

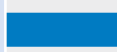
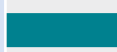




# Arzneimitteltherapie

## Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

-  **Beta-Lactamase-Hemmer Avibactam**
-  **Medikamentöse Behandlung der CLL**
-  **Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern**
-  **Tiotropium bei Asthma bronchiale**
-  **Vandetanib bei medullärem Schilddrüsenkarzinom**
-  **Notizen**



# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
31. Jahrgang · Heft 5  
Mai 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  
Assistenz: Gabriele Frey, Madelein Titeux  
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. Krieglstein, 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

Rudolf Mies, Köln

**Individualisierte Therapiestrategien: Fakt oder Fiktion?** 107

## Neue Arzneimittel in der Diskussion

Ingo Stock, Bonn

**Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor bei Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien** 109

## Übersichten

Clemens Unger, Freiburg

**Die medikamentöse Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie** 116



**Zertifizierte Fortbildung** 121

Hans-Christoph Diener, Essen, und Stefan H. Hohnloser, Frankfurt a. M.

**Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern** 123

## Referiert & kommentiert

**Aus Forschung und Entwicklung** 130

Neues Basal-Insulin: Bessere Stoffwechseleinstellung und weniger Hypoglykämien – Multiple Sklerose: Daclizumab: erste Daten der SELECTION-Studie

**Therapiehinweise** 132

Schmerztherapie: Pregabalin lindert neuropathische Schmerzen bei spinalem Querschnitts-Syndrom – Migräne-Prophylaxe: Dosisfindungsstudie zum Einsatz von Gabapentin – Asthma bronchiale: Tiotropium in Kombination mit Standardtherapie wirksam – Medulläres Schilddrüsenkarzinom: Vandetanib als Therapieoption – Prostatakarzinom: Einsatz von Abirateron auch ohne vorangegangene Chemotherapie möglich – Herzinsuffizienz: Aliskiren als Zusatztherapie ohne Nutzen

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 138

Ankylosierende Spondylitis: Outcome-Verbesserung durch frühzeitige Therapie – Chronische starke Schmerzen: Tapentadol: Dualer Wirkungsmechanismus gegen den Schmerz

**Notizen** 142

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

**Impressum** 141

# Individualisierte Therapie- strategien: Fakt oder Fiktion?

„Individualisierte Therapiestrategien – wo stehen wir heute?“ Diese Frage wurde in einem Symposium der Walter-Siegenthaler-Gesellschaft für Fortschritte in der Inneren Medizin (ehemals Ludwig-Heilmeyer-Gesellschaft) am 6. April 2013 im Rahmen der 119. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden diskutiert. Definiert man den Begriff der „individualisierten Medizin“ als eine auf die spezifischen Wünsche und Bedürfnisse einzelner Menschen abgestimmte therapeutische Grundausrichtung, so klingt dies auf den ersten Blick durchaus verheißungsvoll. Dies gilt umso mehr in einem Umfeld, in welchem Ärzten unter zunehmenden ökonomischen Zwängen die Zeit für die Zuwendung zum Patienten mehr und mehr fehlt. Unter der Flagge der individualisierten oder personalisierten Medizin segelt bereits seit geraumer Zeit auch der hoffnungsvolle Wissenschaftszweig der Pharmakogenetik. Dieser beschäftigt sich im Kern damit, den Ursachen eines interindividuell unterschiedlichen Ansprechens auf verschiedenste Pharmaka auf die Spur zu kommen – vorzugsweise durch die Aufdeckung genetischer Polymorphismen, welche die unterschiedliche Wirkung oder Verstoffwechslung von Arzneimitteln erklären können.

## Genetisch verankerte Enzymausstattung

Am Beispiel sogenannter Prodrugs – also Arzneimitteln, welche im menschlichen Körper mit enzymatischer Hilfe zuallererst noch in ihre aktive Form umgewandelt werden müssen – lässt sich der potenzielle Nutzen dieses Forschungsgebiets gut verdeutlichen. So kann es beispielsweise sein, dass das Analgetikum Codein mangels entsprechender Enzymausstattung eines Patienten überhaupt nicht in seinen aktiven Metaboliten Morphin überführt wird – für entsprechende Patienten eine im wahrsten Sinne des Wortes schmerzliche Erfahrung. Nicht minder gravierend kann sich ein genetisch verankerter Überbesatz an Enzymen auswirken. Bei sogenannten Hypermetabolizern können die benötigten aktiven Metaboliten dann binnen kürzester Zeit in solch hohen Mengen anfallen, dass die Folgen im Extremfall tödlich sind.

## Dosisvariabilität von Vitamin-K-Antagonisten

Ganz ähnliche Mechanismen – nämlich auf bestimmten Chromosomen verankerte Enzymvariationen (CYP2C9, VKORC1) – sind nach Darstellung des Stuttgarter Pharmakologen Prof. Dr. Michael Eichelbaum für ein insbesondere initial erhöhtes Blutungsrisiko unter der Behandlung mit gerinnungshemmenden Vitamin-K-Antagonisten verantwortlich. Die beträchtliche, genetisch verankerte Dosisvariabilität von Cumarinderivaten wie Phenprocoumon und ihre auch aus anderen Gründen schlechte Steuerbarkeit waren eine maßgebliche Triebfeder für die Suche nach therapeutischen Alternativen.

Mit modernen oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren, Thrombinhemmer) war diese Suche durchaus erfolgreich. Insofern erscheint der Einsatz dieser Antikoagulanzen in jedem Falle als sinnvolle Alternative zu flächendeckenden Genomanalysen im Sinne eines „Warfarin-Genotypings“ – Letzteres erfolgreich geprüft von einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Epstein et al. (J Am Coll Cardiology 2010;55:2804–12).

## Warnung vor biologistischer Reduktion

So bestechend das Konzept einer pharmakogenetisch basierten, personalisierten Medizin im Grundsatz auch anmuten mag, die therapeutisch nutzbaren Früchte sind bislang nicht sehr üppig, räumte Eichelbaum ein. So herrscht in vielen Fachbereichen – nicht zuletzt auch im onkologischen Umfeld – derzeit in weiten Teilen noch das Prinzip Hoffnung.

Gerade vor diesem Hintergrund hält es der Kölner Medizinethiker Prof. Dr. Klaus Bergdolt für einen schweren Fehler, in dem neuen Ansatz bereits den Durch-

bruch zu sehen. Weil die Theorie der individualisierten Medizin den Menschen zudem ausschließlich als biologisch determiniertes Wesen auffasse, berge der ohnehin unglücklich gewählte Begriff das Risiko, das aus den Augen zu verlieren, wofür Begriffe wie Person und Individuum doch eigentlich stehen: den gesamten Menschen mit all seinen psychischen und sozialen Merkmalen.

**„Der vollkommen reparable Mensch – eine Fiktion seit der Antike“**

„Letztlich führt der Grundgedanke der personalisierten Medizin zum technisch vollkommen reparablen Menschen – eine Fiktion seit der Antike.“ Keinesfalls dürfe die Medizin aus dem Schlagwort der personalisierten Medizin „die semantisch propagierte anthropologische Reduktion auf das rein Molekularbiologische ableiten“, warnte Bergdolt. Mit der Kölner Medizinethikerin Prof. Dr. Christiane Woopen, derzeit Vorsitzende des nationalen Ethikrates, lassen sich die beiden Extrempole der Diskussion um Chancen und Risiken der individualisierten Medizin mit folgender Frage noch einmal zuspitzen: „Werden Patienten auf dem Prunkwagen der personalisierten Medizin in das Paradies des medizinischen Fortschritts gefahren oder werden sie vor den Karren der molekularbiologischen Forschung und der Pharmaindustrie gespannt?“

Für den Präsidenten der Walter-Siegenthaler-Gesellschaft – Prof. Dr. Erland Erdmann – stellt sich vor dem genannten Hintergrund diese Frage: „Wird unter dem Schlagwort der individualisierten Medizin möglicherweise unter falscher Flagge gesegelt?“

*Prof. Dr. Rudolf Mies, Köln  
Generalsekretär der Walter Siegenthaler Gesellschaft*

# Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor bei Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien

Ingo Stock, Bonn

Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor aus der Gruppe der Diazabicyclooctane, hemmt im Gegensatz zu bislang zugelassenen Beta-Lactamase-Hemmern nahezu alle Klasse-C(AmpC)- und Klasse-A-Beta-Lactamasen. Aufgrund dieses einzigartigen Inhibierungsprofils und einer guten Verträglichkeit soll Avibactam demnächst in Kombination mit den Breitspektrum-Cephalosporinen Ceftazidim und Ceftarolin bei schweren Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae-Stämme und andere gramnegative Bakterien eingesetzt werden. Ceftazidim/Avibactam zeigt eine gute In-vitro-Aktivität gegen die meisten multiresistenten Enterobacteriaceae: Neben Stämmen mit induzierbaren oder dereprimierten AmpC-Beta-Lactamasen werden auch solche Erreger erfasst, die Klasse-A-Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum oder Serin-Carbapenemasen der Klasse A (z. B. KPC-Enzyme) und Klasse D (z. B. OXA-48) bilden. Das gramnegative Wirkungsspektrum von Ceftarolin/Avibactam ähnelt dem von Ceftazidim/Avibactam, die Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* ist jedoch deutlich schwächer. Beide Kombinationen zeigen keine Aktivität gegen Metallo-Beta-Lactamasen-bildende Erreger. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftazidim/Avibactam wird derzeit in mehreren Phase-III-Studien bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen und schweren abdominellen Erkrankungen durch gramnegative Erreger mit und ohne Multiresistenz untersucht. In Phase-II-Studien wurde unter einer Ceftazidim/Avibactam-Therapie eine ähnlich gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wie mit etablierten Behandlungsregimen erzielt. Phase-II-Studien zur Wirksamkeit von Ceftarolin/Avibactam bei schweren Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae haben ebenfalls begonnen.

Arzneimitteltherapie 2013;31:109-15.

Eine der größten medizinischen Herausforderungen ist die antibakterielle Therapie schwerer Erkrankungen durch multiresistente Bakterien. Insbesondere die starke Zunahme von Infektionen mit gramnegativen Erregern, die gegen (fast) alle verfügbaren Antibiotika resistent sind, stellt ein therapeutisches Problem dar. Da in den nächsten Jahren nicht mit der Zulassung neuer Substanzen mit einem Aktivitätsschwerpunkt gegen gramnegative Bakterien zu rechnen ist, versucht man derzeit vor allem, die Anwendbarkeit „ausgemusterter“ Antibiotika wie den Polymyxinen, Fosfomycin und Nitrofurantoin neu zu überprüfen und den Einsatz der vorhandenen Antibiotika zu optimieren. Zur letztgenannten Strategie gehört auch die Entwicklung und Etablierung neuer Beta-Lactamase-Inhibitoren. Durch Anwendung starker Inhibitoren, die viele der häufig vorkommenden Beta-Lactamasen inaktivieren, in Kombination mit möglichst Beta-Lactamase-stabilen Breitspektrum-Beta-Lactamen verspricht man sich eine Erweiterung des Wirkungsspektrums.

Mehr als 30 Jahre nach der Entwicklung von Tazobactam, dem letzten zugelassenen Beta-Lactamase-Inhibitor, befindet sich mit Avibactam ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor im letzten Stadium der klinischen Entwicklung. Die Sub-

stanz aus der Gruppe der Diazabicyclooctane, die die meisten Klasse-C- und Klasse-A-Beta-Lactamasen (**Infokasten Beta-Lactamasen**) inaktivieren kann, soll demnächst in Kombination mit Breitspektrum-Cephalosporinen für die Therapie schwerer Erkrankungen durch gramnegative Bakterien eingesetzt werden. Derzeit wird in mehreren Phase-III-Studien die Wirksamkeit von Ceftazidim/Avibactam bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen, schweren abdominellen Erkrankungen und anderen schweren Erkrankungen durch gramnegative Erreger mit und ohne Multiresistenz untersucht. Phase-II-Studien zur Wirksamkeit von Avibactam in Kombination mit Ceftarolin, einem neuen Breitspektrum-Cephalosporin, das im August 2012

#### Es stand in der AMT

Ceftarolin – ein neues Breitspektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität. Arzneimitteltherapie 2013;31:71-9.  
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der AMT-Website [www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de!)

Dr. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn; E-Mail: [Ingo\\_Stock@web.de](mailto:Ingo_Stock@web.de)

### Infokasten Beta-Lactamasen

Serin-Beta-Lactamasen (aktives Zentrum enthält *Seringruppe*)

- Klasse A
  - Genetische Information oft auf Plasmiden, aber auch auf dem Chromosom
  - Hierzu zählen „klassische“ TEM- und SHV-Beta-Lactamasen, Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (ESBL, z. B. CTX-M-Beta-Lactamasen, einige TEM- und SHV-Enzyme), manche (Serin-) Carbapenemase (z. B. K.-pneumoniae-Carbapenemase [KPC])
- Klasse C (= AmpC)
  - Genetische Information oft auf dem Chromosom, aber auch auf Plasmiden
  - Werden von den bislang zugelassenen Beta-Lactamase-Inhibitoren nicht gehemmt
- Klasse D
  - Genetische Information oft auf Plasmiden, aber auch auf dem Chromosom
  - Hierzu zählen OXA(Oxacillinase)-Enzyme (Penicillinasen, einige [Serin-]Carbapenemase wie OXA-48)

Metallo-Beta-Lactamasen (aktives Zentrum enthält *Metallatom*, meist Zink)

- Klasse B (= Metallo-Carbapenemase)
  - Genetische Information auf dem Chromosom oder auf Plasmiden
  - Hydrolysieren zahlreiche Beta-Lactame, einschließlich Carbapenemen
  - Kamen „ursprünglich“ vor allem bei Non-Fermentern vor (natürliche oder erworbene Resistenz), sind inzwischen aber auch bei manchen Enterobacteriaceae häufig
  - Hierzu zählen die NDM-(New-Delhi-metallo-), VIM-(Verona-integron-encoded-metallo-), IMP-Beta-Lactamasen

in Europa für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen sowie der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen wurde, haben ebenfalls begonnen.

## Aktuelle Resistenzproblematik

### ESBL-bildende Enterobacteriaceae

Zu den bedeutsamsten gramnegativen Bakterien mit einer erworbenen Resistenz gegen zahlreiche Antibiotika zählen Enterobacteriaceae-Arten wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Diese Erreger gehören zu den häufigsten Ursachen komplizierter Harnwegsinfektionen, intraabdomineller Erkrankungen und anderer schwerer ambulant und nosokomial erworbener Krankheitsbilder. Für die Therapie dieser Erkrankungen werden traditionell vor allem Beta-Lactame und Fluorchinolone eingesetzt. Multi-resistente E.-coli- und K.-pneumoniae-Stämme, die erstmals vermehrt gegen Ende der 1990er-Jahre auftraten und heutzutage überall häufig vorkommen, sind jedoch vielfach durch die Expression von Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (Extended spectrum beta-lactamases, ESBL) wie beispielsweise den CTX-M-Beta-Lactamasen gegen alle Beta-Lactame mit Ausnahme von Cephamycinen und Carbapenemen und infolge einer Akquirierung weiterer Resistenzmechanismen häufig auch gegen Chinolone und weitere Antibiotika resistent [11, 37]. Nach den Daten der Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemo-

therapie stieg der Anteil der ESBL-bildenden E.-coli-Stämme in Deutschland von 1% im Jahr 1995 auf annähernd 10% im Jahr 2007, der Anteil ESBL-exprimierender K.-pneumoniae-Stämme im gleichen Zeitraum von 4,1% auf 10,3% [19]. Die gegenwärtige Rate ESBL-bildender K.-pneumoniae-Stämme wird sogar auf etwa 15% geschätzt [19]. Auf deutschen Intensivstationen ist vermutlich sogar mehr als jeder vierte K.-pneumoniae- und jeder fünfte E.-coli-Stamm gegen Cephalosporine der 3. Generation resistent [30].

### Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae

Eines der größten therapeutischen Probleme ist das immer häufigere Auftreten Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae, zu deren Selektion und Ausbreitung es infolge des vermehrten Einsatzes von Carbapenemen bei Erkrankungen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae kam. Erkrankungen durch Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae sind kaum noch zu therapieren, da die entsprechenden Stämme eine verminderte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen alle Beta-Lactame und häufig auch gegen Aminoglykoside, Chinolone, Tetracycline und weitere Antibiotika aufweisen [34]. Unter den zahlreichen bislang beschriebenen Carbapenemase sind insbesondere die so genannten KPC-, VIM-, NDM- und OXA-48-Enzyme weit verbreitet [5]. Jedes dieser Enzyme tritt in Abhängigkeit von der geographischen Region unterschiedlich häufig auf (vgl. Fazit und Ausblick). Der Unterscheidung der Carbapenemase kommt aber nicht nur eine epidemiologische, sondern auch eine große therapeutische Bedeutung zu, da die neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen gegen Carbapenemase verschiedener Typen unterschiedlich stark wirksam sind. 2009 und 2010 wurden die höchsten Raten Carbapenem-unempfindlicher K.-pneumoniae-Stämme in Europa in Griechenland (60% aller Stämme), Zypern (18%) und Italien (16%), die niedrigsten Raten (<0,5%) unter anderem in Skandinavien und Deutschland registriert [5].

In den letzten zwei Jahren wurden in Deutschland erstmals Erkrankungsausbrüche durch Carbapenem-unempfindliche Enterobacteriaceae-Stämme dokumentiert [43, 49]. Abgesehen vom aktuellen Krankheitsgeschehen gibt es eine Reihe weiterer Hinweise darauf, dass Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae bei uns bereits weitaus häufiger sind als noch vor kurzem angenommen [16, 17, 35].

## Avibactam

### Struktur

Avibactam (Abb. 1), das zunächst unter den Prüfzeichnungen AVE1330A und (später) NXL104 bekannt war, ist

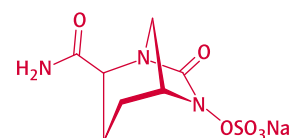


Abb. 1. Avibactam (*trans*-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid)

ein Diazabicyclooctan und enthält damit im Gegensatz zu den kommerziell erhältlichen Beta-Lactamase-Hemmern Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam kein Beta-Lactamgerüst. „Non-Beta-Lactam“-Beta-Lactamasehemmer aus der Gruppe der Diazabicyclooctane wurden erstmalig in den 1990er-Jahren synthetisiert. Die ersten Substanzen dieser Gruppe zeigten jedoch gegen viele Klasse-A- und Klasse-C-Beta-Lactamasen nur eine schwache inhibitorische Aktivität [10]. Die derzeit in der klinischen Entwicklung stehenden Diazabicyclooctane sind hingegen hoch wirksame Hemmstoffe, die sich gegen Beta-Lactamasen verschiedener Gruppen richten. Neben Avibactam, dessen klinische Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist, wird derzeit noch eine weitere Erfolg versprechende Substanz mit der Prüfbezeichnung MK-7655 getestet [10].

### Inhibierungsprofil

#### Klasse-C-Beta-Lactamasen

Avibactam ist ein starker Inhibitor der meisten Klasse-C(AmpC)-Beta-Lactamasen. Neben induzierbaren AmpC-Beta-Lactamasen werden auch dereprimierte bzw. überexprimierte Klasse-C-Enzyme durch Avibactam inaktiviert [10]; solche Enzyme werden beispielsweise von vielen Escherichia-coli-, Enterobacter- und Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen gebildet. Die Klasse-C-Beta-Lactamase von Mycobacterium tuberculosis wird durch Avibactam ebenfalls gehemmt [51].

Im Gegensatz zu Clavulansäure ist Avibactam kein Induktor von Klasse-C-Beta-Lactamasen, vermag also die Expression dieser Enzyme nicht zu induzieren [31].

#### Klasse-A-Beta-Lactamasen

Avibactam zeigt eine starke inhibitorische Aktivität gegen chromosomal- und plasmidkodierte Klasse-A-Beta-Lactamasen. Die Substanz wirkt dabei auch gegen ESBL-Enzyme, die von den auf dem Markt verfügbaren Beta-Lactamase-Hemmern nicht oder nur partiell inhibiert werden (z.B. CTX-M-Enzyme) sowie gegen die insbesondere von vielen K.-pneumoniae-Stämmen gebildeten KPC-Carbapenemasen [10, 41]. Gegen einige wenige Klasse-A-Beta-Lactamasen wie SHV-10 oder TEM-30 zeigt Avibactam hingegen nur eine geringe Aktivität. Da solche Enzyme aber vor allem Penicilline hydrolysieren, kann diese potenzielle „Inhibierungslücke“ bei Anwendung von Avibactam in Kombination mit einem Breitspektrum-Cephalosporin (oder Carbapenem) geschlossen werden [10].

#### Klasse-D-Beta-Lactamasen

Gegen Klasse-D-Beta-Lactamasen zeigt Avibactam eine variable (je nach Enzym unterschiedlich starke) Aktivität. So vermag Avibactam die meisten von Acinetobacter-Stämmen gebildeten OXA-Enzyme nicht zu inhibieren [32]. Das OXA-48-Enzym, eine mancherorts insbesondere von E.-coli- und K.-pneumoniae-Stämmen gebildete Klasse-D-Carbapenemase, wird hingegen durch Avibactam gehemmt [33].

#### Klasse-B-Beta-Lactamasen

Im Gegensatz zu den Serin-Beta-Lactamasen (Beta-Lactamasen mit einem Serinrest im aktiven Zentrum des Enzyms;

Beta-Lactamasen der Gruppe A, C und D) werden Beta-Lactamasen mit einem Metallzentralatom (Klasse-B-Beta-Lactamasen, Metallo-Carbapenemasen) wie die VIM- und NDM-Enzyme nicht durch Avibactam inhibiert.

### Wirkungsmechanismus

Der fünfgliedrige Avibactam-Ring enthält eine Carbonyldiamidstruktur, die mit dem Serinrest im aktiven Zentrum der (Serin-)Beta-Lactamase eine Carbamoylierungsreaktion eingeht [10]. Auf diese Weise entsteht nach Öffnung des Rings ein stabiler, langlebiger Inhibitor-Enzym-Komplex mit einer Halbwertszeit von mehr als sieben Tagen; die Halbwertszeit von Tazobactam beträgt im Vergleich durchschnittlich fünf Stunden [42]. Die Inhibierung der meisten Serin-Beta-Lactamasen durch Avibactam ist vermutlich hoch effizient: Untersuchungen zeigen, dass bereits ein bis fünf Avibactam-Moleküle zur Inhibierung eines Moleküls der TEM-1-Beta-Lactamase ausreichen; bei Einsatz herkömmlicher Beta-Lactamase-Inhibitoren werden hingegen mehr als 50 (Tazobactam) bzw. über 200 (Clavulansäure) Moleküle des Inhibitors benötigt [4, 42].

### Pharmakokinetik und Verträglichkeit

Avibactam wird bei intravenöser Gabe von maximal 2 g gut vertragen und zeigt ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie Ceftazidim [29] und Ceftarolin [39]. Eine orale Anwendung ist nicht möglich, da die Substanz nur geringfügig resorbiert wird. Avibactam wird überwiegend über den Urin ausgeschieden und hat eine Eliminationshalbwertszeit von 1,4 bis 1,7 Stunden [29]. Eine Anpassung der Dosierung in Abhängigkeit von Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich [45]. Bei gesunden Probanden wurden bei einer bis zu zehntägigen intravenösen Gabe von Avibactam, Ceftazidim/Avibactam und Ceftarolin/Avibactam keine schweren unerwünschten Wirkungen dokumentiert [29, 39].

