-Prophylaxe

Klinischer Alltag bestätigt Studienergebnisse mit Rivaroxaban

In Zulassungsstudien war Rivaroxaban bei der orthopädischen Thrombose-Prophylaxe niedermolekularem Heparin überlegen hinsichtlich der Gesamtrate venöser Thromboembolien, ohne dass damit ein erhöhtes Blutungsrisiko verbunden war. Die Ergebnisse einer Registerstudie (ORTHOTEP-Register), die die günstigen Eigenschaften von Rivaroxaban in der klinischen Praxis bestätigen, wurden im Rahmen eines von der Firma Bayer Vital GmbH veranstalteten Presseworkshops vorgestellt.

Vor fünf Jahren wurde Rivaroxaban (Xarelto®) zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektivem

Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Die während des Zulassungsverfahrens eingereichten RECORD-Studi-

en (Regulation of coagulation in major orthopedic surgery reducing the risk of DVT and PE) hatten ergeben, dass der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban in Hinblick auf die Verhinderung venöser Thromboembolien einem niedermolekularen Heparin überlegen ist, ohne dass die Rate schwerer Blutungen zunimmt. Auch bestand während der Therapie mit Rivaroxaban kein erhöhtes Risiko für Blutungen im Wundbereich und für Wundinfektionen [1–4].

ORTHOTEP-Register

Das ORTHOTEP-Register soll Aufschluss darüber geben, ob die Vorteile von Rivaroxaban auch im klinischen Alltag sichtbar werden. Es handelt

sich dabei um eine retrospektive Analyse mit drei Kohorten von insgesamt 5346 nicht selektierten Patienten, die nach einem schweren orthopädischen Eingriff an der unteren Extremität entweder Rivaroxaban, ein niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux erhielten. Relevante Endpunkte waren symptomatische venöse Thromboembolien, schwere Blutungen und Komplikationen, die zu einer chirurgischen Revision führten, sowie die Dauer der Hospitalisierung. Bezüglich der symptomatischen venösen Thromboembolien schnitt Rivaroxaban mit einer Ereignisrate von 2,5% im Vergleich zum niedermolekularen Heparin mit 3,9% und Fondaparinux mit 5,5% statistisch signifikant besser ab ($p < 0,05$). Daraus ergibt sich eine relative Risikoreduktion unter Rivaroxaban gegenüber dem niedermolekularen Heparin von 39% und gegenüber Fondaparinux von 57%. Bei dem kombinierten Endpunkt schwere venöse Thromboembolie (proximale tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie und Tod durch Lungenembolie) lag die Ereignisrate unter Rivaroxaban bei 1,0% im Vergleich zu 1,4% bei einem niedermolekularen Heparin und 1,7% bei Fondaparinux. Zudem bestätigten die Erfahrungen aus der Praxis das in den Studien postulierte niedrige Blutungsrisiko von Rivaroxaban und die damit verbundene Therapiesicherheit. Schwere

Blutungskomplikationen traten unter dem niedermolekularen Heparin bei 14,9%, unter Fondaparinux bei 11,1%, unter Rivaroxaban nur bei 7,4% der Patienten auf ($p = 0,001$). Blutungsbedingte Re-Operationen waren unter dem niedermolekularen Heparin bei 1,7%, unter Fondaparinux bei 1,1% und unter Rivaroxaban bei 0,4% der Patienten erforderlich ($p < 0,001$). Die Reduktion von Revisionen führte zu einer Verkürzung des stationären Aufenthalts, nämlich von durchschnittlich 11,1 Tagen unter dem niedermolekularen Heparin und 9,2 Tage unter Fondaparinux auf 8,3 Tage unter Rivaroxaban [5–7].

Fazit

Die Ergebnisse des ORTHOTEP-Registers bestätigen die in Zulassungsstudien dokumentierten positiven Eigenschaften von Rivaroxaban im klinischen Alltag. Verglichen mit einem niedermolekularen Heparin oder Fondaparinux traten unter Rivaroxaban seltener venöse Thromboembolien, schwere Blutungen und chirurgische Komplikationen auf, die eine operative Revision erforderlich machten.