### Ceftazidim/Avibactam und Ceftarolin/Avibactam

#### Antibakterielles Spektrum

Avibactam besitzt gegen die meisten gramnegativen Bakterien keine eigene oder nur eine schwache antibakterielle Aktivität [22]. Durch Kombination von Avibactam mit den Antibiotika-„Partnern“ Ceftazidim bzw. Ceftarolin ergibt sich jedoch gemäß den Aktivitätsspektren der Einzelsubstanzen und dem Inhibierungsprofil von Avibactam ein breites Wirkungsspektrum, das die meisten multiresistenten gramnegativen (und im Falle von Ceftarolin/Avibactam auch grampositiven) Problemkeime umfasst:

- *Ceftazidim/Avibactam* zeigt eine gute In-vitro-Aktivität gegen multiresistente Enterobacteriaceae-Stämme, die Klasse-C- und/oder Klasse-A-Beta-Lactamasen bilden (Tab. 1). E.-coli- und Enterobacter-Stämme, die induzierbare oder dereprimierte AmpC-Beta-Lactamasen exprimieren, werden dabei ebenso erfasst wie ESBL-Enzyme bildende E.-coli- und Klebsiella-Stämme [21, 24, 25]. Gegen Klebsiellen, die Serin-Carbapenemasen wie KPC-Enzyme oder das Klasse-D-Enzym OXA-48 bilden, ist Ceftazidim/Avibactam ebenfalls wirksam (Tab. 1).

Tab. 1. In-vitro-Aktivität von Ceftazidim/Avibactam und Vergleichssubstanzen gegen multiresistente Enterobacteriaceae

Bakterienart und Resistenzphänotyp	Antibiotikum	MHK <sub>50</sub> <sup>1</sup> [mg/ml]	MHK <sub>90</sub> <sup>1</sup> [mg/ml]	Sensibel <sup>2</sup> [%]	Literatur
<b>Escherichia coli</b>					
• ESBL-Bildner	Ceftazidim	16	64	65	[21]
	Ceftazidim-Avibactam	0,125	0,25	100	
• AmpC-dereprimiert	Ceftazidim	16	64	35	[21]
	Ceftazidim-Avibactam	0,125	0,5	100	
• ESBL-Bildner und AmpC-dereprimiert	Ceftazidim	32	>64	25	[21]
	Ceftazidim-Avibactam	0,125	0,125	100	
<b>Klebsiella pneumoniae</b>					
• ESBL-Bildner	Ceftazidim	64	>64	31	[21]
	Ceftazidim-Avibactam	0,5	1	100	
• ESBL-Bildner und Porin-Verlust	Ceftazidim	256	>256	0	[25]
	Ceftazidim-Avibactam	1	1	100	
• mit Carbapenem-Resistenz	Ceftazidim	>32	>32	3	[40]
	Ceftazidim-Avibactam	0,5	4	90	
	Cefepim	>16	>16	5	
	Piperacillin-Tazobactam	>64	>64	3	
	Meropenem	>8	>8	0	
	Ciprofloxacin	>4	>4	5	
• Carbapenemase-Bildner:					[25]
- nur KPC-Enzyme	Ceftazidim	>256	>256	0	
	Ceftazidim-Avibactam	0,5	1	100	
- nur OXA-48-Enzym	Ceftazidim	0,5	>256	55	
	Ceftazidim-Avibactam	0,25	1	100	
- nur VIM-, NDM-1-, oder IMP-Enzym	Ceftazidim	>256	>256	0	
	Ceftazidim-Avibactam	>128	>256	0	

<sup>1</sup> MHK<sub>50</sub>/MHK<sub>90</sub>: Minimale Hemmkonzentration (MHK) des Antibiotikums für 50% (MHK<sub>50</sub>) bzw. 90% (MHK<sub>90</sub>) der Stämme in einer untersuchten Bakterienpopulation; <sup>2</sup> Grenzwert nach den Kriterien des Clinical and Laboratory Standards Institut (CLSI): minimale Hemmkonzentration (MHK) ≤4 mg/l („intermediär“ empfindlich: MHK = 8 mg/l; resistent: MHK ≥16 mg/l) [9].

ESBL: Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (Extended spectrum beta-lactamasen); NDM: New-Delhi-metallo-Beta-Lactamasen; VIM: Verona-integron-encoded-metallo-Beta-Lactamasen; KPC: K.-pneumoniae-Carbapenemasen

Ceftazidim/Avibactam ist auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* aktiv; hierbei werden Ceftazidim-sensible und Ceftazidim-resistente (meist AmpC-überexprimierende) Stämme erfasst [12, 22].

■ Die In-vitro-Aktivität von *Ceftarolin/Avibactam* gegen multiresistente Enterobacteriaceae ähnelt der Aktivität von Ceftazidim/Avibactam: auch diese Kombination zeigt eine gute Wirksamkeit gegen AmpC- und/oder Klasse-A-Beta-Lactamasen bildende Enterobacteriaceae (einschließlich ESBL- und KPC-bildender Stämme) [7, 33]. Gegen OXA-48-bildende Klebsiellen ist *Ceftarolin/Avibactam* ebenfalls wirksam. Im Vergleich zu Ceftazidim/Avibactam ist die Wirksamkeit von *Ceftarolin/Avibactam* gegen *P. aeruginosa* deutlich geringer [7].

### Resistenzen

Trotz der breiten Wirkungsspektren von Ceftazidim/Avibactam und *Ceftarolin/Avibactam* gibt es einige gramnegative Bakterien, die nicht von diesen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombinationen erfasst werden.

### Natürliche Resistenz

Einige Non-Fermenter wie *Stenotrophomonas maltophilia* sind infolge chromosomal kodierter Metallo-Beta-Lactamasen als natürlich resistent gegen Ceftazidim/Avibactam und *Ceftarolin/Avibactam* zu bewerten. Viele Anaerobier sind ebenfalls gegen die neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombinationen natürlich resistent oder zeigen eine geringe Empfindlichkeit gegen diese Substanzen [8, 13].

### Erworbene Resistenz

Erworbene Resistenzen gegen die neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Hemmer-Kombinationen kommen besonders häufig bei *Acinetobacter*-Arten wie *A. baumannii* vor [1, 32]. Viele *Acinetobacter*-Stämme haben auf Transposons liegende Gene für Beta-Lactamasen erworben, die gegen eine Inaktivierung durch Avibactam resistent sind; neben den Klasse-B-Enzymen sind dies vor allem OXA-Beta-Lactamasen [1, 32]. *P. aeruginosa*-Stämme zeigen meist eine erworbene Resistenz gegen *Ceftarolin/Avibactam* [7].

Das Risiko für Punktmutationen in Beta-Lactamase-Genen, die zu einem Aktivitätsverlust von Avibactam gegen die betreffende Beta-Lactamase führen könnten, scheint nach



den bisherigen In-vitro-Untersuchungen zumindest bei Anwendung von Ceftarolin/Avibactam gegen ESBL- oder KPC-bildende Enterobacteriaceae niedrig zu sein [23]. Entsprechende Untersuchungen zu Ceftazidim/Avibactam wurden bislang nicht publiziert.

### Aktivität im Tiermodell

Alle bislang publizierten vorklinischen In-vivo-Studien belegen eine gute Wirksamkeit der neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen gegen multiresistente Enterobacteriaceae und eine starke Aktivität von Ceftazidim/Avibactam gegen *P. aeruginosa*:

- Bei Anwendung von *Ceftazidim/Avibactam* wurde im Tiermodell eine gute Wirksamkeit gegen KPC-bildende Klebsiellen [15] und *P. aeruginosa*-Stämme mit und ohne Ceftazidim-Resistenz dokumentiert [12].
- Bei Gabe von *Ceftarolin/Avibactam* wurde in mehreren Modellen eine starke Aktivität gegen ESBL- und KPC-exprimierende Klebsiellen gezeigt [50]. Gegen *K. pneumoniae*-Stämme, die sowohl ESBL- als auch KPC-Enzyme bilden, war Ceftarolin/Avibactam im Tiermodell ebenfalls aktiv [26].

### Klinische Studien

Klinische Daten für Avibactam wurden bislang nur für die Anwendung mit dem Antibiotika-„Partner“ Ceftazidim publiziert.

- In einer prospektiven, randomisierten Einfachblindstudie der Phase II wurde die Wirksamkeit von Ceftazidim/Avibactam (500 mg Ceftazidim i. v. plus 125 mg Avibactam alle 8 Stunden) bei 135 erwachsenen Patienten, die wegen komplizierter Harnwegsinfektionen mit gramnegativen Bakterien ins Krankenhaus aufgenommen werden mussten, im Vergleich mit einer Standardtherapie mit Imipenem/Cilastatin (500 mg alle 6 Stunden) untersucht [47]. Die Patienten wurden 7 bis 14 Tage lang behandelt. Als primärer Therapieendpunkt wurde die vollständige Eradikation des Erregers (microbiological response) bei der Test-of-Cure-Visite (TOC, 5 bis 9 Tage nach dem Ende der antibakteriellen Therapie) definiert. Beide Therapien erwiesen sich als ähnlich erfolgreich: Unter einer Ceftazidim/Avibactam-Therapie gelang die vollständige Eradikation des Erregers bei 70,4% der Patienten, bei Anwendung von Imipenem in 71,4% aller Fälle [47]. Die in der Regel leichteren Nebenwirkungen traten unter einer Ceftazidim/Avibactam-Therapie in 67,6% aller Erkrankungsfälle und unter einer Imipenem-Therapie in 76,1% aller Fälle auf.
- In einer weiteren prospektiven, randomisierten und doppelverblindeten Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie von Ceftazidim/Avibactam (2 g Ceftazidim i. v. plus 500 mg Avibactam) und Metronidazol (500 mg) im Vergleich zu einer entsprechenden Standardtherapie mit Meropenem (1 g) bei 203 erwachsenen hospitalisierten Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen untersucht [27]. Metronidazol wurde eingesetzt, um die „Wirkungslücke“ von Ceftazidim/Avibactam gegen Anaerobier zu schließen. Nach einer 5- bis 14-tägigen Behandlung zeigte sich am Tag der TOC-Visite

(2 Wochen nach Ende der antibakteriellen Therapie) ein ähnlich gutes Ansprechen in beiden Therapiearmen: Bei den mit Ceftazidim/Avibactam und Metronidazol Behandelten wurde bei 91,2% der Patienten und unter einer Meropenem-Therapie bei 93,4% der Patienten ein klinisches Ansprechen beobachtet [27]. Die Behandlung wurde in beiden Therapiearmen ähnlich gut vertragen.

Aufgrund dieser Erfolg versprechenden Daten wird derzeit in fünf Phase-III-Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftazidim/Avibactam bei hospitalisierten Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen und schweren intraabdominellen Erkrankungen durch gramnegative Bakterien mit und ohne Multiresistenz untersucht [2].

### Fazit und Ausblick

Die Entwicklung von Avibactam ist insbesondere für die Behandlung schwerer Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae-Stämme als großer Fortschritt zu bewerten. In Kombination mit den Antibiotika-„Partnern“ Ceftazidim und Ceftarolin wird es erstmalig bei Anwendung einer Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination möglich sein, auch gegen Erkrankungen durch solche Erreger vorzugehen, die ESBL-Enzyme (unabhängig vom ESBL-Typ), Serin-Carbapenemasen, AmpC-Beta-Lactamasen und eine Kombination aus diesen Beta-Lactamasen exprimieren. Die bislang kommerziell verfügbaren Beta-Lactamase-Inhibitoren zeigen keine oder nur eine eingeschränkte Aktivität gegen Klasse-C-Beta-Lactamasen und vermögen nur einige Klasse-A-Beta-Lactamasen zu inaktivieren; abgesehen von Inhibitor-resistenten TEM- und SHV-Enzymvarianten sind sie auch gegen Serin- (und Metallo-) Carbapenemasen wirkungslos [3].

Die gute Aktivität von Ceftazidim/Avibactam und Ceftarolin/Avibactam gegen Serin-Carbapenemasen bildende Klebsiellen (OXA-48- oder KPC-exprimierende Erreger) ist vor dem Hintergrund der wenigen gegen diese Stämme anwendbaren Antiinfektiva bemerkenswert und als besonders wichtiger Fortschritt für die Therapie von Erkrankungen durch Carbapenem-resistente Klebsiellen zu bewerten. Es ist allerdings zu bedenken, dass vor allem Klebsiellen neben Serin-Carbapenemasen inzwischen auch verschiedene Metallo-Beta-Lactamasen bilden, die in Abhängigkeit von der Region unterschiedlich häufig sind. Da der von den Erregern gebildete Beta-Lactamase-Typ zu Beginn der Therapie meist unbekannt ist, ist davon auszugehen, dass die Anwendung der neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen besonders dann erfolgreich sein wird, wenn in der entsprechenden Region überwiegend Serin-Carbapenemase bildende Klebsiellen vorkommen. Dies ist derzeit zum Beispiel in den USA (vor allem KPC-Bildner) [18] und in der Türkei (vor allem OXA-48-Bildner) der Fall [6]. Weniger Erfolg versprechend ist die Situation hingegen in Südeuropa und Indien, wo auch Metallo-Beta-Lactamase bildende Klebsiellen häufig sind: VIM-Enzyme sind in Südeuropa [28, 46], NDM-Enzyme in Indien weit verbreitet [20]). In Griechenland, dem gegenwärtigen „Hot Spot“ Carbapenemase-bildender Enterobacteriaceae, kommen sowohl VIM- als auch KPC-bildende Klebsiellen häufig vor [34, 46]. In Deutschland sind die seit 2010 erstmalig zu

beobachtenden Ausbrüche von Erkrankungen durch Carbapenem-resistente Klebsiellen vor allem auf KPC-bildende Erreger zurückzuführen [35, 43, 49]. OXA-48 und VIM-bildende Stämme sind in Deutschland ebenfalls häufig [5, 16, 17], haben bislang aber bei Krankheitsausbrüchen nur eine untergeordnete Rolle gespielt [36, 43].

Bedingt durch den regional unterschiedlichen Selektionsdruck, aber auch durch den Reiseverkehr sind bedeutende Änderungen der derzeitigen Häufigkeitsverteilungen bis zu der erwarteten Markteinführung von Ceftazidim/Avibactam in etwa zwei Jahren nicht auszuschließen. Ein derzeit nicht zu lösendes Szenario könnte entstehen, wenn es zu einer weiteren globalen Häufung von Erkrankungen durch Metallo-Beta-Lactamasen-exprimierende Enterobacteriaceae kommt. Weder Avibactam noch andere Beta-Lactamase-Inhibitoren im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Entwicklung vermögen Klasse-B-Beta-Lactamasen zu inaktivieren [25]. Um Erkrankungen durch Metallo-Beta-Lactamasen-bildende Enterobacteriaceae erfolgreich zu therapieren, schlagen einige Experten vor, die Kombination Aztreonam/Avibactam klinisch zu testen (Beispiel: [25]): Aztreonam widersteht der Inaktivierung durch Metallo-Beta-Lactamasen [38]. Durch die Kombination des Monobactams mit Avibactam wäre ein „Schutz“ vor Erregern gegeben, die neben einer Metallo-Beta-Lactamase weitere Beta-Lactamasen wie ESBL- und/oder AmpC-Enzyme exprimieren [25]. Tatsächlich zeigten kürzlich publizierte In-vitro-Untersuchungen eine hohe Aktivität von Aztreonam/Avibactam gegen Serin- und Metallo-Carbapenemasen bildende sowie ESBL- und AmpC-exprimierende Enterobacteriaceae [14, 25].

Ein großer Vorteil von Ceftazidim/Avibactam im Vergleich zu Ceftarolin/Avibactam (und Aztreonam/Avibactam) ist die gute Wirksamkeit gegen P.-aeruginosa-Stämme, die neben verschiedenen Enterobacteriaceae ebenfalls häufig als Erreger intraabdomineller Infektionen auftreten. Aufgrund der guten Pseudomonas-Wirksamkeit von Ceftazidim und der starken inhibitorischen Aktivität von Avibactam gegen überexprimierte AmpC-Beta-Lactamasen – dies ist die häufigste Ursache einer erworbenen Resistenz von P. aeruginosa gegen Cephalosporine mit Pseudomonas-Aktivität –, könnte Ceftazidim/Avibactam insbesondere in Kliniken, in denen vermehrt Erkrankungen durch Ceftazidim-resistente P.-aeruginosa-Stämme vorkommen, eine willkommene neue Therapieoption darstellen [22].

Ein möglicher Nachteil der neuen Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen ist ihre unzureichende Aktivität gegen Anaerobier, die insbesondere bei intraabdominellen Mischinfektionen als Erreger in Erscheinung treten. Durch eine Kombinationstherapie von Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol scheint diese Wirkungslücke jedoch geschlossen werden zu können [8, 27].

#### Interessenkonflikterklärung

Der Autor hat in Zusammenarbeit mit AstraZeneca eine Beilage zu Ceftarolin für das Chemotherapie Journal verfasst (Beilage 38, Oktober 2012). Weitere Interessenkonflikte liegen nicht vor.

#### Avibactam, a new beta-lactamase inhibitor against diseases caused by multi-drug resistant Gram-negative pathogens

Avibactam is a new beta-lactamase inhibitor in late stage of clinical development. In contrast to the currently approved beta-lactamase inhibitors sulbactam, clavulanic acid and tazobactam, it inhibits virtually all class C (AmpC) and class A beta-lactamases. Because of its unique inhibition profile, its good tolerability and favorable pharmacokinetic properties, avibactam in combination with appropriate antibiotic partners (e.g., ceftazidime and ceftaroline) is intended to be applied for the treatment of severe diseases caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. Ceftazidime/avibactam shows good in vitro activity against most multi-drug resistant Enterobacteriaceae. It is active against strains producing inducible or derepressed AmpC beta-lactamases, (class A) extended spectrum beta-lactamases and serine carbapenemases such as the class A KPC enzymes and the class D enzyme OXA-48. Ceftazidime/avibactam shows also a good in vitro activity against Pseudomonas aeruginosa, including those strains that over-express the species-specific AmpC enzyme. The spectrum of activity of ceftaroline/avibactam against Enterobacteriaceae is similar to that of ceftazidime/avibactam; the activity against P. aeruginosa is weaker. Actually, the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam is evaluated in several phase III trials with patients suffering from complicated urinary tract infections, severe abdominal disorders and other serious diseases caused by Gram-negative organisms with and without multi-drug resistance. In phase II studies, antibacterial therapy with ceftazidime/avibactam has been shown to be similarly active and secure as established treatment regimens. Phase II trials evaluating the efficacy and tolerability of ceftaroline/avibactam in comparison with established antibacterial agents for the therapy of severe diseases caused by multi-drug resistant Enterobacteriaceae are also underway.

**Key words:** Avibactam, beta-lactamase inhibitor, ceftazidime, ceftaroline, Gram-negative bacteria, Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, multi-drug resistance, AmpC beta-lactamases, class A beta-lactamases, extended spectrum beta-lactamases, carbapenemases, serine beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, clinical trial

#### Literatur

1. Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with  $\beta$ -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48  $\beta$ -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:86–9.
2. AstraZeneca. AstraZeneca and Forest Laboratories to initiate phase III clinical trials for ceftazidime/avibactam to treat serious Gram-negative bacterial infections. Pressemitteilung vom 18.10.2011 Online unter <http://www.astrazeneca.com>
3. Bebrone C, Lassaux P, Vercheval L, Sohier JS, et al. Current challenges in antimicrobial chemotherapy: focus on  $\beta$ -lactamase inhibition. *Drugs* 2010;70:651–79.
4. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaux C, et al. In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:410–7.
5. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413–31.
6. Carrer A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1369–73.
7. Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, et al. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more  $\beta$ -lactamases and methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying various SCCmec types. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4779–85.
8. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam V, Goldstein EJC. In vitro activity of ceftazidime-NXL104 against 396 strains of  $\beta$ -lactamase-producing anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3616–20.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20<sup>th</sup> informational supplement. CLSI M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute 2010, Wayne, PA, USA.
10. Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:550–5.
11. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveill* 2008;13:1–11.
12. Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA, Beaudoin M-E, et al. Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6137.

13. Dubreuil LJ, Mahieux S, Neut C, Miossec C, et al. Anti-anaerobic activity of a new  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 in combination with  $\beta$ -lactams and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:500–4.
14. Endimiani A, Choudhary Y, Bonomo RA. In vitro activity of NXL104 in combination with  $\beta$ -lactams against *Klebsiella pneumoniae* isolates producing KPC carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3599–601.
15. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Pulse ME, et al. Evaluation of ceftazidime and NXL104 in two murine models of infection due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:82–5.
16. Hentschke M, Goritzka V, Campos CB, Merkel P, et al. Emergence of carbapenemases in Gram-negative bacteria in Hamburg, Germany. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:312–5.
17. Kaase M. Carbapenemase bei gramnegativen Erregern in Deutschland. Daten des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhaus-erreger. *Bundesgesundheitsbl* 2012;55:1401–4.
18. Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3365–70.
19. Kresken M, Pfeifer Y, Straube E. *Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae. In GERMAP 2010 – Antibiotika-Resistenz und Verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Infektiologie Freiburg (Hrsg.). Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, 2011.
20. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597–602.
21. Lagacé-Wiens PRS, Tailor F, Simner P, DeCorby M, et al. Activity of NXL104 in combination with  $\beta$ -lactams against genetically characterized *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing class A extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and class C  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2434–7.
22. Levasseur P, Girard A-M, Claudon M, Goossens H, et al. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1606–8.
23. Livermore DM, Mushtaq S, Barker K, Hope R, et al. Characterization of  $\beta$ -lactamase and porin mutants of Enterobacteriaceae selected with ceftazidime + avibactam (NXL104). *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1354–8.
24. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, et al. NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1053–6.
25. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, et al. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:390–4.
26. Louie A, Castanheira M, Liu W, Grasso C, et al. Pharmacodynamics of  $\beta$ -lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline: examining organisms with multiple types of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:258–70.
27. Lucasti C, Popescu I, Ramesh M, Lipka J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam (ceftazidime/NXL104) plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults. 21th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Mailand, 2011, Poster-Nr. P1532.
28. March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, et al. Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:934–44.
29. Merdjan H, Tarral A, Girard AM, Levasseur P, et al. Safety, single dose pharmacokinetics, and pharmacodynamics of  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 in healthy young male adults. 47th International Congress of Antimicrobial Agents & Chemotherapy. Chicago, IL, 2007, Poster A-809.
30. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boensch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113. doi: 10.1186/cc9062.
31. Miossec C, Claudon M, Patel D, Levasseur P, et al. The  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 does not induce AmpC  $\beta$ -lactamase expression in *Enterobacter cloacae*. 46th International Congress of Antimicrobial Agents & Chemotherapy, San Francisco, CA, 2006, Poster F-128.
32. Mushtaq S, Warner M, Livermore DM. In vitro activity of ceftazidime + NXL104 against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenters. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2376–81.
33. Mushtaq S, Warner M, Williams G, Critchley I, et al. Activity of ceftazidime combinations of ceftaroline and NXL104 versus  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1428–32.
34. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228–36.
35. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Multiresistente Bakterien weiter auf dem Vormarsch. Pressemitteilung anlässlich der 23. Jahrestagung der PEG, 11.-13. Oktober 2012, Dresden. Online unter <http://www.p-e-g.org/aktuelles/552>.
36. Pfeifer Y, Schlatterer K, Engelmann E, Schiller RA, et al. Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:25–8.
37. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–66.
38. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440–58.
39. Riccobene TA, Su SF, Rank D. A single and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftaroline fosamil in combination with avibactam in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1496–504. [Epub ahead of print]
40. Sader et al. Antimicrobial activity of ceftazidime/avibactam (ceftazidime/NXL104) tested against gram-negative organisms causing infections in medical centers from Europe, Latin America and the Asia-Pacific region. Poster C2–1251. 51st ICAAC, 2011, Chicago, USA.
41. Stachyra T, Levasseur P, Péchereau M-C, Girard A-M, et al. In vitro activity of the  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:326–9.
42. Stachyra T, Péchereau M-C, Bruneau J-M, Claudon M, et al. Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5132–8.
43. Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, et al. Outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. *Euro Surveill* 2011;16:ii19944.
44. Stock I, Eckmann C. Ceftarolin, ein neues Breitspektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität. *Arzneimitteltherapie* 2013;31:71–9.
45. Tarral A, Lipka J, Gyaw S, Pencheva P, et al. Effect of age and gender on the pharmacokinetics (PK) and safety of NXL104 in healthy subjects (protocol NXL104/1004). 49th International Congress of Antimicrobial Agents & Chemotherapy, San Francisco, CA, 2009, Poster-Nr. A1–007.
46. Vatopoulos A. High rates of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece – a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13:8203.
47. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaroy DD, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1921–31.
48. Walkty A, DeCorby M, Lagacé-Wiens PRS, Karlowsky JA, et al. In vitro activity of ceftazidime combined with NXL104 versus *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals (CANWARD 2009 study). *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2992–4.
49. Wendt C, Schütt S, Dalpke AH, Konrad M, et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:563–70.
50. Wiskirchen DE, Crandon JL, Furtado GH, Williams G, et al. In vivo efficacy of a human-simulated regimen of ceftaroline combined with NXL104 against extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3220–5.
51. Xu H, Hazra S, Blanchard JS. NXL104 irreversibly inhibits the  $\beta$ -lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry* 2012;51:4551–7.

# Die medikamentöse Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie

Clemens Unger, Freiburg

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gehört zu den chronischen lymphoproliferativen Erkrankungen. Sie ist durch eine progressive Anreicherung von funktionsgestörten Lymphozyten mit monoklonalem Ursprung charakterisiert. Für die Behandlung der symptomatischen oder fortgeschrittenen CLL gibt es kein Standard-Therapieregime. Die meisten Regime wurden nicht direkt miteinander verglichen oder werden noch in klinischen Studien untersucht. Die Gesamtüberlebensraten sind mit den verschiedenen Regimen ähnlich, Unterschiede bestehen jedoch in den Ansprechraten, in der Zeit bis zur Progression und in den Nebenwirkungen. Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfehlen wir für die Frontline-Therapie bei den meisten Patienten ein Regime mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) oder mit Bendamustin plus Rituximab (BR). Zur Hochrisikogruppe gehören Patienten mit del(17p)- oder TP53-Mutationen, sie sind Kandidaten für eine Therapie mit Alemtuzumab und/oder eine allogene Stammzelltransplantation.

*Arzneimitteltherapie 2013;31:116–20.*

Die WHO-Klassifikation beschreibt die chronische lymphatische Leukämie (CLL) als indolentes, lymphozytisches Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Dabei ist die CLL immer eine B-Zell-Neoplasie, während die früher als T-Zell-Neoplasie bezeichnete Erkrankung nun T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) heißt. Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung. In Deutschland erkranken jährlich etwa 4000 Männer und Frauen, das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Männer bei 70 und für Frauen bei 72 Jahren. Klinisch ist die CLL durch eine Blut-Lymphozytose charakterisiert, die häufig zufällig festgestellt wird. In späteren Stadien treten sowohl eine Lymphadenopathie als auch eine Hepato-Splenomegalie auf. Die Patienten neigen zu vermehrten Infekten. Diagnosekriterien nach den Kriterien des „International Workshop on CLL 2008“ sind:

- Nachweis von mindestens 5000 klonalen B-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut
- Nachweis von kleinen reifen Lymphozyten im peripheren Blutausschrieb
- Koexpression der B-Zell-Antigene CD19, CD20 und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der Immunphänotypisierung

Durch die Doppelmarkierung von CD19/kappa oder CD19/lambda kann die Monoklonalität der Zellen nachgewiesen werden. Die Diagnostik beginnt mit Anamnese und körperlicher Untersuchung. Das Blutbild beinhaltet auch ein Differenzialblutbild sowie eine multiparametrische Immunphänotypisierung, bei der die Expression von CD19, CD20 und

CD23, die Koexpression von CD5 sowie die Monoklonalität von Ig-kappa oder Ig-lambda nachgewiesen werden. Eine Knochenmarkpunktion ist zur Diagnosestellung in der Regel nicht erforderlich. Weitere Untersuchungen beinhalten die genetische Untersuchung zum Nachweis von Deletion 17p13 (ungünstige Prognose) sowie, in Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, Haptoglobin-Spiegel und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse sowie die Bestimmung der quantitativen Immunglobuline bei Verdacht auf Immundefizienz. Eine bildgebende Diagnostik (Sonographie, CT) zur Erfassung des Lymphknotenstatus ist obligat. Für die Stadieneinteilung nach Binet und Rai (Tab. 1) sind lediglich ein Blutbild und eine körperliche Untersuchung erforderlich.

## Behandlungsindikation

Nicht alle Patienten benötigen eine Behandlung zum Zeitpunkt der Diagnose. Dies ist deshalb verständlich, weil die CLL eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Verlaufsformen darstellt, günstigenfalls mit Überlebensraten wie bei gleichaltrigen Gesunden. Die CLL ist, mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation, bislang durch gegenwärtig verfügbare Behandlungsoptionen nicht heilbar.

Prof. Dr. med. Clemens Unger, Zentrum für Krebsmedizin, Breisacher Straße 84b, 79110 Freiburg, E-Mail: info@zentrum-krebsmedizin.de

Tab. 1. Stadieneinteilung nach Binet und Rai

Stadieneinteilung nach Binet	
Stadium	Befund
A	Hb > 10 g/dl, Thrombozytenzahl normal, < 3 vergrößerte Lymphknoten-Regionen
B	Hb > 10 g/dl, Thrombozytenzahl normal, > 3 vergrößerte Lymphknoten-Regionen
C	Hb < 10 g/dl, Thrombozytenzahl < 100 000/μl, unabhängig von der Zahl befallener Lymphknoten-Regionen
Stadieneinteilung nach Rai	
Stadium	Befund
0	Lymphozytose > 15 000/μl, Knochenmarkinfiltration > 40 %
I	Lymphozytose und Lymphadenopathie
II	Lymphozytose und Hepato- und/oder Splenomegalie
III	Lymphozytose und Hb < 11 g/dl (mit oder ohne Lymphadenopathie und/oder Organomegalie)
IV	Lymphozytose und Thrombopenie (< 100 000/μl) (mit oder ohne Anämie, Lymphadenopathie, Organomegalie)

Hb: Hämoglobin

Prospektive, randomisierte klinische Studien, in denen eine *sofortige* mit einer *verzögert einsetzenden Therapie* verglichen wurde, zeigten keine Unterschiede im Langzeitüberleben [1]. Bei neu diagnostizierten, asymptomatischen Patienten in frühen Stadien ist eine „*Wait-and-see*“-Strategie gerechtfertigt, die durch Studienergebnisse gestützt wird. Eine Metaanalyse von insgesamt über 2000 Patienten mit asymptomatischer Erkrankung im Stadium Rai I/II oder Binet A mit sofortiger versus verzögerter Chlorambucil-basierter Therapie zeigte keine Vorteile im sofortigen Behandlungsarm gegenüber dem verzögerten Therapiearm [1].

Während asymptomatische Patienten im frühen Stadium der CLL im Median mehr als zehn Jahre überleben, gilt dies nicht für symptomatische Patienten oder bei progressiver Erkrankung. Hier liegt die mittlere Überlebenszeit ohne Behandlung zwischen 18 Monaten und drei Jahren [2].

Die Behandlung der Erkrankung ist bei Patienten mit *krankheitsbedingten Symptomen* oder *Hinweis auf Progression* indiziert. Mit einer Therapie verbessert sich das Überleben im Median um etwa fünf Jahre.

Folgende krankheitsbedingten Symptome erfordern eine Therapie:

- Schwäche, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber, schmerzhafte Lymphadenopathie
- Symptomatische Anämie und/oder Thrombopenie (Rai Stadium III/Binet Stadium C)
- Autoimmunhämolytische Anämie, schnelle Lymphozytenverdopplungszeit (<6 Monate) oder rasch zunehmende Lymphome bzw. Milz- und/oder Lebervergrößerung, häufige Infekte mit oder ohne Hypogammaglobulinämie

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es zu früh, neue prognostische Marker wie beispielsweise ZAP-70, CD 38 oder nichtmutierte Immunglobulin-Vh-Gene als Basis der Therapieentscheidung zu verwenden. Nach wie vor orientieren wir uns am *Stadium der Erkrankung* und am *Krankheitsverlauf* und nicht an der Konstellation der prognostischen Marker.

## Therapie der CLL

### Allgemeine Aspekte

Aktuell gibt es *keinen Goldstandard* zur Therapie der symptomatischen oder fortgeschrittenen CLL. Die möglichen Behandlungsregime beinhalten *Purin-Analoga* (z. B. Fludarabin, Pentostatin), *alkylierende Substanzen* (Chlorambucil, Bendamustin, Cyclophosphamid), *monoklonale Antikörper* (Rituximab, Alemtuzumab) oder Kombinationen. Über Jahrzehnte war das Alkylans Chlorambucil (Leukeran®) das Medikament der Wahl in der Behandlung der CLL. Da die neuen Substanzen in Bezug auf die Überlebensraten dem Chlorambucil vergleichbar waren, wurden in den klinischen Studien in der Regel die Remissionsraten, die Zeit bis zur Progression und die Toxizität im Vergleich zu Chlorambucil-basierten Regimen geprüft.

### Fludarabin-basierte Regime

Sehr wirksame und häufig genutzte Erstlinientherapien beinhalten das Purin-Analoga Fludarabin (z. B. Fludara®). Langzeit-Nebenwirkungen sind Myelotoxizität und Infektionserkrankungen aufgrund erheblicher und langdauernder Immunsuppression. Fludarabin wird mit Cyclophosphamid (Endoxan®) und Rituximab (Mabthera®) (FCR) oder mit Rituximab allein (FR) kombiniert. FCR und FR sind bislang *nicht direkt* verglichen worden.

In einer Phase-III-Studie wurden FCR gegen FC bei über 800 Patienten mit nicht vorbehandelter CLL geprüft [3, 4]. Das Ergebnis zeigte, dass die *Hinzunahme von Rituximab* die Zahl der kompletten Remissionen erhöhte (44 versus 22%), das progressionsfreie Intervall verlängerte (52 versus 33%) und das Gesamtüberleben (OS) nach drei Jahren verbesserte (87 versus 83%). Dagegen waren Nebenwirkungen wie Grad-3/4-Neutropenie und Neutropenie häufiger. Die ausgeprägte Wirksamkeit der Chemoimmuntherapie zeigt sich mit einem Ansprechen auf die Therapie von insgesamt 95%, mit kompletten Remissionen von 70% und mit einem vierjährigen rückfallfreien Überleben von 69% [5, 6].

### Pentostatin-basierte Regime

Pentostatin (Nipent®), ebenfalls ein Purin-Analoga, wurde in einer Reihe von Phase-II-Studien entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab geprüft [7–9]. Die Ansprechraten lagen um 90%, die kompletten Remissionsraten um 40%. Bei den hämatologischen Toxizitäten waren etwa 50% vom Grad 3/4, unter den nichthämatologischen Toxizitäten waren Infektionen in 9% der Fälle zu verzeichnen.

### Cladribin-basierte Regime

Mit Cladribin (Leustatin®) steht neben Fludarabin und Pentostatin ein weiteres Purin-Analoga zur Verfügung, mit dem sich Ansprechraten von bis zu 70% erreichen lassen. Jedoch liegt die Rate der kompletten Remissionen unter 20% und ist damit eher niedrig. Durch die Kombination von Cladribin und Cyclophosphamid könnten aufgrund der Ergebnisse von In-vitro-Daten eventuell höhere Ansprechraten und höhere Raten an kompletten Remissionen erreicht werden [10].

### Alemtuzumab-Monotherapie

Der CD52-Antikörper Alemtuzumab zeigt im Vergleich zu Chlorambucil sehr gute Ansprechraten. Sie liegen bei bis zu 80%, die Rate der kompletten Remissionen beträgt um 25%. Das Ansprechen ist dabei offensichtlich abhängig von der *Größe der Lymphknoten*. Die Ansprechraten betragen 87% bei Patienten ohne Lymphadenopathie, 40% bei Patienten mit Lymphknoten kleiner als 5 cm und 9% bei Patienten mit Lymphknoten mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm [11]. Allerdings sind die *Überlebensraten* unter beiden Substanzen vergleichbar.

In einer prospektiven Phase-III-Studie wurden 297 zuvor nicht behandelte Patienten randomisiert mit Alemtuzumab (30 mg i.v. über 2 Stunden dreimal wöchentlich für maximal 12 Wochen) oder Chlorambucil (40 mg/m<sup>2</sup> p.o. einmalig alle 28 Tage für maximal 12 Monate) behandelt [12]. Die Patienten im Alemtuzumab-Arm erhielten prophylaktisch Antibiotika und Virustatika. Nach 25 Monaten Follow-up hatten die Patienten im Alemtuzumab-Arm einen signifikanten Vorteil in Bezug auf das Ansprechen (83 versus 55%), die kompletten Remissionen (24 versus 2%), das längere progressionsfreie Überleben (15 versus 12 Monate) und die höhere Responderate bei Patienten mit 17p-Deletion (64 versus 20%). Andererseits waren bei Alemtuzumab-Therapie Neutropenie (41 versus 25%), symptomatische CMV-Infektion (16 versus 0%) sowie Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Hypertonie, Kopfschmerz und Dyspnoe deutlich häufiger. Die Zulassung ist vom Hersteller im August 2012 aus kommerziellen Gründen zurückgenommen worden; der Import aus den USA über ein Compassionate-Use-Programm ist aber möglich.

### Alemtuzumab in Kombination

Die Kombination von Alemtuzumab plus Fludarabin ist sehr wirksam, aber auch *sehr toxisch*, deshalb hat sie sich nicht etabliert. So wurde eine Phase-III-Studie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab versus Fludarabin, Cyclophosphamid und Alemtuzumab aufgrund exzessiver Toxizität des Alemtuzumab-Arms gestoppt [13]. Die Analyse von 165 auswertbaren Patienten zeigte keinen Nutzen im Gesamtansprechen oder in der Drei-Jahres-Überlebensrate für den Alemtuzumab-Arm. In einer Phase-II-Studie wurde die Kombination Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab und Alemtuzumab (CFAR) bei 60 Patienten unter 70 Jahren mit nicht vorbehandelter CLL und in einem guten Performance-Status untersucht. Die Gesamtansprechraten betrug 92% bei 70% kompletten Remissionen. Grad-3/4-Toxizitäten beobachtete man bei Neutropenie (33%), Thrombopenie (13%), Anämie (3%) und Infektionen (11%) [14].

### Bendamustin

Bendamustin (Levact®) zeigt gegenüber Chlorambucil eine deutlich *bessere Ansprechraten*, ein Überlebensvorteil konnte aber bislang erneut nicht nachgewiesen werden. In einer großen multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie mit 319 nicht vorbehandelten CLL-Patienten wurde Bendamustin 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1 und 2 alle 28 Tage über sechs Zyklen gegen Chlorambucil geprüft. Ausgeschlossen waren Patienten mit autoimmun-hämolytischer Anämie, Autoim-

mun-Thrombopenie, Richter-Syndrom (=Übergang der CLL in ein großzelliges Lymphom [large cell lymphoma, LCL]) oder einer Transformation in eine prolymphozytische Leukämie [15]. Patienten im Bendamustin-Arm hatten ein deutlich besseres Ansprechen (68 versus 31%) und ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (21,6 versus 8,3 Monate). Die Überlebenszeiten waren allerdings vergleichbar. Grad-3/4-Toxizitäten von Bendamustin waren deutlich stärker als bei Behandlung mit Chlorambucil: Neutropenie (23 versus 10%), Thrombozytopenie (12 versus 8%), Anämie (3 versus 0%). Bendamustin war mit gastrointestinaler Toxizität assoziiert und die Patienten benötigten häufiger Antiemetika im Vergleich mit Chlorambucil (36 versus 4%).

## Leitlinien-orientierte Therapie der CLL

Nach der derzeit gültigen Leitlinie zur Behandlung der CLL vom Januar 2012 [16] sollte in folgender Weise vorgegangen werden:

### Erstlinientherapie

Die Therapieauswahl sollte bei der CLL an der *Komorbidity*, am *genetischen Status*, an der *Nierenfunktion* und weniger am Alter ausgerichtet sein. Wenn möglich, sollte die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Patienten mit einer 17p-Deletion zeigen ein schlechtes Therapieansprechen und kurze Überlebenszeiten. Ebenfalls mit schlechter Prognose assoziiert war eine TP53-Mutation [17].

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und fehlender körperlichen Komorbidity besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der Kombination *Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab* (FCR). Eine Alternative kann die Kombination von *Bendamustin mit Rituximab* (BR) sein, insbesondere bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion. Allerdings liegen für diese Kombination lediglich Phase-II-Daten vor. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidity stehen *Chlorambucil* oder *Bendamustin* zur Verfügung. Die zusätzliche Gabe von *Rituximab* erhöht die Wirksamkeit.

Patienten mit Nachweis einer 17p13-Deletion oder einer TP53-Mutation haben eine schlechtere Ansprechraten sowie ein kürzeres progressionsfreies und Gesamtüberleben nach Chemotherapie. Bei diesen Patienten sollten der Einsatz von *Alemtuzumab* und einer *allogenen Blutstammzelltransplantation* erwogen werden.

### Zweitlinientherapie

Die Auswahl der Zweitlinientherapie hängt von *Alter*, *Komorbidity* und weiteren *klinischen Faktoren* wie Art der Primärtherapie und der damit erreichten Remissionsdauer ab. Patienten, die auf die derzeitigen Standardtherapien (FC, FCR, BR) refraktär sind oder nur kurzzeitige Remissionen gezeigt haben, besitzen eine schlechte Prognose, ihre Überlebenszeit beträgt ein bis zwei Jahre ab Salvagetherapie. Für diese Patienten ist *Alemtuzumab* eine Option. Der monoklonale CD20-Antikörper *Ofatumumab* (Arzerra®) ist für Patienten zugelassen, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren. Alternativ kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand auch *R-CHOP* (Rituximab

plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) erwogen werden.

### Allogene Stammzelltransplantation

Für Patienten mit therapierefraktärer oder frühzeitig rezidivierter CLL sowie für Patienten mit Nachweis einer Deletion von p17 oder einer TP53-Mutation stellt die allogene Stammzelltransplantation eine sinnvolle Therapieoption dar, sofern der Verlauf und die körperliche Situation des Patienten dies zulassen. Ein wichtiger prognostischer Faktor für das Erreichen einer langfristigen Krankheitskontrolle ist das Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der Transplantation.

Die klassische allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung zeigt heute eine therapiebedingte Letalität in den verschiedenen klinischen Studien von 30 bis 40%, langfristige Remissionen werden berichtet. Die allogene Stammzelltransplantation mit modifizierter Konditionierung reduziert die therapiebedingte Letalität auf 15 bis 20%, langfristige Remissionen sind ebenfalls möglich. Alle Transplantationen sollten im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, sie sind nach wie vor experimentell und keine Standardtherapien.

### Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bewirkt höhere Remissionsraten im Vergleich zur Standardchemotherapie, führt aber nicht zur Verbesserung der Überlebensraten. Außerhalb klinischer Studien kann sie nicht empfohlen werden.

## Neue Therapieansätze

Neue Therapieansätze zielen auf die biologischen Eigenschaften der CLL-Zellen ab, beispielsweise auf bestimmte Signalwege, auf Zellmembran-Rezeptoren und auf das die Tumorzelle umgebende Milieu.

*Lenalidomid*, ein Struktur analogon von Thalidomid und in der Therapie des multiplen Myeloms klinisch etabliert, zeigt Effektivität bei rezidivierter oder refraktärer CLL. Ansprechraten bis zu 50% einschließlich der Beobachtung von kompletten Remissionen werden berichtet [18].

*Navitoclax (ABT-263)* ist ein oral bioverfügbares BH3-Mimetikum, das an die antiapoptotisch wirkenden Mitglieder der BCL-2-Familie, nämlich BCL-2, BCL-XL und BCL-w bindet und dadurch letztlich Apoptose auslöst. Erste Ergebnisse an Patienten mit refraktärer Erkrankung als auch bei großen Lymphomen und 17p-Deletion zeigen Ansprechen und ergeben ein progressionsfreies Überleben von zwei Jahren [19].

*Idelalisib (GS-1101)* ist ein spezifischer PI3K-delta-Inhibitor, der CLL-Zellen über die Hemmung der BCR-Signalwege in die Apoptose führt. Erste Ergebnisse einer Phase-I-Studie an 51 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL in Kombination mit Rituximab und/oder Bendamustin zeigten für die drei Behandlungsgruppen Gesamtansprechraten von 78, 82 und 87% [20].

*Ibrutinib (PCI-32765)* ist ein weiterer Kandidat zur Therapie der CLL. Es ist ein irreversibler BTK(Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitor, der oral appliziert wird und die Apoptose von

CLL-Zellen induziert [21]. In einer Phase-Ib/II-Studie an 116 älteren therapienaiven sowie jüngeren, rezidivierten oder refraktären CLL-Patienten zeigte sich ein Ansprechen von bis zu 71%. Nach 22 Monaten lag das progressionsfreie Überleben der rezidivierten oder refraktären Patienten bei 76%, das der älteren therapienaiven Patienten bei 96%. Die Verträglichkeit war ausgesprochen gut [22].

## Supportive Therapie und Behandlung bei Komplikationen

Bei CLL-Patienten werden gehäuft während des Krankheitsverlaufs *Infekte* beobachtet, die unter anderem durch eine Reduktion der Gammaglobuline erklärt werden können. Die *prophylaktische Immunglobulin-Substitution* kann das Risiko schwerer Infektionserkrankungen reduzieren, hat aber keine Auswirkungen auf die Letalität [23]. Besondere Aufmerksamkeit ist daher rezidivierenden Infekten zu widmen. Durch die Gabe von Steroiden und Zytostatika erfährt der Patient mit CLL eine weitere Schwächung seines Immunsystems. Durch den Einsatz von Purin-Analoga hat sich das Erregerspektrum in Richtung opportunistischer Infektionen verlagert (Listerien, Pneumocystis carinii, Mycobakterien, virale Infektionen). Studien zeigen, dass 60 bis 80% der CLL-Patienten infektiöse Komplikationen erleiden [24, 25], die wiederum in bis zu 70% der Fälle tödlich verlaufen können.

Bei der CLL kommt es zu einer Vielzahl von *Autoimmunphänomenen* wie beispielsweise autoimmunhämolytischer Anämie, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) oder Pure Red Cell Aplasia (PRCA). Das simultane Auftreten einer autoimmunbedingten hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie ist unter dem Begriff „Evans-Syndrom“ bekannt [26].