Quelle

Dr. med. Patrick Mouret, Frankfurt/Main, Vortrag „Aktuell publizierte Daten zur orthopädischen

Thromboseprophylaxe mit Rivaroxaban“, gehalten im Rahmen des Presseworkshops „Fortschritte mit Xarelto® in der oralen Antikoagulation: Ergebnisse, Erkenntnisse und Erfolge“, Kloster Roggenburg, 19. Juli 2013, veranstaltet von Bayer Vital GmbH.

Literatur

1. Eriksson BI, et al. (RECORD 1=Regulation of coagulation in major orthopedic surgery reducing the risk of DVT and PE1). *N Engl J Med* 2008;358:2765.
2. Lassen MR, et al. (RECORD 3=Regulation of coagulation in major orthopedic surgery reducing the risk of DVT and PE3). *N Engl J Med* 2008;358:2776.
3. Kakkar AK, et al. (RECORD 2=Regulation of coagulation in major orthopedic surgery reducing the risk of DVT and PE2). *Lancet* 2008;372:31.
4. Turpie AGG, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673–80.
5. Donath L, et al. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux or low molecular weight heparin in a large cohort of consecutive patients undergoing major orthopaedic surgery – findings from the ORTHO-TEP registry. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:947–58.
6. Beyer-Westendorf J. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *J Thromb Haemost* 2012;10:2045–52.
7. Beyer-Westendorf J. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost* 2013;109:154–63.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Opioidtherapie in der Palliativmedizin

Transmukosales Fentanyl bei Durchbruchschmerzen

Die Schmerztherapie bei Patienten in palliativer Situation wird bestimmt von retardierten Opioiden. Kommt es im Krankheitsverlauf nach zunächst gut beherrschbarer Schmerzsituation zu einer erneuten Exazerbation, können hierfür verschiedene Ursachen verantwortlich sein. Die Therapie des Durchbruchschmerzes sowie die opioidinduzierte Hyperalgesie wurden auf dem 8. Bremer Kongress für Palliativmedizin ausführlich erörtert.

Die am meisten gefürchtete Schmerzart bei Tumorpatienten ist der Durchbruchschmerz. Er wird von Patienten als unberechenbar und nicht beeinflussbar beschrieben. Hinzu kommt die permanente Angst vor der Therapieresistenz des Schmerzes.

Definitionsgemäß sind Durchbruchschmerzen Schmerzattacken, die trotz einer dauerhaften Opioid-Therapie spontan oder ereignisabhängig auftreten. Dabei ist das dauerhafte Schmerzgeschehen angemessen behandelt und stabil. Ereignisse, die einen Durch-

bruchschmerz auslösen, können vorhersehbar sein wie eine Mobilisation oder unvorhersehbar wie Husten. Bevor von Durchbruchschmerzen gesprochen wird, sollte jedoch immer geprüft werden, ob das Basis-Schmerzmittel ausreichend dosiert ist und noch wirkt. Durchbruchschmerzen können sich innerhalb weniger Minuten bis zur Unerträglichkeit steigern und halten meist nicht länger als 20 bis 30 Minuten an. 70 bis 80% aller Tumorschmerzpatienten leiden darunter, unabhängig von der Tumorentität und der Ätiologie des Tumorschmerzes.