CLL-Zellen können transformieren und *Zweit-Hämoblastosen* entwickeln. Die eher selten vorkommenden Transformationen und Zweit-Hämoblastosen umfassen akute lymphoblastische Leukämien, akute myeloblastische Leukämien, myelomonozytäre Formen und chronisch myeloische Leukämien. Unter „Richter-Syndrom“ versteht man den Übergang der CLL in ein großzelliges Lymphom (large cell lymphoma, LCL). Dieser Übergang ist begleitet von einer meist abrupten Verschlechterung des Allgemeinbefindens des Patienten mit raschem Tumorwachstum, das häufig nach wenigen Monaten trotz Therapie zum Tode führt.

### Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Therapy of chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the chronic lymphoproliferative disorders and is characterized by a progressive accumulation of functionally incompetent lymphocytes, which are monoclonal in origin. There is no agreed standard front-line treatment regimen for symptomatic or advanced CLL. Most regimens are not directly compared or are still studied in clinical trials. While overall survival rates with the different available regimens are similar, they differ in complete remissions, time to progression and associated toxicities. According to the DGHO-guidelines we suggest for most patients the use of FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) or BR (bendamustine, rituximab) as front-line therapy. Patients with del(17p) or TP53 mutation are at high risk and possible candidates for alemtuzumab and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, alemtuzumab, bendamustin, cyclophosphamide, fludarabine, rituximab, stem cell transplantation

Literatur

1. CLL trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861.
2. Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219.
3. Cazin B, Divine M, Leprete S, et al. High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143:54-9.
4. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
5. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemotherapeutic regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079.
6. Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106:2412.
7. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemotherapeutic therapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405.
8. Dillman RO, Mick R, McIntyre OR. Pentostatin in chronic lymphocytic leukemia: a phase II trial of cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1989;7:433.
9. Kay NE, Wu W, Kabat B, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010;103:3278.
10. Van Den Neste E, et al. Potentiation of antitumor effects of cyclophosphamide derivatives in B-chronic lymphocytic cells by 2-chloro-2'-deoxyadenosine. *Leukemia* 1999;13:918.
11. Moreton P, Kenn J, Clinedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23:2971.
12. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616.
13. Leprete S, Aurrant T, Mahe B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 2012;119:5104.
14. Parikh SA, Keating MJ, O'Brien S, et al. Frontline chemotherapeutic therapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:2062.
15. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378.
16. www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll.
17. Stilgenbauer S, Busch R, Schnaiter A, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2012;120:(ASH annual meeting abstract 433).
18. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291.
19. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol* 2012;30:488.
20. Coutre SE, Leonard J, Fuhrman R, et al. Combinations of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3Kdelta) inhibitor GS-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a phase I study. *Blood* 2012; (ASH Annual Meeting Abstract 191).
21. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88.
22. Byrd JC, Furman RF, Coutre SE, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) promotes high response rate, durable remissions, and is tolerable in treatment naïve (TN) and relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) patients including patients with high-risk (HR) disease: new and update results of 116 patients in a phase Ib/II study. *Blood* 2012; (ASH Annual Meeting Abstract 189).
23. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006501. DOI: 10.1002/14651858.CD006501.pub2
24. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129:559.
25. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998; 25:98.
26. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia: Evidence for a common etiology. *Arch Intern Med* 1951;87:48.

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



# Die medikamentöse Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

## Fragen zum Thema

### 1. Was ist richtig? Bei der CLL handelt es sich um eine

- A B-Zell-Neoplasie
- B T-Zell-Neoplasie
- C Krankheit mit einem jungen Patientenkollektiv
- D Eher seltene lymphatische Erkrankung

### 2. Was ist kein Diagnosekriterium der CLL?

- A Nachweis von  $\geq 5000$  klonalen B-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut
- B Nachweis von  $\geq 3000$  klonalen T-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  im peripheren Blut
- C Nachweis von kleinen reifen Lymphozyten im peripheren Blutausschrieb
- D Koexpression bestimmter B-Zell-Antigene mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der Immunphänotypisierung

### 3. Was ist richtig? Behandlung ist indiziert bei

- A Schlechtem Allgemeinzustand des Patienten
- B Allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose
- C Krankheitsbedingten Symptomen oder Hinweisen auf Progression
- D Einer Erhöhung der prognostischen Marker

### 4. Welche Aussage zu Fludarabin ist falsch?

- A Häufig in Erstlinientherapien enthalten
- B Purin-Analogon
- C Darf nicht mit Cyclophosphamid kombiniert werden
- D Langzeit-Nebenwirkungen sind Myelotoxizität und Infektionserkrankungen

### 5. Welche Aussage zu Cladribin ist richtig?

- A Es lassen sich mit Cladribin Ansprechraten von bis zu 70% erreichen
- B Die Rate kompletter Remissionen unter Cladribin liegt über 30%
- C Die Kombination mit Cisplatin erhöht die Ansprechraten nachweislich
- D Die Kombination mit Cyclophosphamid erhöht die Ansprechraten nachweislich nicht

### 6. Welche Aussage ist falsch? Alemtuzumab

- A Zeigt bessere Ansprechraten als Chlorambucil
- B Ist ein CD52-Antikörper
- C Wird nicht mit Fludarabin gegeben, weil die Kombination eine schwache Wirksamkeit zeigt
- D Zeigt bessere Ansprechraten bei kleineren Lymphknoten

### 7. Welche Aussage ist falsch? Bendamustin zeigt

- A Bessere Ansprechraten als Chlorambucil
- B Vergleichbare Überlebenszeiten wie Chlorambucil
- C Höufiger Grad-3/4-Toxizitäten als Chlorambucil

- D Im Vergleich zu Chlorambucil keine gastrointestinalen Toxizitäten

### 8. Welche Aussage zu Therapieregimen bei CLL ist falsch?

- A Die Erstlinientherapie sollte an der Komorbidität, am genetischen Status und an der Nierenfunktion ausgerichtet sein
- B Die Auswahl der Zweitlinientherapie hängt von Alter, Komorbidität und weiteren klinischen Faktoren wie Art der Primärtherapie und der damit erreichten Remissionsdauer ab
- C Der monoklonale Antikörper Bevacizumab ist für Patienten zugelassen, die auf ein Fludarabin-haltiges Schema und Alemtuzumab refraktär waren
- D Bei Patienten mit refraktärem Verlauf kann auch ein Schema aus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison erwogen werden

### 9. Welche Aussage zur allogenen Stammzelltransplantation ist falsch?

- A Vorhandensein einer Remission zum Zeitpunkt der Transplantation begünstigt nicht die Prognose
- B Option für Patienten mit therapierefraktärer oder frühzeitig rezidivierter CLL
- C Option bei Nachweis einer Deletion von p17 oder einer TP53-Mutation
- D Ist keine Standardtherapie

### 10. Supportive Therapie und Komplikationen bei CLL. Welche Aussage ist falsch?

- A Bei CLL-Patienten werden gehäuft während des Krankheitsverlaufs Infekte beobachtet
- B Die prophylaktische Immunglobulin-Substitution kann das Risiko schwerer Infektionserkrankungen reduzieren
- C Die prophylaktische Immunglobulin-Substitution hat Auswirkungen auf die Letalität
- D Bei der CLL kommt es zu einer Vielzahl von Autoimmunphänomenen

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

### Lösungen aus Heft 3/2013

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Medikamentöse Behandlung der CLL

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

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

### Ihr Fortbildungspunkt

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



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum	Unterschrift
-------	--------------

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

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

# Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern

Hans-Christoph Diener, Essen, und Stefan H. Hohnloser, Frankfurt a. M.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko. Dieses kann durch orale Antikoagulanzen wie Warfarin oder Phenprocoumon um zwei Drittel gesenkt werden. Inzwischen stehen für diese Indikation auch drei sogenannte neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung; hier ist Apixaban der jüngste Vertreter neben Dabigatranetexilat und Rivaroxaban.

Apixaban ist ein spezifischer Faktor-Xa-Inhibitor mit einer guten Bioverfügbarkeit und multiplen Exkretionswegen. In einer Dosierung von zweimal 5 mg/Tag wurde es in der ARISTOTLE-Studie bei über 18 000 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und Schlaganfallrisikofaktoren mit Warfarin verglichen. Für den Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie kam es zu einer relativen Risikoreduktion von 21 %, für schwere Blutungen von 31 % und für die Gesamtmortalität von 11 % zugunsten von Apixaban. In der AVERROES-Studie wurde Apixaban mit Acetylsalicylsäure (ASS) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die nicht mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden wollten oder bei denen der behandelnde Arzt den Einsatz dieser Substanzen für zu gefährlich hielt. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen angesichts einer 55%igen relativen Risikoreduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien zugunsten von Apixaban. Das Blutungsrisiko war zwischen Wirkstoffen nicht signifikant unterschiedlich. Mit Apixaban steht somit eine wirksame und sichere Therapiealternative zu Warfarin und ASS zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Verfügung. Im indirekten Vergleich mit den anderen neuen Antikoagulanzen zeigen sich keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede.

*Arzneimitteltherapie 2013;31:123-9.*

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein fünffach erhöhtes Schlaganfallrisiko. Kardio-embolische Schlaganfälle sind besonders schwere Schlaganfälle mit einer Sterblichkeit von 20 %, etwa die Hälfte aller Patienten mit kardio-embolischen Schlaganfällen bleibt lebenslang behindert und ist auf fremde Hilfe angewiesen [1]. Die effektivste Schlaganfallprophylaxe war bisher eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) oder dem international eingesetzten Warfarin (z. B. Coumadin®). Eine Metaanalyse von Hart et al. zeigte eine 64%ige relative Risikoreduktion für Schlaganfälle für eine orale Antikoagulation mit Warfarin im Vergleich zu Placebo [2].

Vitamin-K-Antagonisten haben allerdings eine Reihe von Nachteilen [3]. So sind sie nur dann wirksam, wenn die Gerinnungshemmung gemessen mit dem International Normalized Ratio (INR) zwischen 2,0 und 3,0 liegt. Liegt der INR-Wert unter 2,0, steigt das Risiko von ischämischen Insulten, bei INR-Werten über 4,5, steigt das Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen, insbesondere intrakraniellen Blutungen [4]. Die Notwendigkeit eines regelmäßigen Gerinnungsmonitorings, die Angst vor Blutungskomplikationen, die Interaktion mit Nahrungsmit-

teln und vielen anderen Medikamenten erklärt, warum nur etwa die Hälfte aller Vorhofflimmerpatienten, die die Indikation für eine orale Antikoagulation haben, mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden. Eine Studie von Gladstone et al. aus Kanada zeigte, dass Patienten mit vorausgegangener transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Insult und Vorhofflimmern bei einem Rezidivinfarkt nur unzureichend behandelt worden waren [5]: So hatten nur 18 % der Patienten Warfarin im therapeutischen INR-Bereich, 39 % nahmen Warfarin ein, hatten aber einen subtherapeutischen INR von unter 2,0, 25 % wurden mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt, 3 % mit der Kombination von ASS und Clopidogrel und 15 % erhielten keinerlei antithrombotische Therapie.

Ein wesentlicher Risikofaktor für Schlaganfälle ist die Qualität der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. So zeigte eine Studie von Gallagher et al. an 37 907 Pa-

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uk-essen.de

Prof. Dr. Stefan H. Hohnloser, Med. Klinik III, Kardiologie, Abt. klinische Elektrophysiologie, Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: hohnloser@em.uni-frankfurt.de

tienten in Großbritannien, dass Patienten mit schlechter Einstellung der oralen Antikoagulation sogar ein höheres Schlaganfallrisiko hatten als Patienten, die unbehandelt waren [6]. Langzeituntersuchungen im schwedischen Schlaganfall-Register mit über 21 000 Patienten zeigten, dass nach zwei Jahren die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern, die einen ischämischen Insult erlitten hatten und die initial auf Warfarin eingestellt worden waren, die orale Antikoagulation beendet hatten [7].

Weltweit werden fast 40% aller Patienten mit Vorhofflimmern mit ASS behandelt. Acetylsalicylsäure ist aber nur marginal wirksamer als Plazebo [2]. Die relative Risikoreduktion von Warfarin im Vergleich zu ASS beträgt 39% [2]. Dies erklärt, warum die medizinische Notwendigkeit für neue Antithrombotika besteht, die mindestens genauso gut, wenn nicht besser, wirksam sind als Vitamin-K-Antagonisten, aber ein besseres Sicherheitsprofil bezüglich schwerwiegender Blutungen haben und die leichter einzunehmen sind.

## Pharmakologie von Apixaban

Apixaban hemmt hochspezifisch den Gerinnungsfaktor Xa. Es hat eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 50% [8]. Die  $t_{max}$  (Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration) liegt zwischen 3 und 4 Stunden. Etwa 87% der Substanz sind proteingebunden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 12 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 27% über die Niere. Es gibt keine aktiven Metaboliten. Die Pharmakokinetik von Apixaban wird durch eine leichte oder mittelschwere Niereninsuffizienz nicht relevant beeinträchtigt. Faktoren, die für die Pharmakokinetik eine Rolle spielen, sind Alter über 65 Jahre oder ein Körpergewicht über 120 kg oder unter 50 kg. Relevante Medikamenteninteraktionen ergeben sich unter anderem für starke Induktoren (z. B. Rifampicin) und Inhibitoren (z. B. Ketoconazol) von Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4).

Ergebnisse aus einer Phase-II-Studie und pharmakokinetische Modellberechnungen legten nahe, dass Apixaban ein bestmögliches Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Sicherheit bietet, wenn es zweimal täglich eingenommen wird [9]. Für die Indikation Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern wurde eine Dosis von 5 mg zweimal täglich ausgewählt. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde für die klinischen Studien empfohlen, bei Vorliegen von zwei der drei Risikofaktoren Alter  $\geq 80$  Jahre, Körpergewicht  $\leq 60$  kg und Serumcreatinin

### Studienakronyme

**ARISTOTLE:** Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation

**AVERROES:** Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment trial

**RE-LY:** Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate

**ROCKET-AF:** An efficacy and safety study of rivaroxaban with warfarin for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

### CHADS<sub>2</sub>-Score

Der CHADS<sub>2</sub>-Score kann als Entscheidungshilfe für den Beginn einer Antikoagulationstherapie dienen. Es werden Punkte für unterschiedliche Risikofaktoren eines thromboembolischen Schlaganfalls gegeben.

C	Congestive heart failure (klinisch manifeste Herzinsuffizienz)
H	Hypertonie
A	Alter > 75 Jahre
D	Diabetes mellitus (behandelt)
S <sub>2</sub>	Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (2 Punkte!)

$\geq 1,5$  mg/dl eine Dosis von zweimal 2,5 mg Apixaban zu verwenden [10]. Unabhängig von diesen Kriterien erfolgte eine Reduktion der Standarddosis von zweimal 5 mg auf zweimal 2,5 mg bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance zwischen 15 und 29 ml/min. Diese Empfehlungen haben auch Eingang in die Fachinformation gefunden. Die Dosisreduktion betraf jedoch nur knapp 5% der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

## Apixaban bei Vorhofflimmern: Vergleich mit Warfarin

Die ARISTOTLE-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte multinationale Studie, die Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem vaskulären Risikofaktor einschloss [11]. Für die Studie wurden 18 201 Patienten in 1034 Studienzentren in 39 Ländern randomisiert. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufweisen: Vorhergegangener ischämischer Insult oder systemische Embolie, Alter  $\geq 75$  Jahre, arterielle Hypertonie, die einer Behandlung bedarf, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ . Die Patienten erhielten entweder zweimal täglich 5 mg Apixaban oder Warfarin mit einem INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0. Lediglich 4,7% der Patienten erhielten wegen Alter, geringem Gewicht oder/oder eingeschränkter Nierenfunktion die reduzierte Dosis von zweimal 2,5 mg [12]. Der primäre Endpunkt der Studie war Schlaganfall oder systemische Embolie, wobei sowohl ischämische Insulte wie auch intrazerebrale Blutung als Schlaganfall gerechnet wurden. Der wesentliche Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit schwerwiegender Blutungskomplikationen und der wichtigste sekundäre Effektivitätspunkt die Gesamtmortalität. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Nichtunterlegenheitsprinzip, basierend auf Behandlungsabsicht (ITT [Intention to treat]). Wenn Nichtinferiorität statistisch nachgewiesen war, konnte Apixaban im Vergleich zu Warfarin auf Überlegenheit geprüft werden. Die mittlere Behandlungszeit in der Studie betrug 1,8 Jahre, die mediane Zeit im therapeutischen Bereich (TTR [Time in therapeutic range]) bei den mit Warfarin behandelten Patienten 66% [11]. Die Patienten waren im Mittel 70 Jahre alt und 35% waren Frauen. Jeweils ein Drittel der Patienten verteilten sich auf die CHADS<sub>2</sub>-Scores von  $\leq 1$ , 2 und  $\geq 3$  (**Kasten**). Ein Drittel der Patienten war über 75 Jahre alt und 20% hatten bereits zuvor einen Schlaganfall, eine TIA

Tab. 1. Wirksamkeits-Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie zum Vergleich von Apixaban und Warfarin

Endpunkt	Ereignisrate [%/Jahr]		HR (95%-KI)	p-Wert
	Apixaban (n=9120)	Warfarin (n=9081)		
Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie	1,27	1,60	0,79 (0,66; 0,95)	0,01
Schlaganfall	1,19	1,51	0,79 (0,65; 0,95)	0,01
Ischämisch oder unbekannt	0,97	1,05	0,92 (0,74; 1,13)	0,42
Hämorrhagisch	0,24	0,47	0,51 (0,35; 0,75)	<0,001
Systemische Embolie	0,09	0,10	0,87 (0,44; 1,75)	0,70
Gesamtmortalität	3,52	3,94	0,89 (0,80; 0,998)	0,047

oder eine systemische Embolie erlitten. 25% der Patienten hatten einen Diabetes mellitus und 87% eine arterielle Hypertonie.

Der primäre Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie trat mit einer Häufigkeit von 1,27% pro Jahr unter der Therapie mit Apixaban auf, verglichen mit 1,60% pro Jahr unter Warfarin-Gabe (Tab. 1). Dies entspricht einer signifikanten 21%igen relativen Risikoreduktion (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,66–0,95) (Abb. 1). Bezüglich ischämischer Insulte allein ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin. Die Rate an zerebralen Blutungen war mit 0,24% pro Jahr signifikant geringer für Apixaban als mit 0,47% bei Warfarin (HR 0,42; 95%-KI 0,30–0,58). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 49%. Myokardinfarkte traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf. Die Morta-

lität betrug 3,52% pro Jahr für Apixaban und 3,94% pro Jahr für Warfarin. Dieser Unterschied war statistisch signifikant und entsprach einer 11%igen relativen Risikoreduktion zugunsten von Apixaban (HR 0,89; 95%-KI 0,80–0,99).

Prädefinierte Subgruppenanalysen zeigten eine Reduktion des primären Wirksamkeitsendpunkts durch Apixaban im Vergleich mit Warfarin [11]. Dies gilt unter anderem für folgende Patientengruppen:

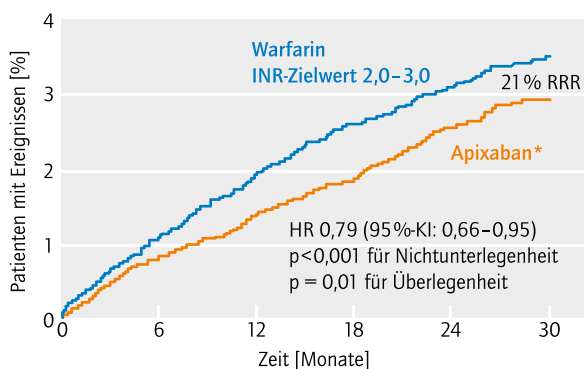
- Patienten mit/ohne Vorerfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten-Therapie
- Alter 65 bis 74 und ≥ 75 Jahre
- Männliches oder weibliches Geschlecht
- Gewicht ≤ oder > 60 kg
- Mit/ohne vorbestehende TIA oder Schlaganfall
- Diabetes mellitus (ja oder nein)
- Herzinsuffizienz (ja oder nein)
- CHADS<sub>2</sub>-Score 1, 2 oder ≥ 3
- Nierenfunktion
- Gleichzeitige Einnahme von ASS (ja oder nein)
- Apixaban-Dosis 2-mal 5 mg bzw. 2-mal 2,5 mg

Schwerwiegende Blutungskomplikationen wurden mit einer relativen Risikoreduktion von 31% signifikant weniger häufig unter Apixaban-Therapie als unter Warfarin-Behandlung beobachtet (2,13%/Jahr in der Apixaban-Gruppe und 3,09%/Jahr in der Warfarin-Gruppe; HR 0,69; 95%-KI 0,60–0,80) [11].

Bei den Blutungskomplikationen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich gastrointestinaler Blutungen. Intrakranielle Blutungen waren aber um 58% zugunsten von Apixaban reduziert (0,33%/Jahr vs. 0,80%/Jahr) [11]. Eine signifikante Reduktion von schwerwiegenden Blutungskomplikationen zugunsten von Apixaban ergab sich unabhängig davon, wie diese definiert waren. Die Überlegenheit von Apixaban bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen galt auch für fast alle untersuchten Subgruppen (siehe oben). Signifikant geringere Blutungsraten für Apixaban fanden sich bei Patienten ohne Diabetes mellitus und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [13].

Während der Studie war die Rate an Therapieabbrüchen signifikant geringer in der Apixaban-Gruppe verglichen mit der Warfarin-Gruppe (25,3% vs. 27,5%; p=0,001). Dies spricht für die gute Verträglichkeit des neuen Antikoagulans. Der Anteil der Patienten, die über Nebenwirkungen klagten, war in beiden Studienarmen vergleichbar. Wichtig ist, dass es keine Hinweise auf Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, induziert durch Apixaban, gab.

Zusammengefasst führte Apixaban in der ARISTOTLE-Studie zu einer relativen 11%igen signifikanten Reduktion der Mortalität (mit 603 versus 669 Fällen), zu einer 21%igen Reduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien (mit 212 versus 265 Patienten) und zu einer 31%igen Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen (mit 327 versus 462 Patienten). Berechnet man die Ereignisse bei 1000 Patienten mit Vorhofflimmern, die über 1,8 Jahre mit Apixaban anstelle von Warfarin behandelt werden, führt dies zu einer Reduktion um sechs schwere Schlaganfälle, acht Todesfälle und 15 schwerwiegenden Blutungskomplikationen [11].



Gefährdete Patienten (n)	Apixaban 9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin 9081	8620	8301	5572	3405	1768	

Abb. 1. Schlaganfälle und systemische Embolien in der ARISTOTLE-Studie [nach 11].

Unter Apixaban kommt es zu einer relativen Risikoreduktion von 21%.

\*Bei 95,3% der Patienten wurde Apixaban in einer Dosierung von 2-mal 5 mg täglich gegeben. Eine Dosis von 2-mal 2,5 mg täglich wurde bei Patienten angewendet, die mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllten: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg und/oder Serumcreatininspiegel ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

### Sekundäranalysen der ARISTOTLE-Studie

Die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) ist ein wichtiger Parameter bei der Antikoagulation von Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten. Im Rahmen der ARISTOTLE-Studie wurden die Patienten gemäß der mittleren TTR der Zentren, in denen sie rekrutiert wurden, in vier Quartile eingeteilt und zwar <58%, 58 bis 65,7%, >65,7 bis 72,2% und >72,2%. Für alle TTR-Bereiche ergab sich eine Überlegenheit von Apixaban im Vergleich mit Warfarin. Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren bei Patienten aus Zentren mit schlechter TTR unter Apixaban-Gabe signifikant seltener als unter Warfarin-Behandlung [24].

Die Überlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin war unabhängig vom Schlaganfallrisiko, gemessen mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score. Dies galt auch für die Reduktion von schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Für schwere Blutungen waren die Ergebnisse signifikant für die TTR-Quartile 1, 2 und 4; für Quartil 3 betrug das 95%-KI 0,71–1,21 [14].

Apixaban war Warfarin überlegen, unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns (permanentes, persistierendes oder paroxysmales Vorhofflimmern). Die Wirksamkeit war auch unabhängig davon, ob Patienten bereits mit Vitamin-K-Antagonisten vorbehandelt waren. Auch bezüglich des Geschlechts ergab sich kein Unterschied. Eine Analyse nach Altersgruppen ergab zwar für unter 65-Jährige in der Apixaban-Gruppe ein nominal erhöhtes Risiko (HR 1,22; nicht signifikant) für den primären Endpunkt. Eine weitere präspezifizierte Analyse beider Studien ARISTOTLE und AVERROES ergab allerdings, dass die Überlegenheit von Apixaban sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf Blutungskomplikationen unabhängig von der Altersgruppe (<65 Jahre, 65–74 Jahre, ≥75 Jahre) war.

Bei Patienten, die mit der niedrigen Dosis von Apixaban behandelt wurden, ergaben sich vergleichbare Studienergebnisse zu den Patienten, die mit der höheren Dosis behandelt wurden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen hatten ein deutlich erhöhtes Risiko von Schlaganfall, systemischen Embolien und Tod und ebenfalls ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Interessanterweise war der Nutzen von Apixaban gegenüber Warfarin umso größer, je schlechter die Nierenfunktion war. Dies galt auch für die Reduktion schwerwiegender Blutungskomplikationen [13].

### Apixaban versus Acetylsalicylsäure (ASS), die AVERROES-Studie

Bis zur Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern werden in Deutschland statt mit oralen Antikoagulanzen mit ASS behandelt [15]. Hauptgrund dafür ist, dass viele Patienten sich weigern, Vitamin-K-Antagonisten einzunehmen, da sie Angst vor Blutungskomplikationen haben oder sich nicht regelmäßig Gerinnungskontrollen unterziehen wollen. Ein zweiter häufiger Grund ist die Angst des behandelnden Arztes vor Blutungskomplikationen, insbesondere vor intrazerebralen Blutungen. Vor diesem Hintergrund wurde die AVERROES-Studie initiiert, in die Patienten im Alter von mindestens 50 Jahren mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle

randomisiert wurden [10]. Die Studie umfasste 5599 Patienten, die entweder mit Apixaban zweimal 5 mg täglich oder mit ASS in einer Tagesdosis zwischen 81 und 324 mg behandelt wurden. Patienten mit zwei Risikofaktoren wie Alter ≥80, Gewicht ≤60 kg und/oder Serumcreatinin ≥1,5 mg/dl erhielten die niedrige Dosis von Apixaban von zweimal 2,5 mg. Der primäre Endpunkt der Studie waren Schlaganfall und systemische Embolien und der primäre Sicherheitsendpunkt schwerwiegende Blutungskomplikationen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vitamin-K-Antagonisten einnehmen wollten oder bei denen der behandelnde Arzt der Meinung war, dass sie für einen Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind. Die Hauptgründe für eine Nichtbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten waren in abnehmender Reihenfolge (Mehrfachnennungen möglich):

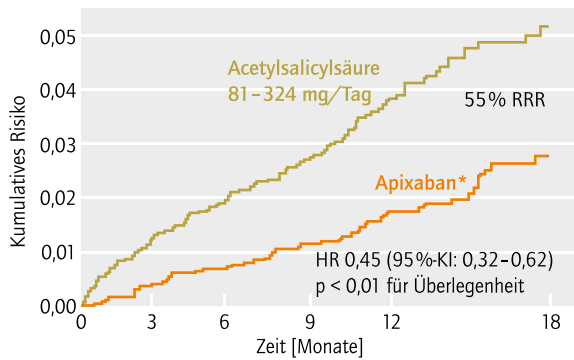
- Gerinnungskontrollen würden nicht regelmäßig durchgeführt
- Patient möchte keinen Vitamin K-Antagonisten einnehmen
- Ein CHADS<sub>2</sub>-Score von 1, weshalb der behandelnde Hausarzt die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten nicht empfiehlt
- INR-Werte können wahrscheinlich nicht im therapeutischen Bereich gehalten werden
- Zweifel an der Adhärenz bezüglich Vitamin-K-Antagonisten

Das mittlere Alter der Patienten betrug 70 Jahre und 60% der Patienten waren Männer. 36% hatten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von ≤1, 37% einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 und die übrigen Patienten einen Score von ≥3. 13% der Patienten hatten zuvor bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. 15% der Patienten hatten Vorerfahrungen mit Vitamin-K-Antagonisten und bei 75% lag eine Vorbehandlung mit ASS vor. Die Studie wurde nach einer mittleren Behandlungszeit von 1,1 Jahren vom Sicherheitskomitee abgebrochen, da eine eindeutige Überlegenheit von Apixaban über ASS bestand [16]. Zu diesem Zeitpunkt waren in den jeweiligen Studienarmen 94% der Patienten mit Apixaban zweimal 5 mg behandelt worden bzw. 91% hatten eine ASS-Dosis von unter 162 mg pro Tag erhalten.

Die Häufigkeit von Schlaganfall oder systemischer Embolie betrug 1,6% pro Jahr für Apixaban und 3,7% pro Jahr für ASS. Dies entspricht einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 55% (HR 0,45; 95%-KI 0,32–0,62) (Abb. 2). Es ergaben sich auch signifikante Unterschiede für die sekundären Endpunkte Schlaganfall und systemische Embolie. Die Gesamtmortalität wurde mit einer relativen Risikoreduktion von 21% nicht signifikant gesenkt. Für Myokardinfarkte ergab sich kein Unterschied.

Betrachtete man den Endpunkt Schlaganfall getrennt, ergab sich eine signifikante Reduktion ischämischer Insulte sowie schwerwiegender oder tödlicher Schlaganfälle zugunsten von Apixaban. Zerebrale Blutungen waren gleich häufig.

Bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Rate betrug 1,4% pro Jahr für Apixaban und 1,2% pro Jahr für ASS entsprechend einem Hazard-Ratio von 1,13 (95%-KI 0,74–1,75). Bezüglich



Gefährdete Patienten (n)	2808	2758	2566	2125	1522	615
Apixaban						
Acetyl-salicylsäure	2791	2716	2530	2112	1543	628

Abb. 2. Schlaganfälle und systemische Embolien in der AVERROES Studie. Angesichts der 55%igen relativen Reduktion des primären Wirksamkeitsendpunkts unter Apixaban im Vergleich zu ASS wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. \*94 % der Apixaban-Patienten erhielten 2-mal täglich 5 mg. Eine Dosis von 2-mal täglich 2,5 mg Apixaban wurde bei einer Untergruppe (6 %) der Patienten angewendet, die mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllte: Alter  $\geq 80$  Jahre, Körpergewicht  $\leq 60$  kg und/oder Serumcreatininspiegel  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu\text{mol/l}$ ).

Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede. Unter Apixaban kam es nicht zu einem Anstieg der Leberwerte im Vergleich mit Warfarin.

Bezogen auf 1000 Patienten mit Vorhofflimmern, die ein Jahr behandelt werden, kommt es somit unter Apixaban-Therapie verglichen mit ASS zu 21 weniger Schlaganfällen oder systemischen Embolien, zu 9 weniger Todesfällen, zu 33 weniger Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulären Gründen und zu zwei zusätzlichen schweren Blutungen.

### Sekundäranalysen der AVERROES-Studie

Die Subgruppenanalyse der Patienten in AVERROES, die bereits zuvor eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten, ergab mit einer relativen Risikoreduktion von 71 % und einer Number needed to treat (NNT) von 16 sogar ein besseres Ergebnis als bei Patienten in der Primärprävention mit einer Risikoreduktion von 49 % und einer NNT von 74 [17]. In beiden Gruppen war das Risiko schwerwiegender Blutungen nicht signifikant erhöht.

Zusammengefasst reduziert Apixaban bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und vorausgegangener TIA oder ischämischem Insult im Vergleich zu ASS die Häufigkeit von Schlaganfall und systemischen Embolien um 55 %, Schlaganfälle um 54 % und ischämische Insulte um 63 %, ohne das Risiko für schwerwiegende Blutungen signifikant zu erhöhen.

Dieses Ergebnis wird zu einem Paradigmenwechsel in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern führen. Angesichts dieser Ergebnisse besteht jetzt keine wissenschaftliche Rechtfertigung mehr, ASS in dieser Indikation einzusetzen. Apixaban hat eine deutlich erhöhte Wirksamkeit bei identischem Blutungsrisiko. Dieser Tatsache werden die neuesten Behandlungsleitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft [18], der Japanischen Kardiologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gerecht.

## Praktische Anwendung von Apixaban

Apixaban ist zugelassen zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie:

- Vorausgegangenem Schlaganfall oder TIA
- Alter  $\geq 75$  Jahre
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse  $\geq$  II).

Kontraindikationen sind:

- Überempfindlichkeit gegen Apixaban
- Klinisch signifikante aktive Blutung
- Erkrankungen der Leber mit daraus resultierenden Gerinnungsstörungen und klinisch relevantem Blutungsrisiko
- Krankheiten, die mit einem signifikant erhöhten Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen einhergehen
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen Antikoagulanzen (mit Ausnahme des Zeitpunkts der Therapieumstellung von Vitamin-K-Antagonisten oder niedermolekularem Heparin)

Die empfohlene Dosis von Apixaban ist 5 mg zweimal täglich, mit Flüssigkeit eingenommen. Bei Patienten, die mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllen, nämlich Alter  $\geq 80$  Jahre, Körpergewicht  $\leq 60$  kg und Serumcreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl, sollte die Apixaban-Dosis auf zweimal 2,5 mg reduziert werden. Eine Dosisreduktion ist ebenfalls erforderlich bei einer Creatinin-Clearance zwischen 15 und 29 ml/min. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen aber, neue Antikoagulanzen generell nicht bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance unter 30 ml/min einzusetzen [18].

Die Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten auf Apixaban ist einfach. Vitamin-K-Antagonisten werden abgesetzt und sobald der INR-Wert unter 2,0 fällt, wird mit Apixaban begonnen. Bei Patienten, die dialysiert werden, und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz darf Apixaban nicht gegeben werden. Bei Patienten mit starken Hemmern von CYP3A4 und P-gp (P-Glykoprotein) wie Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren sollte Apixaban nicht gegeben werden. Vorsicht ist angezeigt bei der Kombination mit Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Johanniskraut.

Die Kombination von Apixaban mit Thrombozytenfunktionshemmern erhöht das Blutungsrisiko. Daher sollte eine Dreifachtherapie von Apixaban mit ASS und einem weiteren Thrombozytenfunktionshemmer – wenn möglich – vermieden werden. Die Fachinformation vermerkt, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankungen, für die eine einfache oder duale Plättchenhemmung angezeigt ist, vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Apixaban eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen muss. Derzeit gibt es noch kein Antidot gegen Apixaban, daher werden Blutungskomplikationen genauso behandelt wie bei Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten (Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat oder Fresh frozen Plasma). Wenn die Einnahme von Apixaban nur kurze Zeit zurückliegt, kann Aktivkohle appliziert werden.

Ein routinemäßiges Gerinnungs-Monitoring ist während der Apixaban-Therapie nicht notwendig. In Fällen von ungeplanten Operationen und unbekannter letzter Einnahme von Apixaban oder bei Verdacht auf Überdosierung kann die Anti-Xa-Aktivität mit dem Rotachrom-Assay bestimmt werden. Bei elektiven chirurgischen Eingriffen sollte bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko Apixaban mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff und bei Eingriff mit höherem Blutungsrisiko mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.

## Vergleich von Apixaban mit Dabigatran und Rivaroxaban

Vergleiche der neuen oralen Antikoagulanzen sind nur eingeschränkt möglich, da es keine direkten Vergleichsstudien gibt. Alle Aussagen, die im Folgenden gemacht werden, beziehen sich auf den Vergleich mit Warfarin.

Dabigatran, ein selektiver Thrombin-Inhibitor, wurde in der RE-LY-Studie in zwei Dosierungen (zweimal 110 mg und zweimal 150 mg) gegen Warfarin untersucht. Die Patientenpopulation in der RE-LY-Studie war mit der ARISTOTLE-Studie für Apixaban vergleichbar. Dabigatran in einer Dosis von zweimal 150 mg täglich hat im Vergleich zu Apixaban eine etwas bessere Wirksamkeit bezüglich des Endpunkts Schlaganfall und systemischer Embolie [19]. Dabigatran ist in der hohen Dosis auch das einzige neue orale Antikoagulans, das die Zahl von ischämischen Insulten im Vergleich zu Warfarin signifikant reduziert. Apixaban hat demgegenüber eine niedrigere Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen. Die niedrigere Dosis von Dabigatran (zweimal 110 mg) ist im indirekten Vergleich etwas weniger wirksam als Apixaban, hat aber eine vergleichbare Sicherheit (Reduktion im Vergleich mit Warfarin) in Bezug auf schwerwiegende Blutungskomplikationen. Bei Apixaban ist eine mäßige Verschlechterung der Nierenfunktion ein geringeres Problem als bei Dabigatran, da es deutlich weniger über die Niere ausgeschieden wird.

Die untersuchte Patientenpopulation in der ROCKET-AF-Studie, in der Rivaroxaban mit Warfarin verglichen wurde, unterscheidet sich deutlich von der Studienpopulation von ARISTOTLE und RE-LY [20]. In der ROCKET-AF-Studie hatten die Patienten ein deutlich höheres Schlaganfallrisiko, fast die Hälfte der Patienten hatte bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. Mit diesen Einschränkungen besteht ein Trend zu einer etwas besseren Wirksamkeit und einer geringeren Rate an schwerwiegenden Blutungen zugunsten von Apixaban verglichen mit Rivaroxaban.

Für alle Vergleiche gilt, dass sich die 95%-Konfidenzintervalle für die einzelnen Endpunkte in den drei Studien für Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban überlappen und daher keine signifikanten Unterschiede bestehen [21, 22]. Gemeinsames Kriterium aller neuen Antikoagulanzen ist die Überlegenheit gegenüber Warfarin für die Reduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie und eine hochsignifikante Reduktion intrakranieller Blutungen.

Rivaroxaban wird einmal täglich eingenommen, Apixaban und Dabigatran zweimal täglich.

## Zukunftsaussichten

Apixaban ist für Patienten mit Vorhofflimmern eine wertvolle Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten, da es nicht nur die Schlaganfallhäufigkeit und die Sterblichkeit, sondern vor allem auch schwerwiegende Blutungskomplikationen reduziert. Apixaban ist eindeutig wirksamer als ASS bei vergleichbarem Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen. Daher gibt es streng genommen keine Rechtfertigung mehr, ASS zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern einzusetzen. In absehbarer Zeit ist auch damit zu rechnen, dass ein Antidot zur Verfügung steht.

## Ungelöste Fragen

Für eine Reihe von klinischen Konstellationen gibt es keine oder unzureichende Daten aus den großen randomisierten Studien. So wurden alle Patienten aus den Studien ausgeschlossen, die innerhalb der letzten zehn Tage eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten hatten. In Analogie zum Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten wird empfohlen, bei TIA die Antikoagulation am nächsten Tag zu beginnen. Bei leichten Schlaganfällen kann nach 3 bis 5 Tagen und bei mittelschweren Schlaganfällen nach 6 bis 10 Tagen begonnen werden. Die Antikoagulation mit Apixaban stellt eine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse bei Auftreten eines akuten ischämischen Insults dar. Bezüglich des Managements schwerer Blutungen wird auf ein im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichtes Positionspapier von verschiedenen Fachgesellschaften verwiesen [23].

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat am 27. März 2013 seine Stellungnahme zu Apixaban abgegeben. In der Summe kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass Apixaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. Dasselbe gilt, wenn Apixaban mit Acetylsalicylsäure verglichen wird.

## Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. H.-C. Diener hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, BMS, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: Astra/Zeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und Sanofi-Aventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen. Er ist Herausgeber der Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Prof. Dr. S. Hohnloser hat als wissenschaftlicher Berater für Sanofi Aventis, Cardiome, BMS, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson und Pfizer fungiert und hierfür Honorare erhalten. Er hat Zuwendungen für wissenschaftliche Studien (Research Grants) von Sanofi-Aventis und St. Jude Medical sowie Vortragshonorare von Sanofi-Aventis, St. Jude Medical, Pfizer, BMS, Bayer, Medtronic und Boehringer Ingelheim erhalten. SH ist Koautor der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung des Vorhofflimmerns.



## Apixaban for prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation

There is an increased stroke risk in patients with atrial fibrillation which can be reduced by approximately 65% by oral anticoagulation utilizing vitamin K antagonists. Meanwhile, three so-called new oral anticoagulants are available, i.e., apixaban, dabigatran etexilate, and rivaroxaban. Apixaban is a new oral anticoagulant which specifically inhibits factor Xa activity. The compound has a good bioavailability and is excreted by multiple pathways. In the ARISTOTLE trial, more than 18,000 patients with non-valvular atrial fibrillation were randomly treated with either apixaban (2×5 mg/day) or warfarin (target INR 2.0–3.0). The primary endpoint, stroke or systemic embolism, was reduced by 21% in the apixaban group relative to the warfarin group. Major bleeding (primary safety endpoint) was reduced by 31%, and total mortality by 11% in apixaban treated patients. In the AVERROES trial, apixaban was compared to aspirin in patients with atrial fibrillation who were unwilling to take warfarin or who were contraindicated for this therapy. The trial was stopped prematurely due to a highly significant 55% relative reduction in stroke in the apixaban group. There was no significant difference between the two treatment arms with respect to major bleedings. Apixaban therefore represents an effective and safe alternative to vitamin K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation. Indirect comparisons with the other new anticoagulants reveal no significant differences in overall efficacy.

**Key words:** Apixaban, atrial fibrillation, stroke prevention

### Literatur

- Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, et al. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1963–8.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
- Hylek E, Singer D. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897–902.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235–40. Epub 2008/09/02.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968–77. Epub 2011/09/09.
- Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010;41:397–401.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74–81.
- Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:375–82. Epub 2010/08/06.
- Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010;159:348–53e1. Epub 2010/03/10.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
- Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, et al. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159:331–9.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–30. Epub 2012/08/31.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1749–58. Epub 2012/10/06.
- Weimar C, Benemann J, Katsarava Z, Weber R, et al. Adherence and quality of oral anticoagulation in cerebrovascular disease patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2008;60:142–8.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225–31. Epub 2012/02/07.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385–413. Epub 2012/08/28.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. Epub 2011/08/13.
- Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2011;104:1106–15.
- Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31:330–9. Epub 2012/07/18.
- Steiner T, MD, Diener HC, Eil C, Endres M, et al. Handlungsempfehlung zum Notfallmanagement bei Dabigatran assoziierten Akut-Komplikationen. Recommendations for the emergency management of acute dabigatran-associated complications. *DIVI* 1. 2012;3:10.
- CHMP. Assessment report Eliquis. EMA/641505/2012 (20.09.2012). <http://www.ema.europa.eu> (Zugriff am 10.04.2013).

# Aus Forschung & Entwicklung

## Neues Basal-Insulin

### Bessere Stoffwechseleinstellung und weniger Hypoglykämien

LY2605541 ist ein neues langwirksames Basal-Insulin, das sich zurzeit in der klinischen Entwicklung befindet. In einer offenen, randomisierten Phase-II-Studie wurde das Insulin-Analogon mit Insulin glargin bei Typ-2-Diabetikern verglichen. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines von den Firmen Boehringer Ingelheim und Lilly veranstalteten Pressegesprächs vorgestellt und diskutiert. Die Veranstaltung fand im Rahmen der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) in Berlin statt.

Für Typ-2-Diabetiker, die nicht ausreichend mit oralen Antidiabetika eingestellt werden können, wird oft der Einstieg in die Insulin-Therapie mit der Gabe eines langwirksamen Basal-Insulins begonnen. Auch im Rahmen der intensivierten Insulin-Therapie von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern ist Basal-Insulin ein sehr häufiger Bestandteil des Therapieregimes. Die gefürchtetste Komplikation der Basal-Insulin-Gabe sind Hypoglykämien, vor allem nachts. Durch Einsatz langwirksamer Insulin-Analoga lassen sich Hypoglykämien im Vergleich zu NPH-Insulinen leichter vermeiden.

LY2605541 ist ein langwirksames Insulin auf der Basis von Insulin lispro; durch kovalente Bindung von Polyethylenglycol (PEG) wird die Wirkungs-dauer des an sich kurzwirksamen Insulin lispro deutlich verlängert.

#### Phase-II-Studie: LY2605541 vs. Insulin glargin

Im Rahmen einer randomisierten offenen Phase-II-Studie, wurde LY2605541 mit Insulin glargin (Lantus®) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 verglichen. 195 Patienten erhielten LY2605541 und 93 Patienten Insulin glargin morgens über insgesamt 12 Wochen. Endpunkte der Studie waren die Einstellung des Blutzuckers und die Rate an Hypoglykämien.

Nach 12 Wochen fand sich bezüglich der Stoffwechseleinstellung, das heißt des HbA<sub>1c</sub>-Werts und des morgendlichen Nüchternblutzuckers, kein signifikanter Unterschied zwischen

beiden Behandlungsgruppen. Das Risiko für eine nächtliche Hypoglykämie (Blutzuckerwert <70 mg/dl bzw. entsprechende Symptome) wurde jedoch durch LY2605541 um relativ 48% im Vergleich zu Insulin glargin gesenkt (0,25 vs. 0,39 Hypoglykämien pro Patienten-Monat,  $p=0,020$ ). Bezüglich der Gesamtrate an Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert <70 mg/dl fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

In der LY2605541-Gruppe fand sich signifikant häufiger eine Erhöhung der Lebertransaminasen. Auch die Triglycerid-Werte waren unter LY2605541 statistisch signifikant höher als unter Insulin glargin. Bezüglich LDL- und HDL-Cholesterol fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Insulin-Analoga.

In einer anderen Studie mit Typ-1-Diabetikern wurde LY2605541 im offenen Cross-over-Design für je 8 Wochen mit Insulin glargin verglichen. Hier erwies sich LY2605541 im Hinblick auf die mittlere tägliche Blutglucosekonzentration überlegen. Diese betrug nach achtwöchiger Behandlung mit LY2605541 144,2 mg/dl, mit Insulin glargin 151,7 mg/dl ( $p<0,001$ ). Unter LY2605541 nahm der Bedarf an Mahlzeiten-Insulin um 17% ab, unter Insulin glargin stieg er um 7%, wobei der Unterschied allerdings nicht statistisch signifikant war.