Therapie des Durchbruchschmerzes

Die Einstellung des Patienten auf eine stabile Basis-Schmerztherapie ist Voraussetzung für die Therapie von

Durchbruchschmerzen. Diese Therapie kann beispielsweise bestehen aus 60 mg oralem Morphin/Tag oder 25 µg/ Stunde transdermalem Fentanyl oder 30 mg Oxycodon/Tag oder 8 mg oralem Hydromorphon/Tag. Für die Therapie von Durchbruchschmerzen stehen seit 2009 Fentanyl-Buccal- und -Sublingualtablets zur Verfügung, aus denen Fentanyl transmukosal schnell resorbiert wird und daher bereits nach fünf bis zehn Minuten beim Patienten zu einer spürbaren Schmerzlinderung führt. Generell gilt für die Dosierung des Fentanyls bei Durchbruchschmerzen keine strenge Korrelation zwischen der (Opioid-)Basismedikation und der Fentanyl-Dosierung. Die meisten Patienten benötigen jedoch eine Mindestdosis von 100 bis 200 µg Fentanyl. Dabei spielt die Applikationsform, ob als Buccaltablette, Sublingualtablette oder als Nasenspray, eine unterge-

ordnete Rolle. Alle drei Zubereitungsformen wirken sicher und zuverlässig, allerdings bevorzugt die Mehrheit der Patienten eine Tablette.

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Nimmt unter einer Opioid-Therapie die Schmerzintensität zu, ohne dass ein Krankheitsprogress zu erkennen ist, verändert sich der Schmerzcharakter und bleibt eine Dosiserhöhung des Opioids ohne Effekt, sollte an eine *opioidinduzierte Hyperalgesie* (OIH) gedacht werden. Deren klinische Relevanz wird oft unterschätzt. Bis zur Diagnosestellung dauert es häufig mehr als fünf Tage. Therapeutisch muss die Opioid-Dosis rasch um etwa 25% gesenkt werden. Ein komplettes Absetzen des Opioids ist in der Palliativmedizin meist nicht möglich, allerdings sollte ein Wechsel des Arzneimittels erwogen werden. Buprenorphin und

Methadon haben beispielsweise ein niedrigeres OIH-Potenzial als Fentanyl oder Morphin. Weiterhin ist die Kombination mit Nichtopioid-Analgetika und Koanalgetika erforderlich, regionale Schmerzverfahren können eingesetzt werden und die Kombination mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin ist sinnvoll.

Quellen

- Dr. med. Hans-Joachim Willenbrink, Bremen: „Durchbruchschmerz: Eine Erfindung der Industrie?“ Vortrag auf dem 8. Bremer Kongress für Palliativmedizin, 8. März 2013.
- Dr. med. Uwe Junker, Remscheid: „Wenn Opiode nicht (mehr) helfen“, Vortrag auf dem 8. Bremer Kongress für Palliativmedizin, 9. März 2013.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Analgesiedierung bei Intensivpatienten

Neue Substanzen bieten Vorteile

Die Langzeitanalgesiedierung ist eine alltägliche Herausforderung auf der Intensivstation. Sie erfordert den rationalen Einsatz von Sedativa und Analgetika, wobei heute ein eher restriktives Vorgehen empfohlen wird. Neuere Substanzen wie der My-Agonist Remifentanyl und der hochselektive Alpha-2-Agonist Dexmedetomidin bieten im Vergleich zu anderen Substanzen wie Benzodiazepinen und Propofol wesentliche Vorteile. Der Stellenwert beider Substanzen wurde im Rahmen des Seminarkongresses „Interdisziplinäre Intensivmedizin“ in Garmisch-Partenkirchen diskutiert.

Bei einem großen Teil der Intensivpatienten, vor allem bei beatmeten Patienten, ist eine Langzeitanalgesiedierung erforderlich, wobei verschiedene Substanzgruppen, nämlich Benzodiazepine, Opiode, Alpha-2-Agonisten, Neuroleptika und Propofol zum Einsatz kommen. Eine solche Analgesiedierung geht immer mit unerwünschten und auch teilweise gefährlichen Wirkungen einher, sodass heute ein eher restriktives Vorgehen dahingehend empfohlen wird, die gewünschte Analgesiedierung mit einem Minimum an Substanzen über einen möglichst kurzen Zeitraum zu erreichen. Dabei sind die wichtigsten Ziele:

- Beseitigung von Schmerzen

- Anxiolyse und Ausschaltung schwerer psychischer Belastungen
- Vegetative Abschirmung
- Erleichterung der maschinellen Beatmung