Bezüglich des Gewichtsverlaufs zeigten sich allerdings statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

beiden Insulin-Analoga. Während unter LY2605541 Typ-1-Diabetiker einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 1,2 kg erreichten, nahm das Gewicht in der Insulin-glargin-Gruppe um 0,7 kg zu. Eine mindestens 5%ige Abnahme des Körpergewichts fand sich in der LY2605541-Gruppe bei 12% der Patienten im Vergleich zu 1% unter Insulin glargin. Auch bei Typ-2-Diabetikern waren die Veränderungen des Körpergewichts statistisch signifikant. Während unter LY2605541 nach 12 Wochen eine Gewichtsabnahme von 0,58 kg dokumentiert wurde, hatte das Körpergewicht in der Insulin-glargin-Gruppe um 0,31 kg zugenommen.

Wie auch bei den Typ-2-Diabetikern kam es bei den Typ-1-Diabetikern zu einer signifikanten Erhöhung der Lebertransaminasen und der Triglycerid-Werte, zusätzlich konnte auch eine höhere Gesamtrate an Hypoglykämien festgestellt werden (8,74 vs. 7,36 Hypoglykämien pro Patienten-Monat,  $p=0,037$ ).

#### Fazit

Das neue Basal-Insulin-Analogon LY2605541 erwies sich im Rahmen einer Phase-II-Studie im Vergleich zu Insulin glargin im Hinblick auf die Stoffwechseleinstellung bei Typ-2-Diabetikern als gleichwertig, im Hinblick auf nächtliche Hypoglykämien jedoch signifikant überlegen. Gleiches gilt für den Gewichtsverlauf. Bei Typ-1-Diabetikern war auch die Stoffwechseleinstellung mit LY2605541 effektiver.

Allerdings kam es bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern unter LY2605541 häufiger zu einem Anstieg der Lebertransaminasen und erhöhten Triglycerid-Werten. Bei Typ-1-Diabetikern konnte in Summe auch eine größeren Zahl an Hypoglykämien beobachtet werden.

#### Quelle

Dr. David Kendall, Firma Lilly; Pressegespräch „What's next in insulin therapy: An in-depth

look at novel basal insulin“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim und Lilly im Rahmen der 48. Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), Berlin, 1. Oktober 2012.

### Literatur

1. Rosenstock J, et al. Better glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY 2605541 compared with insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Abstract #1026-P. Presented at the American Diabetes Association's (ADA's) 72<sup>nd</sup> Scientific Sessions. June 8–12, Philadelphia, PA.

2. Bergenstal, et al. Reduced nocturnal hypoglycemia and weight loss with novel long-acting basal insulin LY 2605541 compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Abstract # 347-OR. ADA 72<sup>nd</sup> Scientific Sessions. June 8–12, Philadelphia, PA.
3. Jacober S, et al. Contrasting weight changes with LY2605541, a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycemic control in T1D and T2D. Abstract # 1023-P. ADA 72<sup>nd</sup> Scientific Sessions. June 8–12, Philadelphia, PA.
4. Bergenstal RM, et al. The novel, long-acting insulin LY2605541 is superior to insulin glargine in lowering intra-day glucose variability

and hypoglycemia event rate from continuous glucose monitoring (CGM) in patients with type 2 diabetes. Abstract #346-OR. ADA 72<sup>nd</sup> Scientific Sessions. June 8–12, Philadelphia, PA.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Multiple Sklerose

### Daclizumab: erste Daten der SELECTION-Studie

Der CD25-Antikörper Daclizumab wird derzeit bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) klinisch geprüft. Erste Daten der Erweiterungsstudie SELECTION belegen, dass die Wirksamkeit von Daclizumab bei Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) bis zu zwei Jahre anhält und keine neuen Sicherheitssignale auftreten.

Daclizumab wurde 1999 als Zenapax<sup>®</sup> zur immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation zugelassen, die Firma Roche zog diese Zulassung mit Wirkung vom 1. Januar 2009 aus kommerziellen Gründen zurück. Derzeit wird Daclizumab von der Firma Biogen bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) klinisch geprüft.

Daclizumab ist ein humanisierter, gegen humane Interleukin-2-Rezeptor-Alpha-Ketten gerichteter Antikörper, der das CD-25-Antigen erkennt. Daclizumab blockiert die durch Interleukin 2 induzierte Signalübertragung. Als Folge wird die Aktivierung von T- und B-Zellen gehemmt. In Daclizumab high-yield process (DAC HYP) wurde das Glykosylierungsprofil geändert, um die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität zu verringern.

In der Phase-IIb-Studie SELECT waren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daclizumab DAC HYP (150 oder 300 mg s.c. alle vier Wochen) über ein Jahr im Vergleich zu Placebo bei 621 Patienten mit RRMS untersucht worden. Die jährliche Schubrate konnte durch den Antikörper um über 50% signifikant gesenkt werden [1]. Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Effekt einer 24-wöchigen Therapiepause wurden in der Erweiterungsstudie SELECTION bei den Patienten über ein Jahr wei-

ter untersucht, die die Phase-IIb-Studie SELECT abgeschlossen hatten. In SELECTION wurden 517 Patienten aufgenommen. SELECT-Placebo-Patienten (n=170) wurden nun randomisiert mit monatlich 150 mg oder 300 mg s.c. DAC HYP behandelt. SELECT-DAC-HYP-Patienten (n=347) wurden in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe wurde mit der bisherigen Dosis weiterbehandelt, bei der anderen Gruppe wurde die Behandlung 24 Wochen unterbrochen, dann erhielten die Patienten erneut ihre bisherige Dosis. Die Ergebnisse der DAC-HYP-Dosisgruppen wurden gepoolt.

92% (n=474) der randomisierten Patienten durchliefen 52 Wochen vollständig. Bei Patienten, bei denen erst in SELECTION eine DAC-HYP-Behandlung begonnen wurde, verringerte sich die jährliche Schubrate (ARR) um 59% im Vergleich zum Vorjahr (0,18 vs. 0,43; p<0,001). Der Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression nach drei Monaten wurde um 50% (5% vs. 10%; p=0,033) im Vergleich zum Vorjahr reduziert. Bei den Patienten, die zwei Jahre DAC HYP bekamen, hielt die in Jahr 1 erreichte Reduktion der ARR auch in Jahr 2 an (0,148 vs. 0,165). Im Jahr 2 wurden weniger neue oder neu vergrößerte T2-Läsionen als in Jahr 1 gesehen (1,2 vs. 1,85; p=0,032). Bei 88%

der Patienten war die Behinderung nach zwei Jahren nicht fortgeschritten. Bei den Patienten mit Therapieunterbrechung zeigte sich kein Hinweis für einen Rebound der Erkrankung, wengleich die initiale Krankheitsaktivität gemessen mit dem MRT zurückkehrte. In der 300-mg-Gruppe mit Therapieunterbrechung trat ein Todesfall aufgrund einer Autoimmunhepatitis auf. Schwere Infektionen (2% vs. 2%) und schwere Hautreaktionen (1,1% vs. 1,0%) waren in SELECTION und SELECT ähnlich häufig, während Erhöhungen der Leberenzymaktivität in SELECTION seltener waren (1,5% vs. 4%).

### Fazit

Die Wirksamkeit von DAC HYP bei Patienten mit RRMS hielt auch bei Behandlung über zwei Jahre an. Das Sicherheitsprofil in Jahr 1 und 2 war ähnlich. Nach Absetzen der Therapie gab es keinen Hinweis auf einen Rebound der Krankheitsaktivität. Damit ist die Studie als wertvolle Ergänzung der SELECTION-Studie anzusehen.

### Quellen

1. Giovannoni G, et al. The safety and efficacy of daclizumab HYP in relapsing-remitting multiple sclerosis in the SELECTION extension study: Primary results. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S01.001.
2. Gold R, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013; Published online April 4, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62190-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62190-4).

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

# Therapiehinweise

## Schmerztherapie

### Pregabalin lindert neuropathische Schmerzen bei spinalem Querschnitts-Syndrom

In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie zeigte Pregabalin in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 400 mg Wirksamkeit bei der Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen bei Patienten mit spinalem Querschnitts-Syndrom.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Zwei Drittel aller Patienten mit inkompletem oder komplettem spinalem Querschnitt entwickeln im Laufe der Zeit chronisch neuropathische Schmerzen, wobei diese sowohl unterhalb wie oberhalb der Höhe der Querschnittsläsion wahrgenommen werden können. Bei einem Drittel der Patienten werden die Schmerzen als schwerwiegend und sehr intensiv wahrgenommen. Die Therapie erfolgt bisher meist unbefriedigend mit Antikonvulsiva wie Carbamazepin, mit trizyklischen Antidepressiva und mit Medikamenten zur Reduktion der Spastik. Pregabalin (Lyrica®, Kasten) ist zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei Polyneuropathien und zum Teil auch bei der postzosterischen Neuralgie zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer Vielzahl von randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien, die die therapeutische Überlegenheit von Pregabalin bei diesen neuropathischen Schmerzzuständen gezeigt hatten. In der vorliegenden Studie sollte jetzt die Wirksamkeit von Pregabalin bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen nach Rückenmarksläsionen belegt werden.

#### Studiendesign

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Querschnittslähmungen aufgenommen, bei denen die Läsion mehr als 12 Monate zurücklag. Die Patienten mussten über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten unter neuropathischen Schmerzen gelitten haben, um zur Studie zugelassen zu werden. Die Studie wurde zwischen 2007 und 2011 in Chile, China, Ko-

lumbien, der Tschechischen Republik, Hongkong, Indien, Japan, den Philippinen, Russland und in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Die Patienten mussten mindestens einen Wert von 4 auf einer 11-Punkte-Schmerzskala aufweisen. Alle Patienten absolvierten zunächst eine 4-wöchige Baseline-Phase, in der sie täglich ihre Schmerzen protokollierten (Schmerztagebuch). Dann erfolgten die Randomisierung und eine Dosisoptimierung von Pregabalin über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Initialdosis betrug 150 mg Pregabalin am Tag und die Dosis konnte je nach Verträglichkeit auf bis zu 600 mg am Tag erhöht werden. Anschließend erfolgte eine 12-wöchige Behandlungsphase mit stabiler Dosis von Pregabalin. Am Ende dieser Phase wurde dann das Medikament über eine Woche wieder ausgeschlichen. Der primäre Endpunkt war die mittlere Schmerzintensität über die 12-wöchige Behandlungsphase. Sekundäre Endpunkte umfassten den mittleren Schmerz-Score über die gesamte Studiendauer, den Prozentsatz der Patienten mit einer über 30%igen Reduktion der Schmerzintensität, eine globale Patienteneinschätzung und ein Messinstrument, mit dem die Qualität des Schlafes gemessen wurde.

#### Durchführung und Ergebnisse

Randomisiert erhielten 107 Patienten Plazebo und 112 Pregabalin. Die Patienten waren im Mittel 46 Jahre alt, hatten einen mittleren Schmerz-Score von 6,5 auf einer Skala von 0 bis 10 und zeigten im Mittel seit 98 Monaten chronische Schmerzen. Bei der Mehrzahl

#### Pregabalin

Ist neben der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen auch zur Therapie von generalisierten Angststörungen und zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen ohne und mit sekundärer Generalisierung zugelassen. Es handelt sich um ein GABA-Analogen. Wie Gabapentin bindet es an die  $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheiten von spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen im zentralen Nervensystem.

der Querschnitts-Syndrome handelte es sich um die Folgen eines Unfalls.

#### Studienergebnisse

Für den primären Endpunkt war die Studie ebenso positiv wie für alle sekundären Endpunkte. Die Reduktion des mittleren Schmerz-Score betrug in der Plazebo-Gruppe 1,07, bei der Pregabalin-Gruppe 1,66 (–0,59; 95%-Konfidenzintervall [KI] –0,98 bis –0,20;  $p=0,003$ ). Die Reduktion der Schmerzen im Vergleich zur Baseline betrug 1,22 Punkte unter Plazebo und 1,92 unter Pregabalin (–0,70; 95%-KI –1,20 bis –0,20;  $p=0,007$ ). Die Zahl der Responder betrug 33/105 (31,4%) unter Plazebo und 48/105 (45,7%) unter Pregabalin. Auch in der subjektiven Einschätzung der Patienten ergab sich eine Überlegenheit von Pregabalin wie auch in der Verbesserung der Schlafqualität. Die Nebenwirkungen waren typisch für den Einsatz von Pregabalin und umfassten Müdigkeit, unsystematischen Schwindel, periphere Ödeme, Mundtrockenheit und Gewichtszunahme.



#### Kommentar

Diese große randomisierte Studie ist methodisch sehr gut durchgeführt. Sie benutzte zur Therapie-Evaluation ein sehr stringentes Maß, nämlich die Änderung der mittleren Schmerzintensität über die gesamte Behandlungsphase von 12 Wochen hinweg. Bei vielen anderen Studien wird nur die letzte Woche der Behandlung mit der Baseline verglichen. Die durchschnittlich eingenommene Tagesdosis von 400 mg Pregabalin zeigt, dass diese Dosis wahrscheinlich das beste Verhältnis für

Wirkung und Nebenwirkung aufweist. Die Ergebnisse sind glaubwürdig, da auch alle sekundären Endpunkte eine Überlegenheit von Pregabalin zeigten. Für Studien zur Behandlung des chronisch neuropathischen Schmerzes werden Responder üblicherweise definiert als Patienten mit einer mindestens 30%igen Reduktion der Schmerzintensität. Dies erreichen immerhin 45% der bis dahin weitgehend

therapierefraktären Patienten. Die Autoren berechneten auch die Number needed to treat, um einen signifikanten Therapieerfolg zu erzielen: sie betrug 7 Patienten. Die Nebenwirkungen sind die von Pregabalin bekannten, die Zahl der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen war mit 5 unter Placebo und 6 unter Pregabalin vergleichbar. Diese Studie belegt, dass nun eine weitere wichtige Therapieoption für Pati-

enten mit chronisch neuropathischen Schmerzen nach inkomplettem oder komplettem spinalem Querschnitt vorhanden ist.

#### Quelle

Cardenas DD, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80:533–9.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Migräne-Prophylaxe

### Dosisfindungsstudie zum Einsatz von Gabapentin

Gabapentin enacarbil war in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie in der Prophylaxe der Migräne unwirksam.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Sinn der medikamentösen Migräne-Prophylaxe ist eine Reduktion der Häufigkeit, Intensität und Dauer der Migräne-Attacken. Empfohlene Migräne-Prophylaktika umfassen Betablocker wie Propranolol, Metoprolol oder Bisoprolol, den Calciumkanalblocker Flunarizin und die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramid. Es gibt eine Reihe von kleineren offenen Studien, die eine Wirksamkeit von Gabapentin (z. B. Neurontin®, **Kasten**) in der Migräne-Prophylaxe zeigten. Zwei Placebo-kontrollierte Studien aus den Jahren 2000 und 2001 deuteten auf eine Wirksamkeit von Gabapentin hin, wobei aber beide Studien schwerwiegende methodische Mängel hatten. Daher sollte jetzt in einer Dosisfindungsstudie nochmals untersucht werden, ob das Prodrug Gabapentin enacarbil zur Migräne-Prophylaxe wirksam ist.

#### Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Migräne mit oder ohne Aura mit mindestens drei Migräne-Attacken pro Monat. Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischer Migräne. Nach einer 6-wöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten randomisiert und dann über 20 Wochen behandelt. In den ersten fünf Wochen wurde Gabapentin eindosiert, dann erfolgte

über 12 Wochen eine gleichbleibende Behandlung und in den letzten drei Wochen wurde die Studienmedikation wieder ausgeschlichen. Untersucht wurden vier Dosierungen von Gabapentin und mit Placebo verglichen:

- 1200 mg täglich (n=66)
- 1800 mg täglich (n=134)
- 2400 mg täglich (n=133)
- 3000 mg täglich (n=62)
- Placebo (n = 128)

Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migräne-Tage in den letzten vier Wochen der Behandlung, bevor die Dosisreduktion erfolgte.

Das durchschnittliche Patiententalter der Gruppen lag zwischen 38 und 41 Jahren, der Frauenanteil betrug 74 bis 87%. Die mittlere Zahl der Migräne-Attacken lag zwischen 9 und 9,3 pro Monat.

#### Studienergebnisse

Zwischen einem Viertel und einem Drittel der Patienten brach die Behandlung vorzeitig ab. Für keine der Gabapentin-Dosierungen ergab sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo für den primären Endpunkt. Auch für alle anderen Endpunkte, wie beispielsweise für eine über 50%ige Reduktion der Migräne-Tage, die Einnahme der Akutmedikation, die Dauer der Migräne-Attacken, die Schwere der

#### Gabapentin

Ist zugelassen zur Therapie von einfachen und komplexen fokalen Anfällen ohne oder mit sekundärer Generalisierung. Als Wirkungsmechanismus wird eine Bindung an  $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheiten von spannungsabhängigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen im zentralen Nervensystem diskutiert.

Migräne-Attacken bzw. für die Endpunkte Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gabapentin und Placebo. Erwartungsgemäß waren unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Müdigkeit und Benommenheit häufiger bei Gabapentin als bei Placebo.



#### Kommentar

Mit dieser gut durchgeführten, großen Dosisfindungsstudie ist nun eine Diskrepanz zwischen den amerikanischen und deutschen Leitlinien zur Migräne-Prophylaxe aufgelöst. In den deutschen Leitlinien hatten wir uns nie dazu durchringen können, Gabapentin zu empfehlen. Wir waren der Meinung, dass die beiden früheren, Placebo-kontrollierten Studien, die die Grundlage für die Empfehlung in den Vereinigten Staaten bildeten, methodisch so schlecht waren, dass eine Wirksamkeit nicht zu belegen war. Außerdem gab es immer wieder Gerüchte, dass es auch weitere, unpublizierte Studien zu Gabapentin gab, was nahe legte, dass diese Studien negativ ausgefallen waren.

#### Quelle

Silberstein S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2013;33:101–11.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

## Asthma bronchiale

## Tiotropium in Kombination mit Standardtherapie wirksam

Bei Patienten, deren Asthma bronchiale sich trotz der Anwendung inhalativer Glucocorticoide und langwirksamer Beta-Sympathomimetika schlecht kontrollieren lässt, konnte durch Zusatz des langwirksamen Anticholinergikums Tiotropium die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation signifikant verlängert und eine anhaltende Bronchodilatation erzielt werden.

Inhalative Glucocorticoide kombiniert mit langwirksamen Beta-Sympathomimetika sind heute die Standardtherapie für Patienten, deren Asthma allein mit Glucocorticoiden schlecht zu kontrollieren ist. Allerdings führt diese Kombination auch nicht immer zu zufriedenstellenden Ergebnissen. In diesen Fällen stehen wenig therapeutische Optionen zur Verfügung. Der Zusatz von Leukotrien-Rezeptorantagonisten wie Montelukast (z.B. Singulair®), oralen Glucocorticoiden und dem anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) ist häufig wenig erfolgreich, mit unerwünschten Wirkungen oder hohen Kosten verbunden.

Eine weitere Möglichkeit, einen langwirksamen Bronchodilatator in Form eines langwirksamen Anticholinergikums wie Tiotropium (Spiriva®) hinzuzufügen, wurde bislang nur für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zugelassen, nicht aber bei Asthma bronchiale untersucht. Inhaliertes Tiotropium hemmt insbesondere die Kontraktion der glatten Muskulatur und Schleimsekretion, wobei ein zusätzlicher Nutzen auf die Entzündung und Atemwegsstruktur nicht ausgeschlossen werden kann.

## Studienziel und -design

In zwei abgleichenden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien, der PrimoTinA-asthma-1-Studie und der PrimoTinA-asthma-2-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit eines Tiotropium-Zusatzes gegenüber Plazebo zu einer Kombination aus Glucocorticoiden und langwirksamen Beta-Sympathomimetika untersucht. Durchgeführt wurden die Studien mit 912 Patienten zwischen 18 und 75 Jahren (mittleres Alter 53 Jahre), deren Asthma bronchiale sich mit Glucocorticoiden (mittlere äquivalente Budeso-

nid-Dosis 800 µg) und langwirksamen Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend kontrollieren ließ. Alle Studienteilnehmer waren symptomatisch, wiesen eine post-bronchodilatatorische Einsekundenkapazität (Forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>) von 80 % oder weniger vom vorausgesagten Wert auf und hatten im vorangegangenen Jahr mindestens eine schwere Exazerbation. Die Patienten erhielten randomisiert:

- Tiotropium 5 µg/Tag (237 Patienten in Studie 1 und 219 in Studie 2)
- Plazebo (222 Patienten in Studie 1 und 234 in Studie 2)

Sowohl Tiotropium als auch Plazebo wurden über 48 Wochen einmal täglich mit einem RespiMat-Softinhaler (zwei Sprühstöße) verabreicht. Erlaubt war außerdem die Weiterführung einer Erhaltungsmedikation (z. B. Theophyllin, anti-IgE-Antikörper), wenn deren Dosis mindestens vier Wochen vor Studieneintritt und für die Dauer der Studie gleich blieb.

Die primären Endpunkte für die Lungenfunktion waren der Peak-FEV<sub>1</sub>-Wert (innerhalb drei Stunden nach Verabreichung der Erhaltungs- und Studienmedikation) und der Trough-FEV<sub>1</sub>-Wert (unmittelbar vor Verabreichung der nächsten Dosis der Erhaltungs- und Studienmedikation) nach 24 Wochen,

beide ausgedrückt als Veränderung vom Ausgangswert. Der Ausgangswert wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung morgens, 10 Minuten vor Gabe der Erhaltungs- und Studienmedikationen gemessen.

## Studienergebnis

Die Studienteilnehmer wiesen einen mittleren Ausgangs-FEV<sub>1</sub>-Wert von 62 % des vorhergesagten Werts auf. Nach 24 Wochen war die mittlere Veränderung im Peak-FEV<sub>1</sub>-Wert und im Trough-FEV<sub>1</sub>-Wert gegenüber dem Ausgangswert in beiden Studien mit Tiotropium signifikant größer als mit Plazebo (Tab. 1).

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wurde mit Tiotropium im Vergleich mit Plazebo um 56 Tage verlängert (282 vs. 226 Tage, bis mindestens 25 % der Patienten eine erste schwere Exazerbation zeigten). Dies entsprach einer Risikoreduktion um 21 % für eine schwere Exazerbation (Hazard-Ratio 0,79; 95%-Konfidenzintervall 0,62–1,00; p=0,03).

Signifikante Unterschiede im Hinblick auf Nebenwirkungen wurden zwischen den beiden Studienarmen nicht beobachtet, auch nicht bei den kardialen Nebenwirkungen. Bei den unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 2 % in jeder Studiengruppe auftraten, kam unter Tiotropium lediglich die allergische Rhinitis signifikant häufiger vor, in der Plazebo-Gruppe waren es Asthmaanfälle und Schlaflosigkeit. Todesfälle wurden im Verlauf der Studie nicht registriert.

## Fazit

Die Gabe des langwirksamen Anticholinergikums Tiotropium bewirkte bei Patienten, deren Asthma bronchiale nicht mit einer

Tab. 1. Mittlere Unterschiede zwischen der Tiotropium- und Plazebo-Gruppe beim FEV<sub>1</sub>-Wert nach 24 Wochen (Verum-Plazebo-Differenz der Veränderungen vs. Baseline)

	Studie 1			Studie 2		
	Patienten [n]	Verum-Plazebo-Differenz [ml] (95 %-KI)	p-Wert	Patienten [n]	Verum-Plazebo-Differenz [ml] (95 %-KI)	p-Wert
Peak-FEV <sub>1</sub> <sup>1</sup>	428	86 ± 34 (20–152)	p=0,01	423	154 ± 32 (91–217)	p<0,001
Trough-FEV <sub>1</sub> <sup>2</sup>	428	88 ± 31 (27–149)	p=0,01	422	111 ± 30 (53–169)	p<0,001

<sup>1</sup>: Gemessen 0 bis 3 Stunden nach Verabreichung der Studien- und Erhaltungsmedikation.

<sup>2</sup>: Gemessen unmittelbar vor der nächsten Verabreichung der Studien- und Erhaltungsmedikation  
95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Standardtherapie kontrolliert werden konnte, eine anhaltende Bronchodilatation und reduzierte die Anzahl der Exazerbationen. Während inhalative Glucocorticoide und langwirksame Beta-Sympathomimetika in hohen Dosen als Trockenpulverinhalatoren oder Aerosole mit einer großen Partikelgröße eingesetzt werden, wurde Tiotropium in dieser Studie mit einem Respimat-Softinhaler appliziert, einem Doppelstrahl-Impaktionsinhalator, bei dem eine sehr feine und langanhaltende Sprühwolke das Einatmen des Aerosols erleichtert und es nachweislich zu höheren Wirkstoffkonzentrationen in den

Atemwegen kommt. Das gilt nicht für die Applikation mit dem HandiHaler®, bei dem der Wirkstoff in Pulverform (Kapseln) durch aktives Einatmen inhaliert wird. Eine verbesserte Wirkstofffreisetzung durch das Respimat-System könnte die Plasmakonzentrationen von Tiotropium erhöhen und damit auch das Sterblichkeitsrisiko aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Dies könnte vor allem bei Patienten mit einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Ereignissen oder Herzrhythmusstörungen problematisch werden. Dieses Patientenkollektiv war in den vorliegenden Studien ausgeschlossen. Bevor Tiotropium

als Add-on-Therapie für alle Patienten mit unkontrolliertem Asthma bronchiale empfohlen werden kann, muss deshalb die Sicherheit langwirksamer anticholinergischer Wirkstoffe noch besser untersucht werden.

**Quelle**

Kerstjens HA, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.  
 Bel EH. Tiotropium for asthma – promise and caution. *N Engl J Med* 2012;367:1257-9.  
 Fachinformation Spiriva® Respimat® (Stand: Juni 2012)

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
 Holzgerlingen

**Medulläres Schilddrüsenkarzinom**

**Vandetanib als Therapieoption**

Vandetanib ist ein Proteinkinasehemmer zur Behandlung des fortgeschrittenen und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC), einer sehr seltenen Tumorentität mit einer jährlichen Inzidenz von rund 500 Fällen innerhalb der EU. Die Daten der Zulassungsstudie und Besonderheiten bei seinem Einsatz wurden bei einer von AstraZeneca veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt.

Medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC [medullary thyroid carcinoma]) sind selten und machen rund 3 bis 8% aller Schilddrüsenkarzinome aus. Sie kommen sporadisch oder hereditär im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie vor. Alle familiären und rund die Hälfte der sporadisch auftretenden MTC weisen eine genetische Veränderung des RET(Rearranged during transfection)-Protoonkogens auf. Das MTC geht nicht aus Zellen der Schilddrüse, sondern aus spezialisierten C-Zellen hervor, die zwischen den Schilddrüsenzellen liegen. Diese C-Zellen produzieren Calcitonin, das als Marker des Krankheitsverlaufs herangezogen werden kann. Die einzige kurative Therapie ist das Entfernen des Tumors. Ist die Erkrankung metastasiert, sinkt die Ein-Jahres-Überlebensrate von 70 bis 80% auf weniger als 20%. In diesem Stadium sind konventionelle Strahlen- oder Chemotherapien wenig erfolgreich. Eine neue Option ist der Einsatz

von Kinase-Inhibitoren wie Vandetanib (Caprelsa®), das seit Februar 2012 zur Therapie des nichtresektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms

zugelassen ist. Vandetanib ist ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor mit unterschiedlichen Wirkungen (Kasten), wobei der genaue Wirkungsmechanismus beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC nicht geklärt ist.

**Daten aus der Zulassungsstudie**

Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib wurden in mehreren Studien untersucht, unter anderem in der zulassungsrelevanten ZETA-Studie, einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie. An ihr nahmen 331 Patienten mit einem irresektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC teil, die in einer 2:1-Randomisierung einer

**Wirkungsmechanismus von Vandetanib**

- Vandetanib ist ein potenter Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2, auch bekannt als Kinase-Insert-Domain-Rezeptor [KDR]), des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) und der RET(Rearranged during transfection)-Tyrosinkinase. Vandetanib ist auch ein submikromolarer Inhibitor der vaskulären endothelialen Rezeptor-3-Tyrosinkinase.
- Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in In-vitro-Modellen der Angiogenese. Darüber hinaus hemmt Vandetanib die durch den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) stimulierte EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase in Tumorzellen und Endothelzellen. Vandetanib hemmt in vitro die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zelle. Es hemmt außerdem sowohl den Wildtyp als auch die meisten aktiven Mutationen der RET-Kinase und hemmt in vitro signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien.
- In vivo reduzierte die Gabe von Vandetanib die Tumorzellen-induzierte Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität, die Mikrogefäßdichte des Tumors, und es verhinderte das Tumorstadium einer Reihe von menschlichen Xenograft-Tumormodellen in athymischen Mäusen. Vandetanib hemmte in vivo auch das Wachstum von MTC-Xenograft-Tumoren.

### Besonderheiten bei der Therapie mit Vandetanib

- Patientenpass

Vandetanib wurde aufgrund potenzieller schwerwiegender Herzrhythmusstörungen nur unter strengen Auflagen – Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) – zugelassen. Alle Ärzte, die Vandetanib verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Vandetanib-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

- Mutationsstatus

Es wird empfohlen vor Therapiebeginn den RET-Mutationsstatus zu bestimmen, da die Wirksamkeit bei negativem RET-Mutationsstatus verringert sein kann. Diese Testung ist keine Pflicht, da Patienten unabhängig von ihrem RET-Status von der Behandlung mit Vandetanib profitieren können.

Verum-Gruppe (300 mg Vandetanib pro Tag; n=231) oder Plazebo-Gruppe (n=100) zugeteilt wurden. Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Nach Progress war eine Open-Label-Behandlung mit Vandetanib möglich. Eine erste Studienauswertung erfolgte im Median nach 24 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt hatten 37% der Patienten einen Progress erlitten und 15% waren verstorben. Es wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

- Das progressionsfreie Überleben lag in der Verum-Gruppe bei 30,5 Monaten (eigentlich nicht erreicht; Voraussage mittels Weibull-Modell) versus 19,3 Monaten in der Plazebo-Gruppe. Das entspricht einer Risikoreduktion von 54% (Hazard-Ratio 0,46; 95%-Konfidenzintervall 0,31–0,69;  $p < 0,001$ ).
- In der Verum-Gruppe lag die objektive Ansprechrate bei 45%, im Plazebo-Arm bei 13%, wobei 12 Patienten das Ansprechen erst in der Open-Label-Phase, also unter Vandetanib, zeigten.
- Ein Unterschied im Gesamtüberleben wurde nach 24 Monaten nicht festgestellt (wohl aufgrund des Studiendesigns mit erlaubtem Crossover). Eine Analyse der Überlebensraten soll erfolgen, wenn 50% der Patienten verstorben sind. Bisher wurden keine neuen Daten veröffentlicht.
- In der Analyse verschiedener Subgruppen erreichten Patienten mit erblichen medullären Schilddrüsenkarzinomen, die alle eine RET-Mutation aufwiesen, ein Ansprechen von 46,4%, bei Vorliegen sporadischer RET-Mutationen ein Ansprechen von 51,8%. Es wurden auch somatische RET-Mutationen im Tumor-

gewebe bestimmt. Hier fand sich bei Patienten mit einer M918T-Mutation (diese Mutation weist auf ein aggressives Wachstum hin) ein besseres Ansprechen und ein längeres progressionsfreies Überleben als bei den Patienten ohne diese Mutation (Ansprechen 54,5% vs. 30,9%).

- Die Nebenwirkungen ergeben sich teilweise aus dem Wirkungsmechanismus des Tyrosinkinase-Inhibitors. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in der zulassungsrelevanten Studie beobachtet wurden, waren Diarrhö, Hautausschläge, Übelkeit, Hypertonie, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Appetitverlust und gastrointestinale Beschwerden. Problematische Nebenwirkungen einer

### Prostatakarzinom

## Einsatz von Abirateron auch ohne vorangegangene Chemotherapie möglich

Bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs kann Abirateron das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verlängern sowie die klinische Verschlechterung und das Einleiten einer Chemotherapie hinauszögern. Dies ergab eine randomisierte Doppelblind-Studie im Auftrag der Firma Janssen.

Metastasierter, kastrationsresistenter Prostatakrebs, definiert durch ein Tumorwachstum trotz eines Testosteronspiegels von weniger als 1,7 nmol/l, verursacht weltweit jährlich etwa 258 400 Todesfälle. In der Regel sterben die Patienten 24 bis 48 Monate nach Beginn der Kastrationsresistenz, voraus gehen gewöhnlich spezifische Ereignisse, die mit einer Verschlech-

terapie mit Vandetanib sind mögliche QT-Verlängerungen und Torsades de pointes.

### Fazit

Mit Vandetanib kann das progressionsfreie Überleben von Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom verlängert werden. Da der spontane Verlauf des medullären Schilddrüsenkarzinoms auch bei fortgeschrittener Erkrankung sehr unterschiedlich sein kann, sollte für jeden Patienten der potenzielle Nutzen der Behandlung gegen die zu erwartenden Nebenwirkungen abgewogen werden, bevor eine Therapie mit Vandetanib eingeleitet wird.

### Quellen

Prof. Dr. Christine Spitzweg, München; Dr. Michael Kreißl, Würzburg; Pressekonferenz „AstraZeneca erwartet Zulassung eines neuen Medikaments gegen medulläres Schilddrüsenkarzinom“, Berlin, 23. Februar 2012, veranstaltet von AstraZeneca.

Wells S, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:767–72.

www.clinicaltrials.gov NCT 00410761 [Zugriff am 11.03.2013].

Fachinformation Caprelsa®; Stand Februar 2012. www.ema.europa.eu [Zugriff am 12.04.2012].

Dr. Petra Jungmayr,  
Esslingen



das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern oder das Leben verlängern. Eine Standardtherapie im Anschluss an eine solche Second-Line-Therapie ist eine Chemotherapie mit *Docetaxel* (Taxotere®). Sie weist einen Überlebensvorteil auf, allerdings werden viele Patienten nie damit behandelt. Angesichts des begrenzten Einsatzes der Chemotherapie in der Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bedarf es weiterer wirksamer Therapien.

*Abirateron* ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffgruppe, die das Cytochrom-P450-Enzym C17 – ein Schlüsselenzym in der Synthese von Testosteron – hemmt und so zum Androgenentzug führt. In Kombination mit niedrig dosiertem Prednison konnte die Gabe von *Abirateron* bzw. dem Prodrug *Abirateronacetat* (*Zytiga*®) nach einer Chemotherapie mit *Docetaxel* das Überleben von Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom verlängern.

### Studienziel und -design

In einer multinationalen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie wurde nun untersucht, ob *Abirateron* auch bei Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, wirksam ist.

Von April 2009 bis Juni 2010 wurden 1088 Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom aufgenommen, die älter als 18 Jahre waren. Sie wurden randomisiert in zwei Studiengruppen aufgeteilt:

- *Abirateronacetat* (1 g täglich) plus *Prednison* (zweimal täglich 5 mg); 546 Patienten
- Plazebo plus *Prednison* (zweimal täglich 5 mg); 542 Patienten

Die koprimären Wirksamkeitsendpunkte umfassten das im Röntgenbild bestätigte progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache.

### Studienergebnis

Die Studie wurde im Dezember 2011 nach einer geplanten Zwischenauswertung abgebrochen, nachdem 43% der Patienten verstorben waren. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit *Abirateron* signifikant von 8,3 auf 16,5 Monate verlängert werden

(Hazard-Ratio [HR] für *Abirateron*-*Prednison* versus *Prednison* allein 0,53; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,45–0,62;  $p < 0,001$ ). Über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 22,2 Monaten verbesserte sich das Gesamtüberleben mit *Abirateron*-*Prednison* (Median nicht erreicht vs. 27,2 Monate für *Prednison* allein; HR 0,75; 95%-KI 0,61–0,93;  $p = 0,01$ ). Die vordefinierte Signifikanzgrenze ( $\leq 0,001$ ) wurde jedoch nicht erreicht. Gegenüber der alleinigen *Prednison*-Einnahme konnte die Kombination aus *Abirateron* und *Prednison* auch den Zeitpunkt bis zum Beginn einer Chemotherapie hinauszögern, den Opiatverbrauch wegen tumorbezogener Schmerzen senken und die Prostata-spezifische Antigenprogression sowie die Verschlechterung des Allgemeinzustands verlangsamen.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, war in beiden Studiengruppen ähnlich. Bei 19% der Patienten aus dem *Abirateron*-Arm und 12% aus dem Plazebo-Arm traten Nebenwirkungen auf, die eine Dosismodifikation oder einen Therapieabbruch zur Folge hatten. Zu den häufigsten Komplikationen, die zum Tod führten, zählte in beiden Gruppen ein Fortschreiten der Erkrankung (0,6% der Patienten in jeder Gruppe). Der Anteil der Patienten mit schweren Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 war in beiden Studienarmen

ebenfalls vergleichbar. Häufiger beobachtet wurden unter *Abirateron* Mineralocorticoid-bezogene toxische Effekte wie Hypertonie (22% vs. 13%), Hypokaliämie (17% vs. 13%) sowie Flüssigkeitsretention oder Ödeme (28% vs. 24%). Auch Abnormalitäten in Herz- und Leberfunktion traten mit *Abirateron* häufiger auf.

### Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie rechtfertigen einen erweiterten Einsatz von *Abirateron*. Auch ohne vorangegangene Chemotherapie mit *Docetaxel* konnte *Abirateron* in Kombination mit *Prednison* gegenüber *Prednison* allein das progressionsfreie und Gesamtüberleben verlängern und klinisch bedeutsame sekundäre Endpunkte wie Opiatkonsum oder Lebensqualität positiv beeinflussen. Dabei war die Verträglichkeit von *Abirateron* zufriedenstellend, die Abbruchrate wegen Toxizität lag mit 10% nicht wesentlich höher als in der Kontrollgruppe mit 9%.

### Quelle

Ryan CJ, et al. *Abiraterone* in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,  
Holzgerlingen

## Herzinsuffizienz

### Aliskiren als Zusatztherapie ohne Nutzen

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz hat die zusätzliche Gabe des direkten Reninhemmers *Aliskiren* (*Rasilez*®) keinen Effekt auf die kardiovaskuläre Letalität und Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz nach sechs und zwölf Monaten. Dies ergab der *Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) mit über 1600 Patienten.

Eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten und Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten wird mittlerweile in vielen Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen. Daher wurde nun in der ASTRONAUT untersucht, welche Effekte die zusätzliche Gabe des direkten Reninhemmers *Alis-*

*kiren* bei herzinsuffizienten Patienten hat.

Die von Novartis finanzierte, internationale, randomisierte doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurde in 316 Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Asien durchgeführt. In die Studie wurden 1639 stabile Patienten mit Herzinsuffizienz innerhalb von fünf Tagen nach der Entlassung aus der

Klinik aufgenommen. Die linksventrikuläre Auswurfraction lag unter 40% (durchschnittlich 28%), natriuretische Peptide waren erhöht und die Patienten zeigten Symptome einer Flüssigkeitsüberladung. Etwa 40% der Patienten litten an einem Diabetes mellitus, 21% an einer Niereninsuffizienz. Randomisiert wurden die Patienten zusätzlich zu ihrer Standardtherapie mit Aliskiren (150 mg/Tag mit Steigerung auf 300 mg/Tag, n=808) oder Plazebo (n=807) über 11,3 Monate im Median behandelt. Bei der Randomisierung wurden 95,9% der Patienten mit Diu-

retika, 82,5% mit Betablockern, 84,2% mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten und 57,0% mit Mineralocorticoid-Rezeptorantagonisten therapiert.

Im *primären Endpunkt*, der *Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz* wurden weder nach sechs noch nach zwölf Monaten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gesehen. Aliskiren senkte zwar die Spiegel der natriuretischen Peptide, dies spiegelte sich jedoch nicht in einem klinischen Vorteil wider. Möglicherweise wurde der

positive Effekt auf die Herzinsuffizienz durch unerwünschte Wirkungen von Aliskiren wie Hyperkaliämie, Hypotension und Nierenfunktionsstörungen zunichte gemacht.

#### Quelle

Gheorghiadu M, et al. Effect of Aliskiren on post-discharge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure. The ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309(11):doi:10.1001/jama.2013.1954, online publiziert am 11. März 2013.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Ankylosierende Spondylitis

## Outcome-Verbesserung durch frühzeitige Therapie

Nach den neuen Klassifikationskriterien kann die Diagnose der axialen Spondyloarthritis entweder durch eine Bildgebung oder den Nachweis des HLA-B27-Antigens, jeweils in Kombination mit klinischen Symptomen erfolgen. Neben den NSAR ist jetzt erstmals auch ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor zur Therapie der Frühform zugelassen. Diese neuen Diagnosekriterien und Behandlungsoptionen für Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden auf einem Symposium der Firma Abbott im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) im September 2012 in Bochum zusammengefasst.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Joachim Sieper, Berlin

In den vergangenen zehn Jahren ist das diagnostische Dickicht bei der ankylosierenden Spondylitis zugunsten einer praxistauglicheren Einteilung revidiert worden. Grund für die Bemühungen um diese Einteilung ist die gerade bei den prädominant *axialen Formen*, bei denen eine Entzündung der Wirbelsäule vorliegt, meist um Jahre verzögerte korrekte Diagnose.

Im Gegensatz dazu gehören zu den Spondyloarthriden mit einem hauptsächlich peripheren Gelenkbefall die reaktive Arthritis und die Spondyloarthritis in Assoziation mit einer Psoriasis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankung sowie die juvenile Spondyloarthritis.

Bei den axialen Formen wurde neben der klassischen ankylosierenden Spondylitis die nicht-röntgenologische Form (nr-axSpA) eingeführt. Die neuen ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society)-Klassifikationskriterien, die 2009 publiziert wurden, ermöglichen einen längst überfälligen, entscheidenden Durchbruch für die Frühtherapie der axialen ankylosierenden Spondylitis (axSpA) (Tab. 1) [2]. Auf dieser Basis können Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Dauer: >3 Monate, Beginn vor dem 45. Lebensjahr) entweder über eine Bildgebung oder den Nachweis von HLA-B27, jeweils in Kombination mit klinischen Symptomen, klassifiziert

Tab. 1. ASAS-Klassifikationskriterien für die axiale Spondyloarthritis (SpA) [mod. nach 2]

<b>Patienten mit chronischen Rückenschmerzen <math>\geq 3</math> Monate</b> <b>Symptombeginn vor dem 45. Lebensjahr</b>
Sakroiliitis in der Bildgebung plus $\geq 1$ SpA-Parameter oder HLA-B27-Nachweis plus $\geq 2$ andere SpA-Parameter
<b>Sakroiliitis in der Bildgebung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive (akute) Entzündung in der MRT, gut vereinbar mit einer SpA-assoziierten Sakroiliitis</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicherte radiologische Sakroiliitis entsprechend den modifizierten New-York-Kriterien</li> </ul>
<b>SpA-Parameter</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entzündlicher Rückenschmerz</li> <li>• Periphere Arthritis</li> <li>• Enthesitis (Ferse)</li> <li>• Uveitis</li> <li>• Daktylitis</li> <li>• M. Crohn/Colitis ulcerosa</li> <li>• Gutes Ansprechen auf NSAR</li> <li>• Positive Familienanamnese für SpA</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Erhöhtes CRP</li> </ul>

n = 649 Patienten mit Rückenschmerzen: Sensitivität 82,9%, Spezifität: 84,4%;  
 Bildgebung allein: Sensitivität: 66,2%, Spezifität: 97,3%;  
 NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika,  
 CRP: C-reaktives Protein

werden. Im Gegensatz zu den 1984 modifizierten New-York-Kriterien ist jetzt kein röntgenologischer Nachweis

## Empfehlungen zur Anwendung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis: Update 2010 [3]

### 1. Diagnose

Patienten, die die modifizierten New-York-Kriterien für die definitive Diagnose der ankylosierenden Spondylitis oder die ASAS-Kriterien für die axiale Spondyloarthritis erfüllen

### 2. Aktive Erkrankung

Aktive Erkrankung über einen Zeitraum von  $\geq 4$  Wochen  $\rightarrow$  BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $> 4$  (0: keine Beschwerden bis 10: unerträgliche Beschwerden) und positive Expertenmeinung

### 3. Vorbehandlung

- Alle Patienten sollten einen angemessenen Therapieversuch mit mindestens zwei NSAR durchlaufen haben
- Behandlung mit mindestens zwei NSAR über einen Zeitraum von insgesamt mindestens 4 Wochen bei der maximal empfohlenen oder verträglichen Dosis (außer bei Vorliegen einer Kontraindikation)
- Bei Patienten mit vorwiegend axialer Manifestation keine Vorbehandlung mit Basistherapeutika erforderlich

einer Sakroiliitis als Diagnosekriterium erforderlich (Tab. 1).

Im bildgebenden Arm wird zusätzlich zu einer Sakroiliitis – Nachweis als eine im MRT sichtbare Entzündung oder eindeutige strukturelle Läsionen im Röntgenbild – mindestens ein zusätzliches SpA-Zeichen gefordert. Im klinischen Arm werden zum HLA-B27-Nachweis insgesamt zwei oder mehr zusätzliche SpA-Zeichen, beispielsweise eine Enthesitis, eine Arthritis oder extraartikuläre Manifestationen wie eine anteriore Uveitis gefordert.

Mit der früheren Diagnose erwartet man sich auch besseres therapeutisches Ansprechen (Verbesserung des initialen BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index] 50 um  $\geq 50\%$  nach 12 Wochen), wie es beispielsweise für die Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren gezeigt wurde [1].

Für Patienten, die die ASAS-Klassifikationskriterien der axialen Spondyloarthritis erfüllen, erfolgte 2010 eine zweite Aktualisierung der Empfehlungen zur Anwendung von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (siehe Kasten) [3].

Diese Erweiterung erfolgte unter anderem auf der Basis der Daten der Phase-III-Studie ABILITY-1, in der als Bewertungskriterien erstmals die neuesten ASAS-Klassifikationskriterien eingesetzt wurden [4].

### Quelle

Prof. Dr. med. Joachim Sieper, Berlin, Prof. Dr. med. Martin Rudwaleit, Berlin, Prof. Dr. med. Jürgen Braun, Herne, Dr. med. Xenofon Baraliakos, Herne. Symposium „Mit Humira erfolgreich gegen axiale Spondylarthritis – Was gibt es Neues für Sie und Ihre Patienten“ mit anschließendem Meet-the-Expert, veranstaltet von Abbott GmbH

& Co. KG im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Bochum, 21. September 2012.

### Literatur

1. Rudwaleit M, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumor necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665–70.
2. Rudwaleit M, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
3. van der Heijde D, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905–8.

## Chronische starke Schmerzen

### Tapentadol: Dualer Wirkungsmechanismus gegen den Schmerz

Für Tapentadol, das erste Analgetikum, das Opioidanalgetikum und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer in einem Molekül ist, ergeben sich breite Einsatzmöglichkeiten. So zeigte eine aktuelle offene Studie, die im Rahmen eines Symposiums der Firma Grünenthal beim Deutschen Schmerzkongress 2012 vorgestellt wurde, eine signifikante Besserung bei Patienten mit rein nozizeptiven wie auch mit neuropathischen Rückenschmerzen.