Scoring und Monitoring

Wünschenswert ist ein wacher kooperativer Patient, der die erforderlichen Maßnahmen auf der Intensivstation gut toleriert. Dazu gehört auch ein Analgesiemonitoring, das heißt eine Dokumentation des Behandlungsziels und der aktuelle Grad von Analgesie mindestens im Intervall von 8 Stunden. Auch sollten validierte Scoring-Systeme zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Se-

dierung und des Delirs standardmäßig eingesetzt werden. Dabei werden im Hinblick auf den Schweregrad der Analgesiedierung drei Patientengruppen unterschieden:

- Patient ansprechbar und kooperativ
- Patient ansprechbar, aber nicht kooperativ
- Patient nicht ansprechbar und beatmet

Bezüglich der Analgesie gelten folgende Grundsätze:

- Patienten auf der Intensivstation sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten
- Zur Durchführung einer länger dauernden Analgesie (>72 Stunden) im intensiv-medizinischen Bereich kann eine Opioid-Therapie geeignet sein
- Zur Durchführung einer kürzer dauernden Analgesie (<72 Stunden) kann die Bolusapplikation von Piritramid (Dipidil®) und/oder die kontinuierliche Applikation von gut steuerbaren Opioiden wie Remifentanyl (Ultiva®) oder Sufentanyl (Sufenta®) durchgeführt werden
- Bei kritisch kranken, über 72 Stunden therapiebedürftigen Patienten

kann Sufentanil oder Fentanyl eingesetzt werden

Remifentanil: ein My-Agonist

Die Anforderungen an ein ideales Analgetikum in der Intensivmedizin sind:

- Effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Akkumulation oder Bildung aktiver Metaboliten
- Einfache Anwendung und Möglichkeit der Titration
- Keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Von Organinsuffizienzen unbeeinträchtigte Metabolisierung

Diesen Anforderungen wird Remifentanil (Ultiva®), ein reiner My-Agonist, weitgehend gerecht. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird die Substanz kontinuierlich, beispielsweise über eine Spritzenpumpe, appliziert. Der Abbau erfolgt Organ-unabhängig durch unspezifische Esterasen, sodass eine Dosisanpassung bei Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen nicht erforderlich ist. Zu 98% wird die Substanz durch Hydrolyse der Esterbindung und zu 2% durch N-Dealkylierung abgebaut. Die dabei entstehenden Metaboliten haben praktisch keine opioide Wirkung mehr. Angesichts dieses Wirkungsmechanismus liegt die Halbwertszeit für die Substanz bei maximal 20 Minuten, sodass auch nach einer längeren intravenösen Gabe der Plasmaspiegel innerhalb von 10 bis 20 Minuten fast vollständig abfällt. Der Patient ist dadurch wieder rasch vollständig neurologisch beurteilbar. Die sehr gute Steuerbarkeit der Substanz ist insbesondere auch im Bereich der ambulanten Anästhesie vorteilhaft. Bei Intensivpatienten kann durch die gute Steuerbarkeit eventuell die Beatmungsdauer und die Verweildauer auf der Intensivstation verkürzt werden. Auch wenn im Vergleich zu Fentanyl die Auswirkungen auf die hämodynamischen Parameter (Blutdruck, Herzfrequenz) deutlich geringer sind, so kann es auch unter Remifentanil zu Blutdruck- und Herzfrequenzabfällen kommen.

Remifentanil garantiert eine effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer, ohne das Risiko der Akkumulation, da die Metabolisierung durch eine renale

oder hepatische Insuffizienz nicht beeinträchtigt wird [1–3].

Dexmedetomidin: ein Alpha-2-Agonist

Dexmedetomidin (Dexdor®) ist ein hochselektiver Alpha-2-Agonist. Im Vergleich zu dem Alpha-2-Agonisten Clonidin zeigt die Substanz eine höhere Spezifität für den Alpha-2-Rezeptor. Angesichts seiner kurzen Halbwertszeit von rund zwei Stunden ist die Substanz auch besser steuerbar.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das potenziell günstige pharmakodynamische Profil dieser Substanz für den Intensivpatienten vorteilhaft ist. Im Unterschied zu anderen Hypnotika, aber auch Analgetika vom Opioid-Typ, verursacht Dexmedetomidin keine Atemdepression [4, 5]. Die Sedierung bei der Gabe von Dexmedetomidin wird über Signalwege vermittelt, die auch in die Regulation des natürlichen Schlafs eingebunden sind, sodass die Wirkung durchaus dem natürlichen Schlaf ähnelt. Deshalb sind die Patienten aus der Sedierung erweckbar und kooperativ. Die erhaltene Kooperativität der Patienten ermöglicht eine regelmäßige Überprüfung der Sedierungstiefe, wie sie heute in den offiziellen Leitlinien gefordert wird.

Verglichen mit einem Benzodiazepin konnte für Dexmedetomidin auch ein Vorteil im Hinblick auf das Überleben gezeigt werden. Beim beatmeten Patienten reduziert Dexmedetomidin im Vergleich die Inzidenz von Koma und Delir [6]. Deshalb werden in den aktuellen US-Leitlinien Dexmedetomidin und Propofol Benzodiazepinen im Rahmen der Sedierung der Vorzug gegeben (Klasse-2B-Empfehlung).

Neben den sympatholytischen, sedierenden und Analgetika-sparenden Eigenschaften von Dexmedetomidin gibt es auch Hinweise, dass die Substanz neuroprotektive Effekte entfaltet, die durchaus von klinischer Relevanz sein könnten.

Fazit

Remifentanil garantiert eine effektive Schmerztherapie mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Die Metabolisierung wird durch eine hepatische oder renale Insuffizienz nicht beein-

trächtigt und es besteht kein Akkumulationsrisiko. Dadurch wird eine Verkürzung des Zeitintervalls bis zur neurologischen Beurteilbarkeit, der Beatmungsdauer, der Weaningdauer (Beatmungsentwöhnung) und der Verweildauer auf der Intensivstation erreicht. Der sedierende Alpha-2-Agonist Dexmedetomidin wirkt deutlich selektiver und stärker als Clonidin. Angesichts seiner kürzeren Halbwertszeit ist die Substanz besser steuerbar, sodass die Kooperativität der Patienten weitgehend erhalten bleibt und Überprüfungen der Sedierungstiefe erleichtert werden. Die durch die Substanz erreichte Sedierung ähnelt dem natürlichen Schlaf. In den offiziellen Leitlinien wird Dexmedetomidin der Vorzug vor Benzodiazepinen eingeräumt.

Quelle

Prof. Peter H. Tonner, Bremen; Priv.-Doz. Sascha Kreuer, Homburg/Saar; Seminarkongress „Interdisziplinäre Intensivmedizin“, Garmisch-Partenkirchen, 3. bis 8. März 2013.

Literatur

1. Battershill AJ, et al. Remifentanil: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs* 2006;66:365–85.
2. Komatsu R, et al. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62:1266–80.
3. Stroumpos C, et al. Remifentanil, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:355–64.
4. Paris A, et al. Dexmedetomidin in der Intensivmedizin. *Intensivmed up2date* 2012;8:33–48.
5. Mantz J, et al. Dexmedetomidin: New insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:3–6.
6. Pandharipande PP, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomised controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644–53.

Dr. med. Peter Stiefelhofen,
Hachenburg

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alemtuzumab** (Lemtrada, Genzyme) bei schubförmig remittierender multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Dabrafenib** (Tafinlar, GSK) bei nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Lipegfilgrastim** (Lonquex, Teva Pharma) zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit von febrilen Neutropenien (siehe Notizen Nr. 7-8/2013)
- **Lomitapid** (Lojuxta, Aegerion) bei familiärer Hypercholesterolemie (siehe Notizen Nr. 7-8/2013)
- **Mercaptamin** (Procysbi, Raptor) bei nephropathischer Zystinose (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Ponatinib** (Iclusig, Ariad) bei chronisch-myeloischer Leukämie und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (siehe Notizen Nr. 5/2013)
- **Regorafenib** (Stivarga, Bayer) bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Teriflunomid** (Aubagio, Sanofi Aventis) bei schubförmig remittierender multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 9/2013)
- **Vierfachkombination bei HIV-Infektion** (Stribild, Gilead) für die Behandlung von Erwachsenen mit HIV-Infektionen (siehe Notizen Nr. 5/2013)

Wichtige Mitteilungen der EMA

Zulassungsempfehlung für Canagliflozin (Invokana, Janssen-Cilag): Das neue orale Antidiabetikum hemmt ein Protein in den Nieren, den so genannten Natrium-Glucose-Co-Transporter-2 (SGLT2). Dadurch wird die Rückresorption von Glucose aus dem Harn gehemmt und vermehrt Glucose ausgeschieden. Das orale Antidiabetikum soll zusätzlich zu körperlicher Ertüchtigung und Ernährungsumstellung als Monotherapie bei Patienten eingesetzt werden, die Metformin nicht vertragen oder bei denen es nicht angezeigt ist. Außerdem soll es als Zusatztherapie zu anderen Blutzucker-senkenden

Substanzen einschließlich Insulin verwendet werden können.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für Elvitegravir (Vitekta, Gilead Sciences): Der Integrase-Inhibitor soll in Kombination mit einem Ritonavir-geboosteten Proteasehemmer und anderen HIV-hemmenden Substanzen für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten zugelassen werden. In einer Vierfachkombination (Stribild, Gilead) ist die Substanz bereits zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für nasalen Gripp-eimpfstoff (Fluenz Tetra, MedImmune LLC): Der attenuierte Lebendimpfstoff soll zur nasalen Gripeschutzimpfung bei Kindern ab zwei Jahren und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für kutanes Lidocain/Prilocain-Spray (Plethora, Plethora Solutions): Die Kombination der beiden Lokalanästhetika soll als kutanes Spray bei Männern mit vorzeitiger Ejakulation angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für Radium-223-chlorid (Xofigo, Bayer): Das Strahlentherapeutikum soll für die Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen, aber ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen werden. Radium-223 wird wie Calcium in den Knochen eingebaut und setzt dort hochenergetische Strahlung frei, was den Knochenumbau eindämmt und zudem zytotoxisch auf Krebszellen und Knochenmetastasen wirkt.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla, Roche): Die anti-neoplastische Substanz ist ein Konjugat aus dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) und dem Zytostatikum DM1 (Drug Maytansinoid 1 oder Mertansin). Beide Komponenten entfalten ihren eigenen Wirkungsmechanismus: Trastuzumab über die Blockade des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2 und DM1 als Spindelgift über die Hem-

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

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products).

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

mung der Tubulinpolymerisation. Das Konjugat soll als Monotherapie bei HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet werden bei Patienten, die zuvor mit Trastuzumab und einer Taxan-haltigen Chemotherapie separat oder kombiniert behandelt wurden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für Turoctocog alfa (NovoEight, Novo Nordisk): Der rekombinant hergestellte humane Blutgerinnungsfaktor VIII soll zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination Vilanterol/Fluticason furoat

(Relvar Ellipta, Glaxo Group): Der lang wirksame Beta-Agonist Vilanterol in Kombination mit dem Glucocorticoid Fluticason soll für die Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale und COPD zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungserweiterung für Anakinra (Kineret, Biovitrum) *empfohlen*: Der Immunmodulator soll nun für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) eingesetzt werden können. Bisher wurde der Interleukin-Inhibitor bei rheumatoider Arthritis in Kombination mit Methotrexat angewendet.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungserweiterung für Certolizumab pegol (Cimzia, UCB) *empfohlen*: Der TNF-alpha-Blocker soll nun auch bei axialer Spondylitis eingesetzt werden können. Dies umfasst die ankyloisierende Spondylitis (AS) und die axiale Spondylarthritis ohne röntgenologischen Nachweis einer AS, aber mit Entzündungszeichen (erhöhter CRP-Wert und/oder MRT-Untersuchungen) jeweils bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf NSAR ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungserweiterung für Everolimus (Votubia, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinase-Inhibitor soll zukünftig auch bei Kindern unter drei Jahren mit subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) assoziiert mit TSC (Tuberous Sclerosis Complex) angewendet werden, bisher war die Anwendung erst bei Patienten ab drei Jahren zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Zulassungserweiterung für Ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig bei fortgeschrittenem Melanom auch bei Patienten ohne Vorbehandlung eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung von Ipilimumab nur bei vorbehandelten Patienten zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Neue Kontraindikation für Agomelatin (Valdoxan, Thymanax, Servier) *empfohlen*: Das Antidepressivum darf zukünftig

nicht bei erhöhten Transaminase-spiegeln (3 x ULN) angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Neue Kontraindikation für Azilsartan medoxomil (Edarbi, Ipreziv, Takeda) *empfohlen*: Der Angiotensin-II-Antagonist soll bei Diabetikern und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit einer glomerulären Filtrationsrate <60 ml/min nicht in Kombination mit Aliskiren eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 20.09.2013

Anwendungsbeschränkung bei Schwangeren für kurz wirkende Beta-Agonisten *empfohlen*: Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) empfiehlt, kurz wirkende Beta-Agonisten in oraler oder rektaler Form wegen kardiovaskulärer Risiken nicht mehr zur Wehenhemmung einzusetzen. Eine kurzzeitige Anwendung parenteraler Formen ist weiterhin möglich.

Mitteilung der EMA vom 06.09.2013

Widerruf der Zulassung und Umformulierung für Numeta G13%E (Baxter) *empfohlen*: Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) empfiehlt die Marktrücknahme und Umformulierung der Lösung zur parenteralen Ernährung wegen des Risikos einer Hypermagnesiämie bei Frühgeborenen. Der Widerruf der Zulassung gilt, bis eine neu formulierte Zusammensetzung verfügbar ist. Bei **Numeta G16%E**, das bei reifen Neugeborenen und Kindern bis zu zwei Jahren zugelassen ist, wird eine Überwachung der Magnesiumwerte empfohlen.

Mitteilung der EMA vom 06.09.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Albumin-gebundenes Paliclitaxel (Abraxane, Abraxis BioScience, Celgene): Das proteingebundene Taxan wurde für die Behandlung von Patienten mit Pankreaskarzinom in Kombination mit Gemcitabin zugelassen. In Deutschland ist Abraxane bei metastasiertem Mammakarzinom zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 09.09.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Informationsbrief zu Apixaban (Eliquis, BMS, Pfizer), **Dabigatranetexilat** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) und **Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer Vital) zu Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen: Die neuen oralen Antikoagulanzen sind in den letzten Jahren zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse in vielen Indikationen zugelassen worden, in denen bisher Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) oder niedermolekulare Heparine angewendet wurden. Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten ist ein routinemäßiges Monitoring der Gerinnungshemmung nicht erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist derzeit für keine der drei Substanzen verfügbar.

Die drei Hersteller weisen in einem mit den zuständigen Arzneimittelbehörden abgestimmten Informationsbrief darauf hin, dass auch bei den neuen oralen Antikoagulanzen ein signifikantes Risiko für schwere Blutungsereignisse, auch mit Todesfolge, besteht.

Um das Blutungsrisiko zu minimieren, müssen die verordnenden Ärzte das Blutungsrisiko der Patienten individuell beurteilen und die Angaben zu Dosierung und Gegenanzeigen sowie Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beachten. Gemeinsam sind allen neuen oralen Antikoagulanzen die folgenden Gegenanzeigen: Akute, klinisch relevante Blutungen, Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden, gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen wie zum Beispiel Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten (mit wenigen Ausnahmen). Auch eine Nierenfunktionsstörung kann eine Gegenanzeige darstellen, allerdings gelten hierbei für die drei Arzneimittel unterschiedliche Empfehlungen (siehe Fachinformationen).

AkdÄ Drug-Safety-Mail 50–2013 vom 09.09.2013

Rote-Hand-Brief zu Mefloquin (Lariam, Roche) wegen neuer Kontraindikationen sowie Risiko für neuropsychiatrische und andere schwerwiegende Nebenwirkungen: Mefloquin ist zugelassen zur Behandlung und Vorbeu-

gung der Malaria, insbesondere bei der gegen andere Malariamittel resistenten Plasmodium-falciparum-Malaria. Als neue Kontraindikationen wurden Schwarzwasserfieber in der Anamnese und schwere Leberfunktionsstörungen aufgenommen. Zudem kann Mefloquin potenziell schwere neuropsychiatrische Störungen induzieren (ungewöhnliches Träumen, Insomnie, Angst, Depression, Halluzinationen, Psychose, Suizid, suizidale Gedanken und selbstgefährdendes Verhalten). Es soll zur Malaria-Chemoprophylaxe und als „Stand-by“-Notfallbehandlung nicht angewendet werden bei Patienten mit aktiven oder anamnestischen, psychiatrischen Störungen. Aufgrund der langen Halbwertszeit können Nebenwirkungen mehrere Monate nach Absetzen des Arzneimittels auftreten und mehrere Monate andauern. Bei Anzeichen neuropsychiatrischer Reaktionen soll Mefloquin umgehend abgesetzt und durch ein alternatives Arzneimittel ersetzt werden. Die Produktinformationen werden entsprechend aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 52–2013 vom 11.09.2013

Rote-Hand-Brief zu Olmesartan (Olmetec, Sevikar, Daiichi Sankyo und Vocado, Votum, Berlin-Chemie) wegen Sprue-ähnlicher Enteropathie: Zwei Fallserien und eine Untersuchung der FDA weisen darauf hin, dass Olmesartan eine Sprue-ähnliche Enteropathie verursachen kann, die mit chronischen, teilweise schweren Durchfällen einhergeht. Im Zusammenhang mit anderen Sartanen wurden Fälle mit ähnlicher Symptomatik nicht beschrieben. Da sich die Symptomatik erst Monate bis Jahre nach Beginn der Einnahme manifestieren kann, wird ein Zusammenhang mit Olmesartan vermutlich meist nicht in Erwägung gezogen. Bei Patienten, die unter einer länger bestehenden Behandlung mit Olmesartan Diarrhöen mit oder ohne Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust entwickeln, ist als Differenzialdiagnose diese unerwünschte Arzneimittelwirkung in Betracht zu ziehen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 48–2013 vom 03.09.2013

Rote-Hand-Brief Vemurafenib (Zelboraf, Roche) wegen Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen

und DRESS-Syndrom: Vemurafenib ist zugelassen zur Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über folgende Risiken im Zusammenhang mit Vemurafenib:

- Progression maligner Erkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen. Deshalb soll Vemurafenib bei Patienten mit vorherigen oder anderen gleichzeitigen Krebserkrankungen, die mit einer RAS-Mutation in Verbindung stehen, mit Vorsicht angewendet werden.
- DRESS-Syndrom (Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen wie abnormen Leberfunktionstests, Nierenfunktionsstörung, interstitieller Pneumonitis und/oder Pleuraerguss und Myokarditis). Bei Patienten, die ein DRESS-Syndrom entwickeln, soll die Behandlung mit Vemurafenib dauerhaft abgebrochen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 49–2013 vom 03.09.2013

Bettina Christine Martini, Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Essen
 Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
 Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
 Dr. Tanja Sauße und Dr. Stefan Fischer
 Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
 E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
 Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
 Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263
 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
 Reiderstraße 34, 42566 Solingen
 Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
 E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 32 vom 1. 10. 2013

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

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

Gebrauchsnamen

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

Hinweise

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



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
 Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

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