In der Therapie von Patienten mit chronischen starken Schmerzen sollte immer auch die Schmerzform – nozizeptiver oder neuropathischer Schmerz – berücksichtigt werden. Beim Rückenschmerz, der etwa 30% der Fälle starker Dauerschmerzen ausmacht, kommen beide Formen sowie auch die kombinierte Form („mixed

4. Sieper J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2012 Jul 7. [Epub ahead of print].

Dr. Alexander Kretzschmar,  
München

### Kommentar

Die axiale Spondyloarthritis betrifft zu Beginn der Erkrankung vorwiegend junge Männer und Frauen und stellt eine wichtige Differentialdiagnose für den chronischen Rückenschmerz dar. Die neuen ASAS-Klassifikationskriterien erlauben nun, die Diagnose schon früh zu stellen, bevor bereits typische strukturelle Knochenveränderungen in der Röntgenuntersuchung aufgetreten sind. Bei einer Frühtherapie mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten wie nichtsteroidalen Antirheumatika oder dann in der nächsten Stufen mit TNF- $\alpha$ -Blockern ist insbesondere mit einer guten Ansprechrate zu rechnen. Insofern haben sich für diese Patientengruppe in den letzten Jahren die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten enorm geändert und verbessert.

Prof. Dr. Joachim Sieper,  
Berlin

beit mit der Industrie entwickelt und ermöglicht das Screening für das Vorliegen neuropathischer Schmerzen [5]. Der Fragebogen wird in ca. fünf Minuten vom Patienten ausgefüllt und beinhaltet Fragen zur Schmerzintensität, dem Schmerzmuster und der -qualität. Er wurde für die Diagnose und inzwischen auch für die Verwendung im Behandlungsverlauf validiert.

### Zwei Wirkungsmechanismen in einem

Sowohl auf nozizeptive oder gemischte Schmerzen als auch auf Schmerzen bei diabetischer Neuropathie wirkt das Analgetikum Tapentadol (Palexia® retard); dies haben Studien in den letzten Jahren gezeigt [1–3]. Tapentadol ist ein  $\mu$ -Opioidrezeptor(MOR)-Agonist und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Noradrenalin reuptake inhibitor, NRI) und begründet damit eine neue Klasse zentral wirksamer Analgetika (MOR-NRI).

Tapentadol ist seit August 2010 auf dem deutschen Markt verfügbar und ist indiziert für die Behandlung starker, chronischer Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können. Ein Vorteil von Tapentadol ist, dass es nur zu einem geringen Teil über das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber abgebaut wird, der hauptsächliche Abbau erfolgt über Glukuronidierung, sodass ein vergleichsweise geringes Potenzial für Medikamenteninteraktionen zu erwarten ist.

### Linderung nozizeptiver und neuropathischer Schmerzen

An einer kürzlich veröffentlichten offenen Phase-IIIb-Studie nahmen

175 Patienten mit starkem lumbalem Rückenschmerz teil, die entweder mit Klasse-II-Opioiden bislang unzureichend behandelt oder noch nicht suffizient behandelt worden waren. Einschlusskriterium war eine Schmerzintensität von fünf (vorbehandelt) bzw. sechs Punkten (unbehandelt) auf der numerischen Ratingskala NRS-3 (durchschnittliche Schmerzintensität an drei Tagen von 0=keine Schmerzen bis 10=stärkste vorstellbare Schmerzen). Die Studienteilnehmer wurden anhand des PainDETECT-Fragebogens in Patienten mit rein nozizeptivem (n=49) oder auch mit neuropathischem Schmerz (n=126) eingeteilt und getrennt ausgewertet. Die Patienten durften Klasse-I-Opioiden und/oder Nichtopioiden beibehalten, Klasse-II-Opioiden wurden nach dem Prinzip der Opioidrotation ausschleichend abgesetzt: Alle Patienten erhielten nun Tapentadol; die Anfangsdosis lag bei 50 mg 2-mal täglich, die Höchstdosis bei 250 mg 2-mal täglich. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Schmerzintensität bis Woche 6; diese war mit –2,4 bzw. –3,0 Punkten in beiden Patientengruppen signifikant (jeweils  $p < 0,0001$ ). Eine detaillierte Auswertung der neuropathischen Schmerzkomponenten zeigte eine deutliche Abnahme der entsprechenden Symptome – etwa brennender, prickelnder oder einschießender Schmerz – in der Subgruppe der Patienten mit eindeutiger Neuropathie (Besserung bis Woche 12:  $p < 0,0001$ ). Ähnliches galt für Patienten mit möglicher, aber nicht eindeutiger Neuropathiesymptomatik ( $p = 0,0006$ ) [4].

#### Es stand in der AMT

Tapentadol, eine innovative Therapieoption bei chronischen Schmerzen.  
Arzneimitteltherapie 2011;29:310–4.  
Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de)

#### Quelle

Prof. Dr. Ralf Baron, Kiel, Prof. Dr. Walter E. Haefeli, Heidelberg. Symposium „Tapentadol – Welchen Unterschied kann eine Substanz machen?“, veranstaltet von Gr ünenthal im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses 2012, Mannheim, 18. Oktober 2012.

#### Literatur

1. Schwartz S, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–62.
2. Afילו M, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489–505.
3. Buynak R, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1787–804.
4. Steigerwald I, Baron R, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:911–36.
5. Deutscher Forschungsbund Neuropathischer Schmerz. Pathophysiologie, Prävention und Therapie. <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/arzt/paindetect.html> (letzter Zugriff am 06.03.2013).

Simone Reisdorf,  
Erfurt

## — Bücherforum —

### Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie

Von Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Sabine Menzel und Peter Ruth. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2013. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Ca. 1 230 Seiten, 349 vierfarbige Abbildungen, 257 Tabellen, 1 417 Strukturformeln. Gebunden 74,90 Euro. Auch als E-Book erhältlich.

„Der Mutschler“, für Mediziner und Pharmakologen und vermutlich zahlreiche weitere Berufsgruppen der Inbegriff eines Lehrbuchs und Nachschlagewerks für Arzneimittelwirkungen. Generationen von Studenten und Absolventen hat „der Mutschler“ durch Studium und Berufsleben begleitet und hat vor allem eines, er hat nie enttäuscht. Sei es für die Vorlesungsbegleitung in der Pharmakologie, die Prüfungsvorbereitung oder

als Nachschlagewerk im Berufsleben; „der Mutschler“ ist nahezu immer das geeignetste Nachschlagewerk. Inhaltlich auf dem aktuellen Stand, wissenschaftlich auf Top-Niveau, didaktisch stark und das Wichtigste, er ist lesbar. Die klare Gliederung im allgemeinen Teil mit Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungen, Arzneimittelwechselwirkungen, Pharmakogenetik sowie Gen-, Antisense- und Stammzelltherapie, Chronopharma-

— Bücherforum —

kologie und Arzneimittelentwicklung und -prüfung, sowie die zahlreichen Unterkapitel erlauben es dem Leser sich im Buch zu orientieren und zurechtzufinden. Der spezielle Teil wird jeweils nach Indikationsgebieten gegliedert, die anatomischen, physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen erörtert und im Anschluss das Therapieziel vorgestellt und die entsprechenden Arzneimittel in Wirkungsweise, Wechselwirkungen und Dosierung beschrieben. In einem dritten Teil werden Vergiftungen inklusive allgemeinen und speziellen Behandlungsmaßnahmen berichtet. Auf insgesamt 1197 Seiten gelingt es den Autoren das zu erfüllen was der

Leser erwartet. Das Buch ist umfassend und kommt dennoch auf den Punkt. Die zahlreichen Tabellen und Schaubilder ergänzen den Text und ermöglichen ein Verständnis für Wirkstoffe, deren Unterschiede und damit deren unterschiedliche Wirksamkeit aufzubauen. Ausgesprochen hilfreich sind die zahlreichen in Farbe gehaltenen Schaubilder, die Wirkstoffe und Wirkungsweisen erklären und damit ist „der Mutschler“ auch in seiner 10. Auflage für jeden geeignet, der Arzneimittelwirkungen verstehen möchte. Die Autoren präsentieren ein Fachbuch, das sowohl als zielgerichtetes Nachschlagewerk als auch zur tiefgreifenden Lektüre geeignet ist und



aus meiner Sicht auf dem Gebiet der Arzneimittelwirkungen als Buch der ersten Wahl empfehlenswert ist.

Professor Dr. Martin Storr,  
München

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

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Tanja Saußeke 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 1061, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

### Anzeigen

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

### Mediaberatung: Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

### Abonnenten-Service

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

### Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (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.

### Hinweis

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



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

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Insulin degludec** (Tresiba, Novo Nordisk und in Kombination mit Insulin aspart als Ryzodeg) als Basal-Insulinanalogon (siehe Notizen Nr. 12/2012)
- **Pegloticase** (Krystexxa, Savient) zur Behandlung der schweren chronischen Gicht (siehe Notizen Nr. 12/2012)
- **Nalmefen** (Selincro, Lundbeck) zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit (siehe Notizen Nr. 1–2/2013)

**Zulassungsempfehlung für Dimethylfumarat** (Tecfidera, Biogen): Der Fumarsäureester soll bei erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose angewendet werden. Die oral verfügbare Therapie soll einen schützenden Effekt auf die Nervenzellen haben, vorwiegend durch die Aktivierung des Nrf2(Nuclear-factor-E2[erythroid-derived 2]-like 2)-Wegs. Die FDA hat Dimethylfumarat ebenfalls zugelassen (siehe Mitteilungen der FDA).  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Zulassungsempfehlung für humanes normales Immunglobulin** (HyQvia, Baxter): Das Immunglobulin-Präparat ist zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit verschiedenen primären Immundefizienz-Syndromen sowie bei Patienten mit Myelomen oder chronischer lymphatischer Leukämie und schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie vorgesehen.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Zulassungsempfehlung für Ponatinib** (Iclusig, Ariad): Der Proteinkinasehemmer soll bei chronisch-myeloischer Leukämie und Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie angewendet werden, wenn gegen Nilotinib oder Dasatinib Resistenzen vorliegen, diese Substanzen nicht vertragen werden oder wenn eine erneute Imatinib-Therapie nicht angezeigt ist. Außerdem ist Ponatinib bei T315I-Mutation wirksam und darf bei Patienten mit dieser Mutation angewendet werden.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Zulassungsempfehlung für Teriflunomid** (Aubagio, Sanofi Aventis): Das selektive Immunsuppressivum soll bei erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose angewendet werden. Es hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) in den Mitochondrien. Das CHMP weist darauf hin, dass es Teriflunomid nicht als neue Substanz betrachtet. Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, das als Arava für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Zulassungsempfehlung für Vierfachkombination bei HIV-Infektion** (Stribild, Gilead): Die fixe Kombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir disoproxil soll für die Behandlung von Erwachsenen mit HIV zugelassen werden, die therapieaktiv sind oder die mit einem HIV-1 infiziert sind, das keine derzeit bekannten Resistenzmutationen aufweist.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Eculizumab** (Soliris, Alexion): Künftig sollen auch Kinder mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und atypischem hämolytischem urämischem Syndrom mit dem monoklonalen Antikörper behandelt werden können; bislang war Eculizumab nur für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Rituximab** (Mabthera, Roche): Der CD20-Antikörper soll künftig in Kombination mit Glucocorticoiden für die Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener'schen Granulomatose) und der mikroskopischen Polyangiitis eingesetzt werden.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer): Das orale Antikoagulans soll künftig als 2,5-mg-Tablette in Kombination mit Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit akutem Koronarsyndrom und erhöhten kardialen Biomarkern angewendet werden.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

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

**EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)**

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

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

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

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

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

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

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

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Tenofovir** (Viread, Gilead): Das bereits bei HIV- und Hepatitis-B-Infektionen zugelassene Virustatikum soll künftig bei Nachweis von Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Viren indiziert sein.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Keine Zulassungsempfehlung für fixe Kombination Budesonid/Salmeterol** (Labazenit, Laboratoires SMB): Die Kapseln zur Pulverinhalation waren vorgesehen zur Asthmatherapie bei Erwachsenen. Die Ergebnisse einer Vergleichsstudie gegenüber Budesonid allein waren für das CHMP aber nicht überzeugend.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

**Keine Zulassungsempfehlung für Defibrotid** (Defitelio, Gentium): Das für die Behandlung der hepatischen venook-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

klusiven Erkrankung bei Blutstammzelltransplantation vorgesehene Arzneimittel erhielt keine positive Beurteilung, weil die vorgelegten Daten nicht belegen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

*Erneut keine Zulassungsempfehlung für **Mipomersen** (Kynamro, Genzyme):* Die Studienlage zu Mipomersen für die Behandlung von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie wurde erneut negativ bewertet; bereits im Dezember 2012 wurde keine Zulassungsempfehlung erteilt. In den USA wurde Mipomersen im Januar 2013 zugelassen (siehe Notizen Nr. 2/2013 und 4/2013).  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

*Rücknahme des Zulassungsantrags für **Iloperidon** (Fanaptum, Vanda Pharmaceuticals):* Der Hersteller hat den Zulassungsantrag für das atypische Antipsychotikum zur Anwendung bei Schizophrenie zurückgezogen, nachdem das CHMP bereits im Dezember 2012 ein negatives Votum aufgrund mangelnder Wirksamkeitsbelege erteilt hatte. Die von der Behörde geforderten Nachweise können nicht innerhalb der vorgegebenen Zeit nachgereicht werden, so der Hersteller.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

*Einschränkung der Anwendung für **Cilostazol** (Pletal, Ekistol, UCB Pharma/Otsuka Pharma):* Das für die Behandlung von Patienten mit Claudicatio intermittens zugelassene Arzneimittel soll nur noch bei Patienten eingesetzt werden, deren Symptome sich trotz Änderungen der Ernährung, vermehrter körperlicher Bewegung und Rauchstopp nicht gebessert haben. Nicht eingesetzt werden soll es bei Patienten mit schweren Tachyarrhythmien oder frischer instabiler Angina pectoris und anderen Koronarereignissen sowie bei Patienten, die zwei oder mehr blutverdünnende Medikamente wie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel einnehmen.  
Mitteilung der EMA vom 22.3.2013

*Überprüfung der Daten bei **GLP1-basierten Therapeutika** und **DPP-4-Hemmern** wegen potenziell erhöhtem Risiko der Entstehung einer Pankreatitis oder einer duktaalen Metaplasie:* Zu den betroffenen Antidiabetika gehören Exe-

natid (z. B. Byetta), Liraglutid (Victoza), Lixisenatid (Lyxumia), Sitagliptin (z. B. Januvia), Saxagliptin (z. B. Onglyza), Linagliptin (z. B. Trajenta) und Vildagliptin (z. B. Eucreas).  
Mitteilung der EMA vom 26.3.2013

## Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **Dimethylfumarat** (Tecfidera, Biogen):* Der Fumarsäureester wurde zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose bei erwachsenen Patienten zugelassen. Die EMA hat die Zulassung von Dimethylfumarat ebenfalls empfohlen (siehe Mitteilungen der EMA).  
Mitteilung der FDA vom 26.3.2013

*Zulassung für **Technetium-99m-(<sup>99m</sup>Tc)-Tilmanocept** (Lymphoseek, Navidea Biopharmaceuticals):* Das radioaktive Diagnostikum wurde zur Erkennung von Lymphknoten bei Patienten mit Mammakarzinom oder Melanom zugelassen, die sich einer Operation zur Entfernung Tumor-befallener Lymphknoten unterziehen.  
Mitteilung der FDA vom 13.3.2013

*Sicherheitshinweis zu **Azithromycin-haltigen Arzneimitteln** (z. B. Zithromax):* Die FDA informiert über eine potenzielle QTc-Zeit-Verlängerung bei Einnahme des Antibiotikums. Von einer Anwendung bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom, Elektrolytstörungen und klinisch relevanten Arrhythmien oder Herzinsuffizienz sowie gemeinsam mit anderen Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, wird abgeraten. In Deutschland wird in den Fachinformationen bereits auf diese Risiken hingewiesen.  
Mitteilung der FDA vom 12.3.2013

*Überprüfung der Daten zu **Inkretinmimetika**:* Die FDA prüft noch unpublizierte Daten zum erhöhten Risiko einer Pankreatitis oder präkanzeröser Veränderungen bei Typ-2-Diabetikern, die mit Inkretinmimetika behandelt werden. Betroffen sind: Exenatid (Byetta, Bydureon), Liraglutid (Victoza), Sitagliptin (z. B. Januvia), Saxagliptin (Onglyza, Kombiglyze XR), Alogliptin (z. B. Nesina) und Linagliptin.  
Mitteilung der FDA vom 14.3.2013

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

*Rote-Hand-Brief zu **Cidofovir** (Vistide, Gilead)* aufgrund von unlöslichen Partikeln im Konzentrat: In einer Charge von Vistide wurden Schwebstoffe beobachtet. Aufgrund der Art und Größe der unlöslichen Partikel wird der Schweregrad der potenziellen Gesundheitsgefährdung als schwerwiegend eingestuft. Vorbeugend wurde deshalb ein freiwilliger Rückruf der Charge B120 217D auf Großhändler- und Krankenhausapothekenebene eingeleitet. Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefektsyndrom (AIDS) ohne renale Dysfunktion zugelassen.  
AkdÄ Drug-Safety-Mail 12–2013 vom 27.2.2013

*Rote-Hand-Brief zu **Cinacalcet** (Mimpara, Amgen):* In einer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen trat bei einem Patienten, der Cinacalcet erhielt, eine schwere Hypokalzämie mit tödlichem Verlauf auf. Der Hersteller weist in einem Rote-Hand-Brief ausdrücklich darauf hin, dass Cinacalcet zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen ist. Patienten müssen sorgfältig hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie überwacht werden, da Cinacalcet die Serumcalciumspiegel senkt. Die FDA stoppte alle laufenden Studien bei Kindern, bis die Hintergründe des Todesfalls näher geklärt sind (siehe Notizen Nr. 4/2012).  
AkdÄ Drug-Safety-Mail 17–2013 vom 25.3.2013

*Rote-Hand-Briefe wegen Risiko eines Serotonin-Syndroms unter **Fentanyl** (Fentanyl-Janssen, Injektionslösung, und Durogesic SMAT, transdermales Pflaster) und gleichzeitiger Verabreichung serotonerg wirkender Arzneimittel:* Zu den serotonerg wirkenden Arzneimitteln gehören *selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sowie Arzneimittel, die den Metabolismus von Serotonin beeinflussen* einschließlich *Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer*. Wird ein Serotonin-Syndrom vermutet, sollte die Behandlung mit Fentanyl abgebrochen werden. Ein Serotonin-Syndrom ist potenziell lebensbedroh-

lich und kann Bewusstseinsveränderungen (Agitation, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, instabiler Bluthochdruck, Hyperthermie) sowie neuromuskuläre Veränderungen (z.B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Rigidität) und gastrointestinale Symptome umfassen. AkdÄ Drug-Safety-Mail 15–2013 vom 11.3.2013

*Rote-Hand-Brief* zu **Flupirtin** (z.B. Kataldolon) wegen potenzieller Leberschäden: Seit einer Bekanntgabe der AkdÄ im Jahr 2007 zu Spontanberichten über Leberschäden im Zusammenhang mit Flupirtin wurden weitere Verdachtsfälle gemeldet und publiziert, darunter auch schwere Verläufe mit Leberversagen und Notwendigkeit einer Transplantation oder mit Todesfolge. Daher weist die AkdÄ erneut darauf hin, dass Flupirtin-haltige Präparate nur in den zugelassenen Indikationen verordnet werden dürfen. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und/oder Alkoholabusus sollen Flupirtin nicht einnehmen. Während der Behandlung muss regelmäßig die Leberfunktion überwacht werden. Bei pathologischen Leberfunktionswerten oder klinischen Symptomen, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, ist die Behandlung zu beenden. Die gleichzeitige Gabe mit anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln sollte vermieden werden. Patienten müssen aufgeklärt werden, auf Symptome einer Leberschädigung zu achten, wie zum Beispiel Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Erschöpfung,

dunkler Urin, Gelbsucht oder Juckreiz. Wenn eines der genannten Symptome auftritt, sollten sie Flupirtin absetzen und unverzüglich ärztlichen Rat einholen.

Die EMA hat auf Antrag des BfArM ein Risikobewertungsverfahren eingeleitet.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 13–2013 vom 5.3.2013, Mitteilung des BfArM vom 15.3.2013

*Sicherheitshinweis* zu **intravenösen Immunglobulinen (IVIg)** wegen schwerer hämolytischer Reaktionen: Über hämolytische Reaktionen insbesondere bei neueren IVIG-Produkten wurde bereits im Jahr 2008 berichtet und erneut im Juni 2012 seitens des Paul-Ehrlich-Instituts. Die AkdÄ fasst die aktuellen Erkenntnisse zusammen und gibt Empfehlungen zu Vorsichtsmaßnahmen, siehe dazu [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/2013-16.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/2013-16.html).

AkdÄ Drug-Safety-Mail 16–2013 vom 21.3.2013

*Sicherheitshinweis* zu **Metformin** (z.B. Glucophage) wegen Zunahme von Spontanberichten zu Laktatazidosen: Die Verordnungen von Metformin nehmen kontinuierlich zu, ein besonders deutlicher Anstieg ist bei älteren Patienten festzustellen. Gleichzeitig beobachtet die AkdÄ eine Zunahme der Spontanberichte über Laktatazidosen im Zusammenhang mit Metformin, möglicherweise als Folge der breiteren Anwendung bei älteren Patienten, bei denen häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion besteht. Unter den Meldungen sind auch Fälle mit tödlichem

Ausgang. Eine Bewertung der Fallberichte legt nahe, dass sich vor allem bei älteren Patienten diese lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung entwickeln kann, wenn sich zum Beispiel infolge einer akuten Gastroenteritis die Nierenfunktion rasch verschlechtert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 14–2013 vom 8.3.2013

## Wichtige Mitteilungen des BfArM

*Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens* zu **Hydroxyethylstärke (HES)**: Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf Antrag des BfArM ein Risikobewertungsverfahren zur grundlegenden Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von HES-haltigen Infusionslösungen eingeleitet. Im Jahr 2012 wurden die Ergebnisse von zwei neuen großen klinischen Studien publiziert, in denen eine HES-Anwendung im Vergleich zur Anwendung kristalloider Infusionslösungen mit höheren Risiken verbunden war. Bis eine Entscheidung aus dem europäischen Bewertungsverfahren vorliegt, empfiehlt das BfArM, HES bei Patienten mit schwerer Sepsis nicht anzuwenden. Bei intensivmedizinischen Patienten sollten, kristalloide Lösungen gegenüber HES aus Gründen der Patientensicherheit bevorzugt angewendet werden, bis eine endgültige Evaluation aller vorliegenden Daten erfolgt ist.

Bettina Christine Martini,  
Legau

## Arzneimitteltherapie – Vorschau

Im nächsten Heft informieren wir Sie unter anderem über:

Betablocker bei stabiler koronarer Herzkrankheit

Psoriasis: Phosphodiesterase-4-Hemmer Apremilast in der klinischen Prüfung

Chronische Hepatitis C: rechtzeitig Dreifachtherapie beginnen

Duloxetin bei Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie