

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab

Therapie der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen



Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 als Analgetikum

Erhöhen Biologika das Risiko opportunistischer Infektionen?

Neuer Therapieansatz zur Cholesterolsenkung

Notizen

9

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 9
September 2014

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 225

Übersicht

Kerstin Hellwig, Robert Höpner und Ralf Gold, Bochum

Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab 227

Nadine Gilbert und Alfred Hager, München

Therapie der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen 234

Zertifizierte Fortbildung



245

Klinische Studie

Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 als Analgetikum 247

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 248

Atopische Dermatitis: Dupilumab bessert Symptomatik rasch und deutlich

Therapiehinweise 249

Diabetes mellitus: Pankreatitis-Risiko bei Inkretin-basierten Therapien evaluiert – Rheumatoide Arthritis: Erhöhen Biologika das Risiko opportunistischer Infektionen? – Kawasaki-Syndrom: Infliximab zur Intensivierung der Primärtherapie geeignet? – Akute myeloische Leukämie: Überlebensvorteil durch Gemtuzumab Ozogamicin?

Kongresse, Symposien, Konferenzen 253

Propranolol bei komplikationsträchtigen Hämangiomen: Einziges zugelassenes Arzneimittel gegen Gefäßmissbildungen bei Säuglingen – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Integrin- $\alpha_4\beta_7$ -Antagonist als erstes darmselektives Biologikum zugelassen – Plaque-Psoriasis: Anti-IL-17A-Antikörper in der Pipeline – Hypercholesterolämie: PCSK9-Inhibitoren: Neuer Therapieansatz zur Cholesterolsenkung – Diabetes mellitus Typ 1 und 2: Insulin glargin U300 in Phase-III-Studien erfolgreich – Fortgeschrittenes Melanom: PD1-Antikörper Pembrolizumab erzielt lang anhaltendes Ansprechen – Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Chemotherapie plus Bevacizumab oder Cetuximab: 29 Monate Überlebenszeit – Schubförmige multiple Sklerose: Therapie ist Marathon und Sprint zugleich – Multiple Sklerose: Einfluss von Cannabisextrakt auf Kognition und Fahrtüchtigkeit

Notizen 265

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 268

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Kontroversen sind der Vater des Fortschritts

Rund 350 000 Patienten leiden in Deutschland an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Eine kausale Therapie, die zur Heilung führt, existiert für diese Erkrankungen bisher nicht. Moderne immunsupprimierende Therapiestrategien, insbesondere Biologicals wie die Anti-TNF-(Tumornekrosefaktor-) Antikörper, haben die therapeutischen Möglichkeiten und somit die Chancen für eine länger anhaltende Remission deutlich verbessert. Doch im klinischen Alltag werden wir gerade bei diesen Krankheitsbildern immer wieder mit Situationen und Fragestellungen konfrontiert, die eine individuelle Entscheidung erfordern, welche nicht durch eine ausreichende Evidenz belegt und deshalb auch nicht in den Therapiealgorithmen abgebildet ist. Bei solchen Einzelfallentscheidungen müssen wir uns angesichts der fehlenden Studiendaten auf unsere Erfahrungen, vielleicht aber auch auf unser Bauchgefühl – sprich Intuition – verlassen. Eine kompetente Entscheidung setzt aber voraus, dass zunächst die verschiedenen Optionen gegeneinander abgewogen werden, wie dies im Rahmen des Symposiums „CED kontrovers“ (10.05.2014 in Hamburg) in Form von Pro- und Contra-Vorträgen pointiert dargeboten wurde.

Drei der Fragestellungen werden im Folgenden wiedergegeben und sollen *Kontroversen* auf dem Gebiet der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aufzeigen.

Fisteltherapie: konservativ vs. chirurgisch

20 bis 40% aller Patienten mit Morbus Crohn entwickeln Fisteln, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen können. Sie erfordern immer eine interdisziplinäre Betrachtung. Dabei stellt sich dann die Frage, ob eine konservative oder operative Therapie durchgeführt werden sollte.

Der Einsatz von Antibiotika im Rahmen der Primärtherapie ist zwar weit verbreitet, aber dafür gibt es nach Meinung von Professor Andreas Stallmach, Jena, kaum Evidenz. Es ist nicht bewiesen, dass eine solche Antibiotikagabe selbst bei unkomplizierten perirektalen Abszessen die Abheilungszeit verkürzt und die Rezidivrate verringert. Deshalb sollte auch im Hinblick auf die Entwicklung von Resistenzen eine antibiotische Therapie nur bei immunsuppressiver Therapie oder ausgeprägten systemischen Symptomen oder bei unzureichendem Ansprechen auf die chirurgische Behandlung erfolgen.

Bei komplexen Fisteln sollte nach Ausschluss eines Abszesses beziehungsweise einer Drainage die Indikation für eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin oder einem Anti-TNF-Antikörper überprüft werden. Mit diesen Substanzen kann eine Abheilung in 30 bis 36% der Fälle erreicht werden, wobei unter Azathioprin bei einem Drittel der Patienten die Abheilung erst nach drei Monaten eintritt. Unter einer Anti-TNF-Antikörper-Therapie entwickeln sich allerdings bei 15% der Patienten Abszesse.

Bei perianalen Fisteln ist man heute angesichts der gefürchteten Stuhlinkontinenz und wegen der Behandlungsergebnisse mit den Anti-TNF-Antikörpern mit der Operation sehr zurückhaltend. Doch bei Fisteln mit Kurzdarmsyndrom, bei enterovesikalen Fisteln, bei enterokutanen Fisteln mit hoher Fördermenge und bei blind im Peritoneum endenden Fisteln ist, so Professor Peter Kienle, Mannheim, die Operation unumgänglich.

Stenosierende Ileitis terminalis: Arzneimittel, Ballondilatation oder Operation?

Der isolierte Ileozökalbefall bei Morbus Crohn wird häufig erst dann diagnostiziert, wenn sich bereits eine symptomatische Stenose im terminalen Ileum entwickelt hat. Die Frage, ob man dann sofort operieren oder zunächst eine maxima-

le konservative Therapie einleiten sollte, muss individuell beantwortet werden. Erscheint die Stenose endoskopisch und/oder sonographisch und/oder im MRT vorrangig entzündlich bedingt, so ist ein medikamentöses Vorgehen durchaus sinnvoll und Erfolg versprechend. Im Falle einer kurzstreckigen narbigen Einengung, die sich medikamentös nicht mehr beeinflussen lässt, sollte, so Professor Britta Siegmund, Berlin, zunächst eine endoskopische Behandlung, nämlich eine Ballondilatation, versucht werden.

Doch die verzögerte Operation bei Patienten mit multiplen immunsupprimierenden Vorbehandlungen ist nach Meinung von Professor Jörg-Peter Ritz, Schwerin, mit einer Reihe von Problemen wie einem erhöhten Infektionsrisiko und Wundheilungsstörungen assoziiert, das heißt, die perioperative Morbidität ist deutlich erhöht. Vor der Gabe eines neuen Biologicals sollte deshalb eine interdisziplinäre Diskussion darüber geführt werden, welche Therapie für den Patienten die am besten geeignete ist.

Steuerung der Anti-TNF-Therapie: pro-reaktive oder reaktive Spiegelbestimmung?

Die Wirksamkeit von Anti-TNF-Antikörpern kann durch neutralisierende Antikörper beeinträchtigt, ja sogar aufgehoben werden. Es besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln und der Wirkung der Anti-TNF-Antikörper. Deshalb empfehlen sich Spiegelbestimmungen. Doch sollen diese routinemäßig, also pro-reaktiv, oder nur bei einem „loss of response“ bestimmt werden, wobei Letzteres unumstritten ist?

Gegen eine routinemäßige Bestimmung spricht nach Meinung von Professor Georg Rogler, Zürich, dass bisher nicht genau definiert ist, welche minimalen Wirkspiegel überhaupt erreicht werden sollten. Auch ist nicht gesichert, ob bei niedrigen Spiegeln die Dosierungsintervalle verkürzt und bei hohen Spiegeln verlängert werden können.

Anders ist die Situation bei Patienten mit einem akuten Schub, also bei einem Sekundärversagen. Finden sich dann hohe Spiegel von neutralisierenden Antikörpern bei niedrigen Serumspiegeln des Anti-TNF-Antikörpers, so ist der Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Antikörper sinnvoll. Ansonsten bedingt auch das mehrfach nachgewiesene Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern nicht immer einen Wirkverlust. Eine reaktive Spiegelbestimmung sollte auch bei Infusionsreaktionen oder bei paradoxen Inflammationen erfolgen.

Doch es gibt auch Argumente für die pro-reaktive, also routinemäßige Spiegelbestimmung, so Professor Tanja Kühbacher, Hamburg; denn so lassen sich Überdosierungen und eine wirkungslose Arzneimittelgabe verhindern. Weitere potenzielle Vorteile sind die Vermeidung von Kombinationstherapien, weniger paradoxe Inflammationen, weniger Antikörperbildung und insgesamt eine höhere Kosteneffizienz. Während in einer prospektiven Studie bei Kindern die pro-reaktive Vorgehensweise der reaktiven überlegen war, fand sich bei Erwachsenen im Vergleich zu einem klinisch relevanten Therapiemanagement kein Benefit.

Fazit: Während die reaktive Bestimmung der Anti-TNF-Antikörper-Spiegel und der neutralisierenden Antikörper für das Therapiemonitoring sehr nützlich ist, weil Entscheidungen über das Fortsetzen der Therapie schneller und kostensparender getroffen werden können, kann eine routinemäßige Spiegelbestimmung vor allem bei Erwachsenen nicht unbedingt empfohlen werden.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Quelle

Prof. Andreas Stallmach, Jena, Prof. Kienle, Mannheim, Prof. Eduard F. Stange, Stuttgart, Prof. Axel Dignass, Frankfurt, Prof. Britta Siegmund, Berlin, Prof. Jörg-Peter Ritz, Schwerin, Prof. Georg Rogler, Zürich, Prof. Tanja Kühbacher, Hamburg; Falk-Seminar „CED kontrovers“, Hamburg, 10. Mai 2014.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab

Prävention, Diagnose und Therapie

Kerstin Hellwig, Robert Höpner und Ralf Gold, Bochum

Natalizumab ist, als monoklonaler Antikörper gegen VLA 4, seit 2006 in der Behandlung der hochaktiven multiplen Sklerose in Deutschland zugelassen. Die Behandlung mit Natalizumab kann zu einer beeindruckenden Reduktion der Krankheitsaktivität führen. Natalizumab ist generell gut verträglich, durch die vierwöchigen intravenösen Applikationsintervalle ist die Adhärenz in der Regel ebenfalls sehr gut. Die schwerste unerwünschte Wirkung unter der Therapie ist das Auftreten einer seltenen opportunistischen Gehirninfection, der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML sind die Behandlung länger als zwei Jahre, immunsuppressive Vortherapien und der Nachweis eines positiven JC-Virus-Antikörperstatus.

Arzneimitteltherapie 2014;32:227-32.

An multipler Sklerose erkranken vornehmlich junge Erwachsene, in Deutschland gibt es mindestens 180 000 Menschen mit multipler Sklerose (MS). Der Verlauf beginnt meist schubförmig, geht aber bei einem Großteil der Patienten in einen sekundär chronisch progredienten Verlauf über. Primär chronisch progrediente Verläufe sind mit 10 % selten [7]. Ziel der generellen Behandlung der MS ist das Verhindern von Schüben und damit eine Reduktion der Akkumulation von bleibender Behinderung.

Natalizumab (Tysabri®) ist seit 2006 in der Behandlung der hochaktiven multiplen Sklerose in Deutschland zugelassen. „Hochaktiv“ ist definiert durch persistierende Krankheitsaktivität trotz einer Basistherapie (in der Regel mit Interferon beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid) oder bei therapienaiven Patienten, wenn mindestens zwei Schübe im Jahr vor Beginn der Therapie mit Natalizumab auftraten. Natalizumab weist einen schnellen Wirkungseintritt auf und ist in einer Dosierung von 300 mg alle vier Wochen zugelassen, mit welcher Plasmaspiegel von ungefähr 110 µg/ml (±52 µg/ml) erreicht werden [9]. Durch Austauschverfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption) kann Natalizumab nach fünf Zyklen effektiv ausgewaschen werden [20].

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Alpha₄-Integrine (VLA 4), die sich vornehmlich auf der Oberfläche von Lymphozyten befinden. Durch die Blockade dieser Adhäsionsmoleküle wird der Übertritt aktivierter Lymphozyten ins zentrale Nervensystem verhindert [35] (Abb. 1). Klinisch äußerte sich der Effekt in einer 95%igen Reduktion Gadolinium aufnehmender Läsionen, einer 68%igen Reduktion der Schubrate und 42%igen Reduktion von Behinderungsprogression in der zur Zulassung

führenden Studie. Frei von jeglicher Krankheitsaktivität waren 37 % der mit Natalizumab behandelten Patienten im Vergleich zu 9 % der Placebo-behandelten Patienten [26, 27]. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie stimmen mit weiteren Studien und zahlreichen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag nach der Zulassung überein [4, 24, 32]. Obwohl Natalizumab für die Behandlung von Kindern nicht offiziell zugelassen ist, gibt es mehrere Fallserien, die die Wirksamkeit auch bei Kindern bestätigen [13, 21].

Natalizumab ist insgesamt ein gut verträglicher Arzneistoff [4, 26, 27]. Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen besteht in leichten Infusionsreaktionen mit Abgeschlagenheit und Erschöpfung, die oft nur ein bis zwei Tage nach Infusion persistiert. Schwere Infusionsreaktionen, im Sinne schwerer, anaphylaktoider Reaktionen treten selten (ca. 1 %), und meist während der zweiten Infusion auf. Die Gefahr schwerer allergischer Infusionsreaktionen ist größer, wenn neutralisierende Antikörper vorliegen, die bei 9 bis 12 % transient und bei 6 % der Behandelten persistierend vorkommen [26]. In Deutschland können neutralisierende Antikörper zentral im Speziallabor der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals bestimmt werden. Neutralisierende Antikörper sollten bei allen mit Natalizumab behandelten Patienten bestimmt werden, da bei positivem Antikörperstatus die Gefahr allergischer Reaktionen und die eines Wirkverlusts groß sind. Natalizumab darf in diesem Fall nicht mehr gegeben werden.

Priv.-Doz. Dr. Kerstin Hellwig, Neurologische Klinik, Ruhruniversität, St.-Josef- und St. Elisabeth-Hospital gGmbH, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: k.hellwig@klinikum-bochum.de

Dr. med. Robert Höpner, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Neurologische Klinik, Ruhruniversität, St.-Josef- und St. Elisabeth-Hospital gGmbH, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum

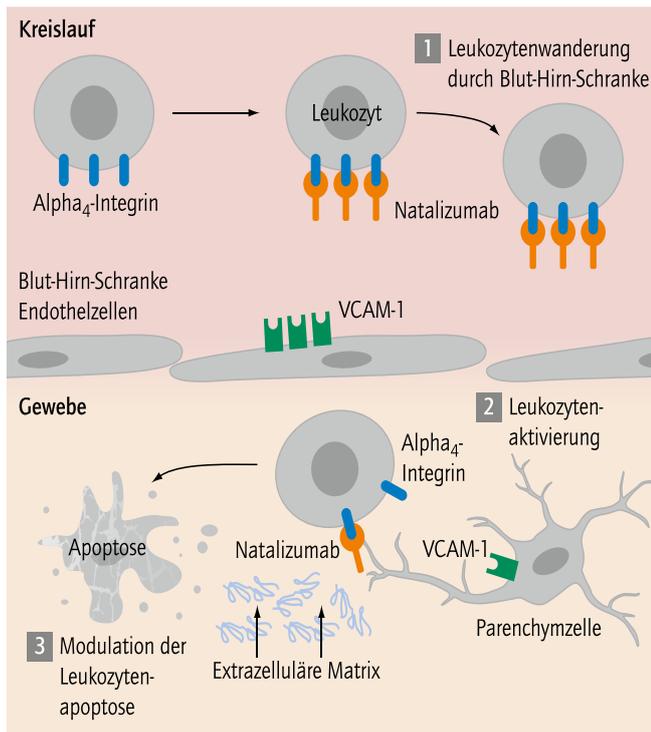


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Natalizumab;
Natalizumab blockiert die Bindung an die Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und verhindert somit den Übertritt von aktivierten Immunzellen über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem [mod. nach einer Vorlage von Biogen Idec]

Die ansonsten in der Fachinformation am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen sind Harnwegsinfekte, Pharyngitiden, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Gelenkschmerzen, Fieber und Muskelsteifheit [9]. Zur ausführlicheren Information sei auf die Webseite des Kompetenznetzes Multiple Sklerose und den aktuellen Therapieleitfaden zu Natalizumab verwiesen. Auf dieser Seite finden sich, neben vielen anderen nützlichen Informationen zur Therapie der MS, auch aktuelle Aufklärungsformulare für die Behandlung mit Natalizumab [siehe 31].

Die schwerste unerwünschte Wirkung, welche erst beobachtet wurde, nachdem die Zulassungsstudien schon abgeschlossen waren [22], ist das gehäufte Auftreten von Fällen mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie [5], die aufgrund der Schwere und Wichtigkeit im Folgenden ausführlicher besprochen werden soll.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Infektion der weißen Hirnsubstanz mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) [10]. Die Erkrankung wurde erstmals von Astrom und Kollegen im Jahre 1958 beschrieben. Sie berichteten über Patienten mit lymphatischer Leukämie sowie Morbus Hodgkin, die an dieser Infektion des zentralen Nervensystems erkrankten [1]. Erst später konnte beim Indexpatienten John Cunningham das Virus nachgewiesen werden. Das JCV ist ein doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Polyomaviren.

Inzidenz

Nach der typischerweise asymptomatischen Erstinfektion verbleibt das Virus in den Nieren sowie im Knochenmark und kann erst im Rahmen einer Immunsuppression reaktiviert werden [12]. Daher erkrankten bis zur Markteinführung von Natalizumab hauptsächlich Tumorpatienten sowie HIV-positive Menschen an einer PML [12].

Seit der Zulassung von Natalizumab sind bis Juni 2013 weltweit 452 PML-Erkrankungen während einer Natalizumab-Therapie von MS-Patienten aufgetreten. Dies entspricht einer Inzidenz von 3,64 pro 1000 Patienten (95%-Konfidenzintervall [KI] 3,32–3,99). Berücksichtigt man die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Inzidenzen, kann ein signifikanter Anstieg seit 2005 ausgemacht werden:

- 2005: 1 pro 1000 Patienten (95%-KI 0,2–2,8)
- 2012: 2,1 pro 1000 Patienten (95%-KI 1,6–2,78)
- Juni 2013: 3,13 pro 1000 Patienten (95%-KI 2,82–3,46)
- November 2013: 3,4 pro 1000 Patienten (95%-KI 3,08–3,74).

Symptomatik

Die Symptome einer PML können manchmal als MS-Symptome fehlinterpretiert werden [5]. Im Folgenden sollen anamnestische sowie körperliche Befunde, die entweder für eine PML oder für einen MS-Schub sprechen, ausführlich diskutiert werden.

Sehstörungen im Sinne kortikaler Ausfallsymptome mit nachweisbarer Quadranten-/Hemianopsie traten in der Fallserie von Clifford und Kollegen in 8 von 28 Natalizumab-PML-Patienten auf [5]. Patienten mit Optikusneuritis, typisch bei MS, weisen normalerweise eine Farbentsättigung, eine unspezifische Visusstörung sowie einen Augenbewegungsschmerz auf und kommen bei der PML nicht vor.

Im Gegensatz hierzu tritt eine plötzliche neuropsychologische Verschlechterung bereits früh im Erkrankungsverlauf der PML auf und betrifft initial mindestens ein Drittel der Erkrankten [13]. Hirnleistungsstörungen scheinen ein häufiges und frühes Symptom einer PML zu sein und sollten bei abrupstem Beginn den Verdacht auf diese lenken.

Epileptische Anfälle treten bei MS-Patienten mit einer Inzidenz von 3,2% auf. Sie sind jedoch deutlich häufiger unter einer PML. Clifford und Kollegen konnten Anfälle in 36% der von ihnen beschriebenen Natalizumab-PML-Patienten ausmachen [5]. Ebenso treten epileptische Anfälle bei Natalizumab-PML-Patienten häufiger als bei HIV-positiven PML-Patienten (ca. 18%) auf [23] und können besonders schwer verlaufen. So konnte unsere Arbeitsgruppe in einer monozentrischen Natalizumab-PML-Kohorte (n=15) epileptische Anfälle in 8 (53%) der 15 Patienten nachweisen [18]. In sieben dieser acht Patienten kam es zu Anfallsserien oder aber einem Status epilepticus mit konsekutiver Intensivpflichtigkeit. Auch die ansonsten eher seltene Epilepsia partialis continua kann regelhaft bei PML-Patienten beobachtet werden. Hierbei kommt es vor allem zu kontinuierlichen monomorphen motorischen Entäußerungen eines Körperteils. Gehäuft tritt sie im Bereich einer vorbestehenden Parese auf. Wir fanden eine zeitliche Assoziation zwischen den epileptischen Anfällen und dem Auftreten eines IRIS-Syndroms (IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome) [18]. Diese Assoziation kann den Unterschied

in der Anfallshäufigkeit zwischen Natalizumab-PML- und HIV-positiven PML-Patienten erklären, da Letztere wegen des massiv geschädigten Immunsystems seltener ein IRIS durchleben (Tab. 1).

Diagnosesicherung der PML

Tritt ein neues atypisches Schubsymptom bei einem mit Natalizumab behandelten MS-Patienten auf, sollte umgehend eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Neben der klinischen Präsentation wird die Kernspintomographie bei der Diagnosesicherung einer PML weiterhelfen. PML-Läsionen sind hyperintens in der T2- oder Diffusions- und hypointens in der T1-Wichtung. Sie liegen subkortikal vor allem in den U-Fasern, lassen sich scharf vom Kortexband abgrenzen und weisen keinen verdrängenden Masseneffekt auf [36] (Abb. 2).

Sofern sich der PML-Verdacht stellt, sollte eine diagnostische Lumbalpunktion folgen. Hierbei weist die Polymerasekettenreaktion (PCR) für JCV-DNA im Liquor eine Sensitivität von 74 bis 92% und Spezifität von 92 bis 100% auf [28]. Es sollte bei dringendem klinischem Verdacht gegebenenfalls eine Repunktion erfolgen. Ein Referenzlabor (z.B. Virologie der Universitätsklinik Düsseldorf) sollte gewählt und gegebenenfalls bei wiederholt negativen Ergebnissen eine Hirnbiopsie eingeleitet werden. Bereits bei klinischem PML-Verdacht muss die Natalizumab-Therapie pausiert werden und erst nach sicherem PML-Ausschluss kann sie wieder begonnen werden.

Tab. 1. Übersicht über häufige PML Symptome in Abgrenzung zu Schüben

Symptom	Spricht für PML		Spricht für MS-Schub	
	PML	Anmerkung	MS-Schub	Anmerkung
Kortikale Sehstörungen	X	Clifford et al. 8 von 28 PML-Patienten [5]		
Neuritis N. optici			X	Typische Klinik: Farbensättigung, Augenbewegungsschmerz, monokuläre Visusminderung
Myelitisches Syndrom			X	Sensibler/motorischer Querschnitt, Blasen-/Darmentleerungsstörung
Neuropsychologische Veränderung	X	Häufiges Frühsymptom [27]		
Epileptische Anfälle	X	36–53% [61, 65] mit häufigen Status epileptici [18]		
Zentrale Parese	X		X	

Sollte eine PML diagnostisch gesichert sein, führen wir in Bochum eine weiterführende standardisierte Therapie, die im Folgenden weiter erläutert wird, durch.

Therapie der Natalizumab-assoziierten PML im St-Josef- und St. Elisabeth-Hospital in Bochum

Eine spezifische virostatische PML-Therapie existiert nicht. Hauptziel ist das Erreichen von Immunkompetenz. Nach Absetzen des Natalizumab erfolgen fünf Blutwäschebehandlungen (Immunadsorption und Plasmapherese im Wechsel). Hierdurch wird die Natalizumab-Clearance erhöht und es kommt schneller zu einem klinischen Wirkungsverlust der VLA4-Blockade [20]. Weiterführend leiten wir eine Therapie mit Mefloquin (250 mg/Woche) und Mirtazapin (30–60 mg/Woche) ein. Beide Arzneistoffe konnten im Labor eine gewisse Effektivität gegen den JCV nachweisen. Eine klinische Bestätigung der Ergebnisse gelang bislang, eventuell wegen der zugrunde liegenden inhomogenen Studienpopulation, nicht [6]. Wegen der bereits oben angeführten Häufung epileptischer Anfälle vor allem während der IRIS-Phase erfolgt in unserem Hause eine präventive Therapie der PML-Patienten mit einem Antiepileptikum (z.B. Levetiracetam in einer Dosierung von 1000 bis 1500 mg pro Tag). Hierdurch konnte die Häufigkeit epileptischer Anfälle während der Akutphase signifikant gesenkt werden [18]. Die medikamentöse Therapie (Mirtazapin, Mefloquin, präventive antiepileptische Medikation)

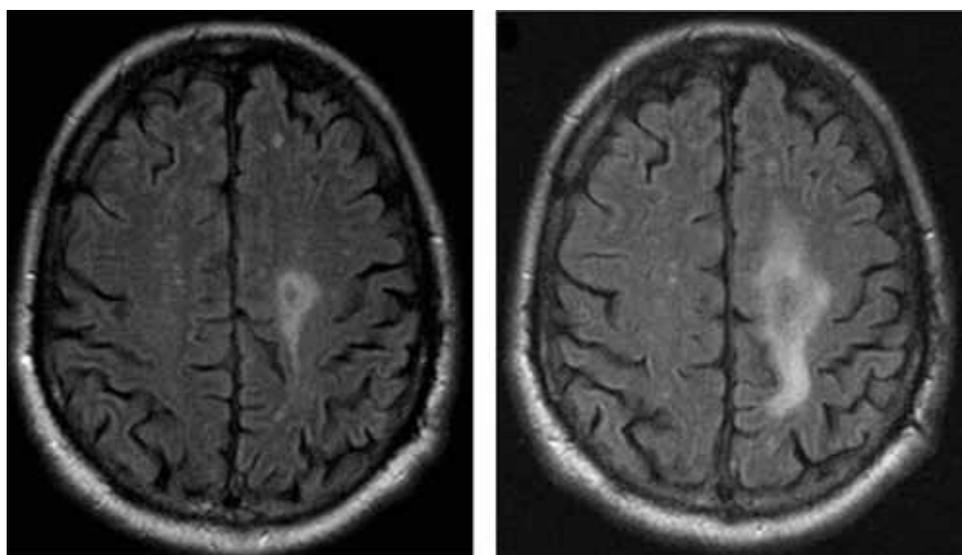


Abb. 2. MRT-Aufnahmen von PML-Läsionen (FLAIR [Fluid attenuated inversion recovery] transversal)

sollte bis zum Nachweis der Viruselimination (negative PCR im Liquor) und klinischer Stabilität im Erkrankungsverlauf fortgeführt werden. Neben dieser Basistherapie erfolgt eine Therapie der IRIS nach klinischem Bedarf. Wir führen daher regelmäßige MRT-Kontrollen durch und leiten einen Cortison-Puls in Abhängigkeit von einer nachgewiesenen Kontrastmittelaufnahme im MRT mit zusätzlich vorliegender klinischer Verschlechterung in einer Dosierung zwischen 500 bis 1000 mg Methylprednisolon pro Tag über drei bis maximal fünf Tage ein. Bis heute haben wir mit diesem Regime in unserer Klinik 26 PML-Patienten behandelt, von denen nur einer an einer massiven infratentoriellen PML-Läsion verstorben ist. Im Vergleich mit der weltweiten PML-Mortalität von etwa 20%, erscheint das von uns favorisierte Therapieregime bezüglich Überleben deutlich bessere Ergebnisse zu haben.

Prävention der PML

Neben der Notwendigkeit der klinischen Vigilanz zur Früherkennung einer PML stellt die PML-Prävention eine weitere zentrale Säule der Natalizumab-PML-Therapie dar. Hierfür wurden bereits Risikostratifizierungen publiziert und weitere Risikomarker sind in Entwicklung, sodass mit einer Verbesserung der Risikostratifizierung zukünftig gerechnet werden kann. Das jeweils aktuelle Risikoprofil ist über die Internetseite des Herstellers [siehe 2] zu beziehen. Im Folgenden sollen zuerst die etablierten Risikofaktoren für eine PML unter Natalizumab-Therapie und anschließend die in Etablierung befindlichen Risikofaktoren diskutiert werden. Der wichtigste Risikoparameter für eine PML ist der JCV-Antikörperstatus. Das PML-Risiko in JCV-Antikörper-negativen Patienten bleibt über die Jahre unabhängig von der Konstellation der beiden anderen etablierten Risikofaktoren niedrig (0,1 pro 1000 Patienten, 95%-KI 0,01–0,35; Vortherapie mit einem Immunsuppressivum und Expositionsdauer mit Natalizumab) (Abb. 3). 57,6% der MS-Patienten und auch der Normalbevölkerung sind im Mittel JCV-Antikörper-positiv [25]. Die JCV-Prävalenz ist signifikant höher bei Männern, steigt mit dem Alter an und ist unabhängig von einer immunsuppressiven Vortherapie (Serokonversionsrate pro Jahr 1 bis 2%) [14]. Daher sollte der Antikörperstatus bei JCV-negativen Patienten unter Natalizumab-Therapie regelmäßig kontrolliert werden, um eine Serokonversion zu erkennen. Möglicherweise hängt die Höhe des JCV-Antikörpertiters mit dem PML-Risiko positiv zusammen [34]. Ein Grund hierfür könnte sein, dass der Antikörpertiter im Serum kurz vor dem klinischen Beginn der PML steigt und somit als Ausdruck der JCV-Reaktivierung gewertet werden kann.

Die Vorbehandlung mit einem Immunsuppressivum ist ebenfalls ein allgemein anerkannter Risikofaktor [3]. Es konnte gezeigt werden, dass in Patienten mit einer immunsuppressiven Vortherapie das PML-Risiko drei- bis vierfach erhöht ist. Ebenso erscheint dieser Risikofaktor unabhängig von der Art des Immunsuppressivums und der Dauer der Vortherapie zu sein. Die Natalizumab-Therapiedauer konnte als relevanter Einflussfaktor ausgemacht werden. Das PML-Risiko ist im ersten Jahr am niedrigsten (0,06; 95%-KI 0,02–0,12) und steigt in den ersten 24 Monaten langsam

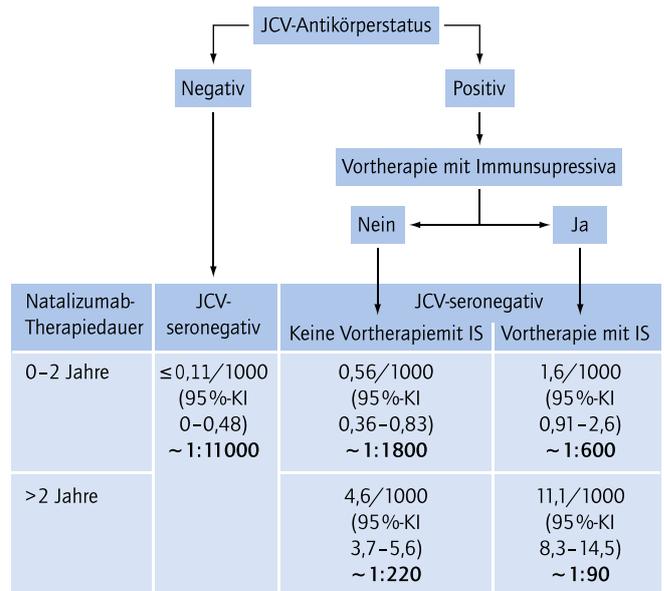


Abb. 3. Dreistufiger Algorithmus zur statistischen PML-Risikoeinschätzung. PML-Inzidenz in Fällen pro 1000 Natalizumab-exponierte Patienten [mod. nach 3].

Bislang identifizierte Risikofaktoren sind immunsuppressive Vorbehandlung, Dauer der Therapie mit Natalizumab (> 2 Jahre) und der Nachweis von Antikörpern gegen das JC-Virus. Bei gleichzeitigem Vorliegen aller drei Risikofaktoren, kann sich das Risiko auf bis zu 1 : 90 erhöhen.

IS: Immunsuppressivum; KI: Konfidenzintervall

an. Ab dem dritten Therapiejahr kommt es zu einem Inzidenzsprung auf 1,84 pro 1000 Patienten (95%-KI 1,53–2,21) mit abermaligem leichtgradigem Anstieg bis zum 5. Therapiejahr (2,33; 95%-KI 1,82–2,92).

Andere Risikofaktoren, die zukünftig an Bedeutung gewinnen könnten, wie niedriges Körpergewicht sowie die L-Selectin-Expression, werden noch nicht in breitem Ausmaß zur Risikostratifizierung eingesetzt, da große Validierungsstudien fehlen [29]. Foley und Kollegen konnten herausarbeiten, dass ein niedrigeres Körpergewicht mit einem höheren PML-Risiko assoziiert ist. Dies kann sicherlich in Teilen über die Serumkonzentration des Natalizumab erklärt werden, welche bei Infusion der gleichen Dosierung (300 mg pro vier Wochen) und zugleich unterschiedlichem Verteilungsvolumen beziehungsweise Körpergewicht verschieden ausfallen dürfte. Ein weiterer Risikoparameter, der zuletzt mehr Beachtung gefunden hat, ist die L-Selectin-Expression auf Lymphozyten [29]. Schwab und Kollegen aus der Universitätsklinik in Münster konnten in PML-Patienten vor Erkrankungsbeginn eine neunfach erniedrigte L-Selectin-Expression im Vergleich zu Nicht-PML-Patienten nachweisen [29]. Eine Reevaluation dieser Ergebnisse an größeren Kollektiven sollte noch erfolgen, um den Stellenwert besser abschätzen zu können.

Prognose der PML

Weltweit versterben 20 bis 30% der an einer Natalizumab-assoziierten PML erkrankten Patienten [33]. Von den Patienten, die nicht versterben, weisen ein Drittel der Patienten leichte Defizite, ein Drittel moderate und ein weiteres Drittel schwere Defizite auf. Wir fanden bei 15 unserer PML-Fälle einen mittleren Anstieg um 3 EDSS-Punkte (EDSS:

Expanded disability status scale, 0–10) nach 21,5 Monaten Nachbeobachtungszeit bei niedriger Mortalität (0/15) [8]. Bis heute haben wir 26 Natalizumab-PML-Patienten behandelt, von denen einer an einer zentralen Atemlähmung bei massiver Beteiligung des Hirnstamms verstorben ist.

Der bislang einzige identifizierte und modellierbare Risikofaktor für einen ungünstigen Erkrankungsverlauf ist die Zeit zwischen Symptombeginn und korrekter Diagnosestellung. Vermersch und Kollegen konnten einen Unterschied von 18,6 Tagen zwischen den fatalen und nichtfatalen Natalizumab-PML-Erkrankungen feststellen [33]. Dies konnte in unserer Kohorte eventuell aufgrund der geringeren Fallzahl jedoch nicht bestätigt werden (mittlere Dauer bis zur Diagnosestellung: 30 Tage, Minimum: ein Tag, Maximum: 112 Tage). Unter Berücksichtigung dieses modulierbaren prognoserelevanten Einflussfaktors erscheint die Bedeutung der klinischen Vigilanz und der PML-Risikostratifizierung immens.

Zwischenfazit

Zusammenfassend ist die PML eine schwerwiegende Nebenwirkung der Natalizumab-Therapie. Die Prävention mittels Risikostratifizierung zusammen mit der klinischen Vigilanz zur Früherkennung repräsentieren heute die wichtigsten Faktoren zur Modulation des Erkrankungsverlaufs einer PML. Weiterführend ist es wünschenswert, dass PML-Patienten in erfahrenen Zentren standardisiert betreut werden. Nur hierdurch kann sich zukünftig das Wissen über diese seltene Erkrankung mit positiven Auswirkungen auf ihre Therapie und Verlauf vermehren.

Absetzen von Natalizumab

Nach Absetzen von Natalizumab kommt es, meist nach vier bis sechs Monaten zu einer Wiederkehr der Krankheitsaktivität, in der Regel wird das Krankheitsniveau von vor der Behandlung erreicht [11]. Es sind aber auch einige (schwere) Reboundverläufe beschrieben [15, 30].

Eine besondere Lebenssituation, in der Arzneimitteltherapien abgesetzt werden, ist die Schwangerschaft. Obwohl die Schwangerschaft meist zu einer signifikanten Schubreduktion bei Frauen mit MS führt [17], können nach Absetzen von Natalizumab auch in der Schwangerschaft schwere Schübe auftreten. Eine Behandlung mit Natalizumab in der Schwangerschaft ist dennoch möglich, sollte aber Einzelfäl-

len vorbehalten sein, da bei einem Teil der Neugeborenen hämatologische Auffälligkeiten im Sinne einer Anämie und Thrombozytopenie auftreten können [16]. Leider sind Prädiktoren für schwere Reboundverläufe bislang nicht identifiziert. Ebenso ist die beste therapeutische Strategie nach Beendigung der Natalizumab-Therapie zur Krankheitsaktivitätskontrolle noch unklar; Steroide und Basistherapeutika beeinflussen die Krankheitsaktivität nicht [11], während Fingolimod – zumindest bei einem Teil der Patienten – die Wiederkehr der Krankheitsaktivität verhindern kann [19].

Fazit

Zusammenfassend ist Natalizumab ein potenter Arzneistoff in der Behandlung der multiplen Sklerose. Die gute generelle Verträglichkeit und einmalige Gabe im Monat fördern die Adhärenz der Patienten. Leider liegt im Auftreten der PML eine ernst zu nehmende und schwerwiegende Komplikation, für die bessere Tests zur Risikoselektion dringend benötigt werden.

Interessenkonflikterklärung

KH hat Forschungsunterstützung und Vortragshonorare von Bayer, Biogen, Teva, Merck, Novartis und Genzyme erhalten.

RH hat Forschungs- und Reiseunterstützung von Biogen Idec und Novartis erhalten.

RG hat Redner- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung von Bayer, Biogen Idec, Genzyme, MerckSerono, Novartis, Sanofi-Aventis und TEVA erhalten.

Progressive multifocal leukoencephalopathy during therapy with natalizumab: prevention, diagnosis, treatment

Natalizumab is a monoclonal antibody against VLA4, which is authorized in Germany for the treatment of multiple sclerosis since 2006. Treatment with Natalizumab may lead to an impressive reduction of disease activity, natalizumab is overall well tolerated. Due to the 4-weekly application intervals adherence is also very good. The most severe adverse effect during therapy is the incidence of a rare opportunistic brain infection: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Risk factors for the development of a PML are treatment longer than two years, immunosuppressive previous treatments and antibodies against the JC virus.

Key words: Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, JC virus, prevention, diagnosis, treatment, natalizumab

Literatur

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93–111.
2. Biogen Idec. www.biogenidec-international.com (Zugriff am 08.08.2014).
3. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
4. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 published online February 14; doi:10.1136/jnnp-2013-306936.
5. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438–46.
6. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013;19:351–8.
7. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:343–69.
8. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1068–74.
9. Fachinformation Tysabri (Stand Oktober 2013). Biogen Idec.

Links zum Thema

www.biogenidec-international.com

Informationen des Herstellers zum Risikoprofil für PML unter Natalizumab

www.kompetenznetze-medizin.de/Netzwerke/NeurologischeErkrankungen/MultipleSklerose.aspx

Informationen zur unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Natalizumab

10. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:471–506.
11. Fox RJ, Cree BA, De Seze J, Gold R, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014;82:1491–8.
12. Gagne F, Bouchard JP, Bernier JP. [Progressive multifocal leukoencephalopathy. Observation with predominant pontocerebellar lesions and association with congenital immune deficiency]. *Acta Neuropathol* 1977;38:167–9.
13. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Moiola L, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler* 2013;19:1106–12.
14. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295–303.
15. Gueguen A, Roux P, Deschamps R, Moulignier A, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 published online May 29; doi:10.1136/jnnp-2014-307591.
16. Haghikia A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014;71:891–5.
17. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:247–53.
18. Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, Zurawski B, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:3–6.
19. Hoepner R, Havla J, Eienbroker C, Tackenberg B, et al. Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler* 2014 published online May 19; pii:1352458514533398.
20. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402–9.
21. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, I. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013;70:469–75.
22. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375–81.
23. Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2006;66:262–4.
24. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83:78–86.
25. Olsson T, Achiron A, Alfredsson L, Berger T, et al. Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2013;19:1533–8.
26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
27. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–23.
28. Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol* 2012;19:1060–9.
29. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, Breuer J, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013;81:865–71.
30. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014;261:1170–7.
31. Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (e.V.). www.kompetenznetze-medizin.de/Netzwerke/NeurologischeErkrankungen/MultipleSklerose.aspx (Zugriff am 08.08.2014).
32. van Pesch V, Bartholome E, Bissay V, Bouquiaux O, et al. Safety and efficacy of natalizumab in Belgian multiple sclerosis patients: subgroup analysis of the natalizumab observational program. *Acta Neurol Belg* 2014 published online June 11.
33. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011;76:1697–704.
34. Warnke C, Ramanujam R, Plavina T, Bergstrom T, et al. Changes to anti-JCV antibody levels in a Swedish national MS cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1199–205.
35. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63–6.
36. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779–87.

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom –
Ein aktueller Über- und Ausblick

Nintedanib bei Lungenkrebs –
Ein genauer Blick auf die Zweitlinientherapie

Metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas –
Modifiziertes Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin verlängert Überleben

Früher Hormonrezeptor-negativer Brustkrebs –
Goserelin hilft Fruchtbarkeit zu erhalten

— Bücherforum —

Psychische und psychosomatische Gesundheit in der Arbeit

Wissenschaft, Erfahrungen und Lösungen aus Arbeitsmedizin, Arbeitspsychologie und Psychosomatischer Medizin

Herausgegeben von Peter Angerer, Jürgen Glaser, Harald Gündel, Peter Henningsen, Claas Lahmann, Stephan Letzel und Dennis Nowak. Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg, 2014. 600 Seiten. Kartoniert 59,99 Euro.

Im von Angerer und Kollegen herausgegebenem Sammelband „Psychische und psychosomatische Gesundheit in der Arbeit“ werden eine Reihe von Beiträgen, deren Ursprung in Kongressbeiträgen der Jahrestagung 2013 der DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin) liegen, zusammengefasst.

Das recht umfangreiche Buch (600 Seiten) ist inhaltlich in drei Teile gegliedert:

- Teil 1: Der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand (Epidemiologie, Arbeitsstressmodelle, Entstehungsmechanismen arbeitsplatzassoziierter Erkrankungen) wird dargelegt.
- Teil 2: In erster Linie werden Präventionsmodelle erörtert.
- Teil 3: Hauptsächlich werden die Inhalte des Weiterbildungscurriculums

„Psychosomatische Grundversorgung“ dargestellt.

Insgesamt sind die mehr als 60 Beiträge auf hohem fachlichem Niveau, wenngleich es angesichts der zahlreichen Autoren auch Schwankungen gibt. Im Vorwort wird von einer „kondensierten Darstellung“ gesprochen, was angesichts der zahlreichen Beiträge und der doch stattlichen Seitenzahl etwas verwundert. Besonders der Teil 3 erscheint in diesem Zusammenhang nicht unbedingt für die Darstellung der Thematik notwendig, bezieht er sich doch auf die psychosomatische Grundversorgung eher in übergreifender und allgemeiner Hinsicht; der konsistente Bezug zu arbeitsplatzassoziierten Störungen wird nicht immer erkennbar. Allerdings gibt es auch in Teil 3 Ausnahmen, wie das Kapitel 3–6 „Arbeitsplatzbezogene Problematiken“, hier beispielsweise „Burnout“ und der besonders lesenswerte Beitrag „Arbeitsplatzängste und Arbeitsplatzphobie und ihre Auswirkungen auf die berufliche Partizipation“ von Linden und Muschalla. Andere Beiträge (z. B. „Traumafolgestörungen“) wirken nicht passend platziert. Überhaupt sind die Teile 1 und 2 die Kernbereiche, hier besonders die zweite Hälfte des Teils 1 und der ge-



samte Teil 2. Einige Beiträge im Teil 3 (z. B. Linden und Muschalla) hätten im Teil 2 Berücksichtigung finden können, ein Teil 3 wäre dann nicht mehr unbedingt notwendig gewesen. Diese Kernbereiche sind allerdings sehr lesenswert, und zwar sowohl für den Experten wie auch für Kollegen, die sich über die Materie informieren wollen. Der integrative Ansatz, der Arbeitsmedizin, Psychologie und psychosomatische Medizin verbindet, macht den besonderen Reiz dieser Zusammenstellung aus.

Prof. Dr. Hans-Peter Volz,
Werneck

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Therapie der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Aktualisierte Therapieempfehlungen



Nadine Gilbert und Alfred Hager, München

Geänderte Lebensbedingungen, die zunehmend zu körperlicher Inaktivität und Übergewicht führen, sind vermutlich die Hauptursache für die Etablierung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, die bis vor einiger Zeit hauptsächlich bei älteren Menschen anzutreffen waren. Ein erhöhter Body-Mass-Index ist längerfristig ein wesentlicher Risikofaktor für eine primäre arterielle Hypertension im Kindes- und Jugendalter, denn er ist zugleich verantwortlich für strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems. Ein grobes Screening auf Endorganschäden ist notwendig. Es stehen aber zunehmend neue Methoden zur Verfügung, deren Stellenwert noch Inhalt der aktuellen Forschung ist. Therapeutische Optionen sind Allgemeinmaßnahmen wie Gewichtsreduktion und regelmäßige körperliche Aktivität. Darüber hinaus sollte auch bei Kindern und Jugendlichen frühzeitig mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden, um den Zeitpunkt der Reversibilität von Endorganschäden nicht zu verpassen. Zu Beginn der Therapie ist je nach Patientenprofil eine Monotherapie mit einem Arzneimittel aus der Gruppe der ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Antagonisten, Calciumkanalblocker oder Betablocker auszuwählen. Häufig kann allerdings der Blutdruck mit einer Monotherapie nicht in den Zielbereich eingestellt werden, sodass auf eine Kombinationstherapie übergegangen werden muss. Formen der sekundären arteriellen Hypertension mit endokrinologischer oder nephrologischer Ursache müssen ursachenspezifisch behandelt werden.

Arzneimitteltherapie 2014;32:234-44.

Bluthochdruck ist ein globales Problem, das gleichermaßen die entwickelten und die sich entwickelnden Länder dieser Erde betrifft. Obwohl sich die Erkenntnis, dass Bluthochdruck auch bei Kindern und Jugendlichen auf stetigem Vormarsch ist, in den letzten Jahren zunehmend erhärtet, sind die medizinischen Konsequenzen aus dieser Erkenntnis leider noch nicht flächendeckend etabliert und oft mangelhaft. Bluthochdruck ist im Kindes- und Jugendalter sehr häufig asymptomatisch und leicht übersehbar, wenn in Vorsorgeuntersuchungen keine regelmäßigen Blutdruckmessungen vorgenommen werden. Umso erschreckender ist die Tatsache, dass schon bei vielen Kindern mit Bluthochdruck Endorganschäden, wie eine *gesteigerte Intima-Media-Dicke* der A. carotis communis, eine *Mikroalbuminurie*, eine *linksventrikuläre Hypertrophie* des Herzens oder ein *Fundus hypertonicus* nachweisbar sind und Bluthochdruck, der im Kindes- und Jugendalter nicht therapiert wird, bis in das Erwachsenenalter persistiert.

Der Schwerpunkt der aktuellen Forschung sollte dementsprechend nicht nur auf der Umsetzung eines gesunden Lebensstils in der Schule und zu Hause und verbesserten Diagnosetools und -raten liegen, sondern auch auf der Optimierung der medikamentösen Therapie [16]. Bis vor

einigen Jahren war man der Annahme, dass es im Kindesalter fast ausschließlich sekundäre Hypertonieformen gibt. Heute weiß man, dass es sich bei Kindern und Jugendlichen zunehmend und inzwischen sogar häufiger um eine *primäre arterielle Hypertension* handelt.

In diesem Zusammenhang ist es sehr erfreulich, dass in den letzten zehn Jahren vermehrt Studien zur Pharmakotherapie der arteriellen Hypertonie bei Kindern- und Jugendlichen initiiert wurden und gezeigt haben, dass eine *antihypertensive medikamentöse Therapie* den Blutdruck effektiv senkt und die ausgewählten Substanzen überwiegend gut vertragen wurden. Eine Aufgabe der nächsten Jahre bleibt allerdings der Vergleich der Wirksamkeit verschiedener antihypertensiver Substanzen sowie Studien zum Erfolg am Endorgan der behandelten Patienten [6].

Dr. Nadine Gilbert, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstraße 36, 80636 München und Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie, Technische Universität München, Uptown München-Campus D, Georg-Brauchle-Ring 60/62, 80992 München, E-Mail: nadine.gilbert@outlook.de
Priv.-Doz. Dr. Alfred Hager, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Lazarettstraße 36, 80636 München, E-Mail: Hager@dhm.mhn.de

Zwischenfazit

Bei vielen Kindern mit Bluthochdruck sind bereits Endorganschäden, wie eine gesteigerte Intima-Media-Dicke der A. carotis communis, eine Mikroalbuminurie, eine linksventrikuläre Hypertrophie des Herzens oder ein Fundus hypertonicus nachweisbar.

Im Gegensatz zu früheren Annahmen handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen zunehmend und inzwischen sogar häufiger um eine primäre arterielle Hypertension.

Eine antihypertensive medikamentöse Therapie kann bei Kindern und Jugendlichen den Blutdruck effektiv senken und die ausgewählten Substanzen werden überwiegend gut vertragen.

Definition und Klassifikation

Die arterielle Hypertonie ist definiert als dauerhafte Erhöhung des Blutdrucks über einen bestimmten Schwellenwert. Sie tritt sekundär bei verschiedenen Erkrankungen, aber auch primär in Form der essentiellen arteriellen Hypertonie auf.

Bei Erwachsenen wurden die Schwellenwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck anhand des kardiovaskulären Risikoprofils festgelegt [48]. Im Kindes- und Jugendalter fehlen diese Daten und man muss auf *alters- und größenabhängige Referenzwerte* zurückgreifen.

Zu empfehlen sind für oszillometrische Blutdruckmessungen die deutschen Referenzwerte aus dem KiGGS (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey), bei denen adipöse Kinder bewusst ausgeschlossen wurden [57]. Der Blutdruck gilt bei Kindern als normal, wenn er unterhalb der 90. Perzentile

liegt. Als hochnormal gilt er, wenn er zwischen der 90. und 94. Perzentile liegt. Im anglo-amerikanischen Raum wird dies bereits als „Pre-Hypertension“ bezeichnet, was der drohenden Pathologie eher Rechnung trägt. Als Hypertonie ersten Grades wird ein Blutdruck bezeichnet, der zwischen der 95. und 99. Perzentile liegt plus 5 mmHg. Schließlich liegt eine zweitgradige Hypertonie bei Überschreiten der 99. Perzentile plus 5 mmHg vor. Die drittgradige Hypertonie wurde für Kinder bisher nicht definiert (weitere Definitionen siehe in **Kasten 1**).

Für *Langzeit-Blutdruckmessungen* werden die deutschen Referenzwerte nach Wühl [93] empfohlen, wobei die größenabhängigen Referenzwerte eine etwas geringere Streuung aufweisen und daher zu bevorzugen sind [105].

Zwischenfazit

Im Kindes- und Jugendalter fehlen die Schwellenwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck, die anhand des kardiovaskulären Risikoprofils für Erwachsene festgelegt wurden. Daher muss auf *alters- und größenabhängige Referenzwerte* zurückgegriffen werden.

Klinik und Leitsymptome

Eine arterielle Hypertonie kann symptomlos sein, ist aber im Kindes- und Jugendalter häufig mit *Kopfschmerzen, Schwindel, Nasenbluten, Lern- oder Konzentrationsstörungen und Tinnitus* verknüpft. *Übergewichtige Kinder und Kinder mit Schlafstörungen* haben häufig einen Hypertonus.

Endorganschäden machen sich durch Symptome einer *hypertensiven Enzephalopathie*, eines *Fundus hypertonicus*, eines *Papillenödems* oder einer *Netzhautablösung* bemerkbar. Symptomlos bleibt zunächst eine linksventrikuläre Hypertrophie, die erst bei Übergang in eine Herzinsuffizienz Symptome auslöst. Ebenso verhält es sich mit der Mikroalbuminurie und Proteinurie, die erst in Form einer Niereninsuffizienz Symptome hervorrufen; sie hängen in erster Linie von der Blutdruckhöhe ab und treten auch schon im Kindesalter auf. Einige Endorganschäden sind nicht nur Folge einer Hypertonie, sie verstärken auch die Hypertonie (erhöhte Renin-Ausschüttung bei Niereninsuffizienz, verminderte Aortenelastizität, verminderte Gefäßreagibilität). Ohne therapeutische Maßnahmen kann der Blutdruck lebensgefährlich eskalieren. Nach erfolgreicher Einstellung ist eine *Rückbildung der Schädigungen* möglich.

Davon abgegrenzt werden *langfristige kardiovaskuläre Folgeerkrankungen* wie

- Arteriosklerose (vor allem in den elastischen Arterien)
- Aortenaneurysma
- Dissektion
- Atheromatose in allen Arterien
- endotheliale Dysfunktion
- verminderte Gefäßreagibilität
- koronare Herzerkrankung
- Myokardinfarkt
- ischämische Kardiomyopathie
- hypertensive restriktive Kardiomyopathie
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- chronische Niereninsuffizienz
- hypertensive Nephropathie

Kasten 1. Begriffe rund um die Hypertonie

- Ein neuerer Aspekt ist die *isolierte systolische Hypertension (ISH)* bei Jugendlichen, vermutlich verursacht durch die Überhöhung der zentralen Druckwelle nach Reflektion und daher vermutlich nicht therapiepflichtig im Gegensatz zur systolischen Hypertension des älteren Menschen (>60 Lebensjahre), die durch die Aortensteifigkeit hervorgerufen wird und unbedingt medikamentös behandelt werden muss [62].
- Eine *therapieresistente Hypertonie* liegt vor, wenn der Patient mit drei oder mehr Substanzen aus verschiedenen Arzneimittelklassen (eines davon ein Diuretikum) nicht ausreichend einzustellen ist.
- Eine *hypertensive Krise* ist ein plötzlicher Blutdruckanstieg, wobei eindeutige Grenzwerte fehlen. Sie kann bei sonst hypertonen wie auch bei sonst normotonen Patienten auftreten. Sie benötigt, im Gegensatz zum hypertensiven Notfall, keine akute intensivmedizinische Therapie.
- Als *hypertensiver Notfall* wird ein Blutdruckanstieg bezeichnet, wenn zentralnervöse Symptome bestehen oder eine akute Gefahr für das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System oder die Nierenfunktion besteht. Dabei ist weniger die Höhe des Blutdrucks entscheidend als vielmehr das Vorliegen von Begleiterkrankungen beziehungsweise sekundären Organmanifestationen (z. B. hypertensive Enzephalopathie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Zustand nach Herz- oder Nierentransplantation).

■ ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall und vaskuläre Demenz

Diese Folgeerkrankungen treten im Langzeitverlauf auf, das heißt meist erst im Erwachsenenalter, im Zusammenspiel von mehreren *Risikofaktoren* wie

- arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie (insbesondere erhöhtes LDL-/HDL-Cholesterolverhältnis)
- Nicotin (aktive und passive Exposition)
- Adipositas (insbesondere intraabdominelles Fett)
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- mangelnde körperliche Bewegung
- männliches Geschlecht
- Alter
- genetische Prädisposition
- pränatale Faktoren (Früh- oder Mangelgeburtlichkeit, Schwangerschaftshypertonie der Mutter)
- psychosoziale Faktoren (niedriges Einkommen, soziale Isolation, psychischer Stress, Depression, Ängstlichkeit, Feindseligkeit, Introvertiertheit, Schlafapnoe)

Die genannten Pathologien machen in Deutschland über 50% aller Todesfälle im Erwachsenenalter aus. Daher ist die primärprophylaktische Bekämpfung der Risikofaktoren schon im Kindes- und Jugendalter dringend erforderlich. Mit den neueren Methoden der Gefäßdiagnostik können die Veränderungen bereits im Kindesalter in Risikogruppen nachgewiesen werden.

Zwischenfazit

Eine arterielle Hypertonie ist im Kindes- und Jugendalter nicht immer, aber häufig mit Symptomen verknüpft. Ohne therapeutische Maßnahmen kann der Blutdruck lebensgefährlich eskalieren. Nach erfolgreicher Einstellung ist eine Rückbildung von Endorganschäden möglich.

Davon abgegrenzt werden langfristige kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Diese machen in Deutschland über 50% aller Todesfälle im Erwachsenenalter aus.

Blutdruckmessung

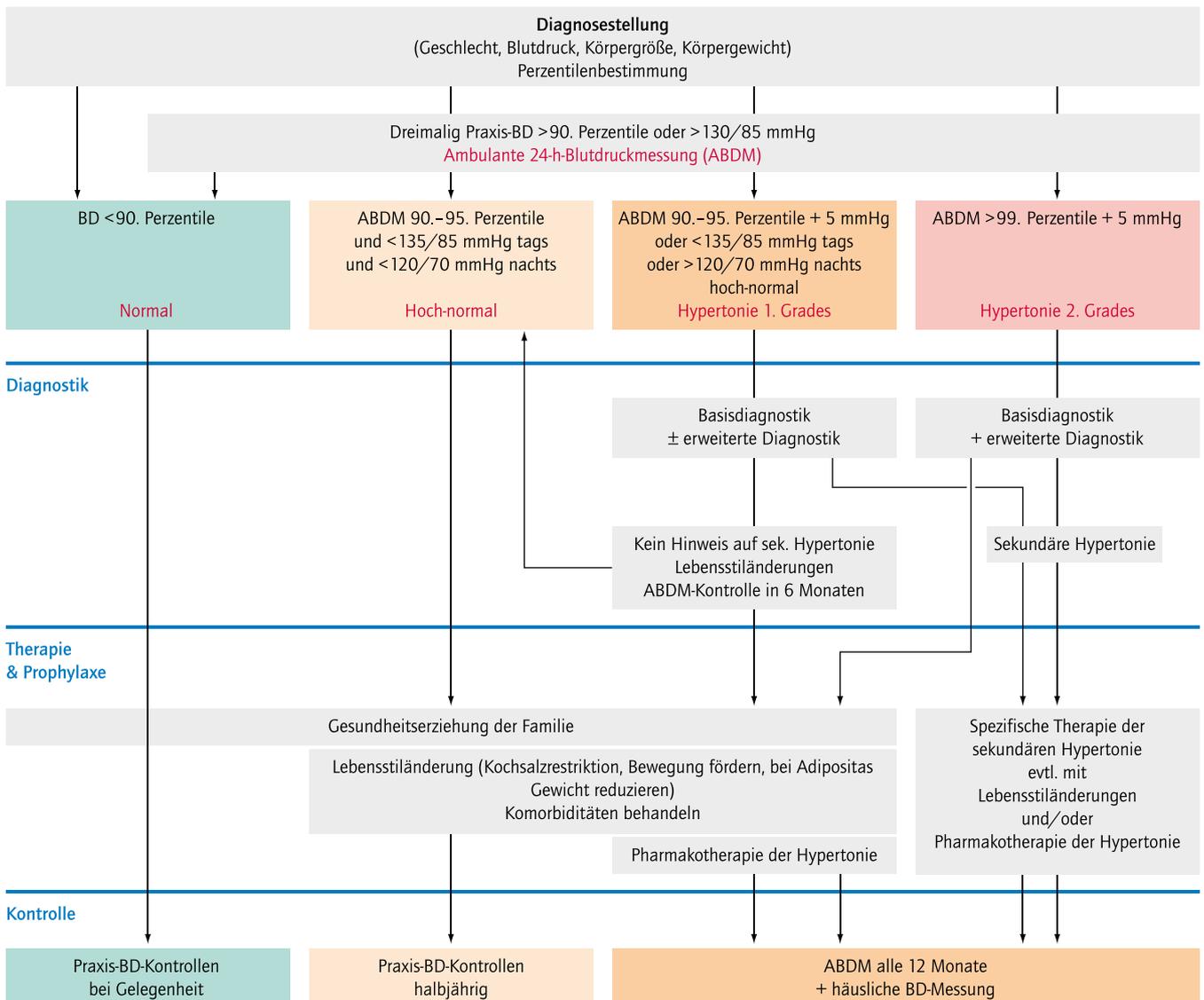


Abb. 1. Algorithmus zur Abklärung und Therapie einer arteriellen Hypertonie [mod. nach 29];
 ABDM: ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung; BD: Blutdruck

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist der Nachweis einer dauerhaften Blutdruckerhöhung, der Ausschluss oder aber Nachweis einer sekundären Hypertonie, der Nachweis von Endorganschäden sowie die Erstellung eines kardiovaskulären Risikoprofils.

Blutdruckmessung

Das Screening auf eine arterielle Hypertonie erfolgt durch wiederholte und standardisierte Blutdruckmessungen (Abb. 1). Die eingesetzten Blutdruckmessgeräte sollen für das Kindesalter validiert und der Ablauf der Messung standardisiert sein. Da der Blutdruck große intra- und interindividuelle Schwankungen aufweist, sind *mehrfache Einzelmessungen* nötig, die in einer *ambulanten 24-Stunden-Messung* verifiziert werden müssen.

Es ist sinnvoll, bei allen Kindern über drei Jahren den Blutdruck bei jeder körperlichen Untersuchung sowie im Rahmen der Vorsorge-Untersuchungen zu messen. Bei Kindern unter drei Jahren sollte der Blutdruck in Abhängigkeit von Risikofaktoren bestimmt werden wie Adipositas, Früh- oder Mangelgeburtlichkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen.

Die *Einzelblutdruckmessung* soll nach einer etwa fünfminütigen Ruhephase am rechten Oberarm erfolgen, bei Säuglingen im Liegen, bei Kleinkindern und älteren Kindern im Sitzen. Die Blutdruckmessung soll dreimal wiederholt werden. Die Manschette wird auf Herzhöhe positioniert, die Manschettenbreite soll mindestens 40% des Oberarmumfangs betragen. Die auskultatorische Messung ist der Goldstandard [45, 56].

Die Sicherung der Diagnose erfolgt in einer *ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung* (ABDM). Diese Untersuchung ist in der Regel ab einem Alter von drei bis fünf Jahren durchführbar. Tagsüber werden die Messungen alle 15 bis 20 Minuten, nachts alle 30 Minuten durchgeführt.

Ein *Verlust des nächtlichen Blutdruckabfalls* („dipping“) ist unabhängig vom absoluten Blutdruckniveau [61] ein wichtiger Prädiktor für die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität. Ferner ist dieser als Hinweis auf eine sekundäre Hypertonie zu werten [76].

Über die Beurteilung des nächtlichen Blutdruckniveaus und der Tag-Nacht-Rhythmik hinaus, ermöglicht die ABDM den *Ausschluss einer Praxishypertonie* (erhöhter Praxis-Blutdruck, normale ABDM; bis zu 45% der Kinder [102]) oder die *Diagnose einer maskierten Hypertonie* (normaler Praxis-Blutdruck, pathologische ABDM, etwa 10% der Kinder [95]), die wie eine normale Hypertonie eingestuft werden muss [47, 85, 86].

Tab. 1. Basisdiagnostik neben Anamnese und körperlicher Untersuchung

Untersuchung	Leitsymptom	Als Hinweis auf
Blutabnahme		
Blutbild	Anämie, Leukozytose	Renale Anämie, chronische Vaskulitis
Creatinin, Harnstoff	Nierenfunktionseinschränkung	Renale Hypertonie
Elektrolyte (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺)	Endokrine Störung	Hyperaldosteronismus, endokrine Hypertonie
TSH (freies T4, freies T3)	Hyperthyreose	Endokrine Hypertonie
Triglyceride, Cholesteroll, LDL-/HDL-Cholesteroll	Fettstoffwechselstörung, metabolisches Syndrom	Abschätzung des kardiovaskulären Risikos
Blutzucker	Diabetes mellitus	Abschätzung des kardiovaskulären Risikos
Urinstatus		
Urinstix	Erythrozyturie, Proteinurie, Leukozyturie, Glukosurie	Renale Hypertonie, Diabetes mellitus
Mikro-Albuminurie-Stix	(Mikro-)Albuminurie	Beginnende Endorganschädigung
Abdomensonographie		
Niere und ableitende Harnwege	Veränderung von Nierengröße und -echogenität	Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Nierenhypoplasie, -dysplasie, -tumor
	Nierenzysten	Zystennieren, zystische Dysplasie, multizystische Nierendysplasie
	Harntransportstörung	Vesiko-ureteraler Reflux mit Narben, Harnstau
Doppler der extra- und intrarenalen Arterien	Erhöhte Flussgeschwindigkeit, seitendifferente Durchblutung (Resistance Index)	Indirekter Hinweis auf Nierenarterienstenose
Abdomenübersicht	Tumor (z. B. Nebenniere)	Endokrine Tumoren
Kinderkardiologie		
Echokardiographie	Vitium cordis	Vitium mit Hypertonieassoziation
	Aortenisthmusstenose	
	Linksventrikuläre Hypertrophie	Endorganschaden
Augenarzt		
Funduskopie	Fundus hypertonicus	Endorganschaden
	Retinales Hamartom	Phakomatose

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Für die *häusliche Blutdruckmessung* besteht bisher keine ausreichende Evidenz zur Initialdiagnostik der Hypertonie im Kindesalter. Sie kann jedoch zum Krankheitsverständnis und zur besseren Compliance hypertoner Patienten beitragen [60, 88].

Abklärung einer Hypertonie

Nach Diagnosestellung der Hypertonie müssen mit Anamnese, klinischer Untersuchung und Basis-Laboruntersuchung (Tab. 1) zumindest die häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie ausgeschlossen werden [30]. Je schlanker und jünger ein hypertones Kind und je höher der Blutdruck, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer *sekundären Hypertonie*. In diesen Fällen ist meist eine

renoparenchymatöse oder renovaskuläre Erkrankung ursächlich. Die Abklärung soll schrittweise erfolgen, um eine unnötige Belastung des Patienten zu vermeiden. Sie soll vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden, um die Therapie darauf abzustimmen. Ausnahmen sind Patienten mit *symptomatischer Hypertonie* oder einem *hypertensiven Notfall*, bei denen die Behandlung unmittelbar erfolgen muss (Empfehlungsgrad C). Bei jungen Kindern (präpubertär, nicht adipös), bei Kindern mit Hypertonie Grad 2 oder bei Hinweisen auf eine sekundäre Hypertonie aus Anamnese, Untersuchung oder Basisdiagnostik ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Sie beinhaltet die detaillierte nephrologische und endokrinologische Untersuchung, erweiterte Bildgebung sowie eventuell die Polysomnographie.

Zwischenfazit

Es sind **mehrfache Einzelmessungen nötig, die in einer ambulanten 24-Stunden-Messung verifiziert werden müssen, um eine Praxishypertonie auszuschließen oder die Diagnose einer maskierten Hypertonie zu ermöglichen.** Für die häusliche Blutdruckmessung besteht bisher keine ausreichende Evidenz zur Initialdiagnostik. Je schlanker und jünger ein hypertones Kind und je höher der Blutdruck, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer sekundären Hypertonie.

Therapie

Die Therapie der arteriellen Hypertonie zielt auf eine Senkung des Blutdrucks in den normalen (<90. Perzentile) oder in den für die jeweilige Krankheit optimierten Bereich. Es handelt sich dabei um eine präventive Maßnahme zur Vermeidung von Endorganschäden sowie einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung.

Lebensstil

Gewichtsreduktion

Bei Erwachsenen bewirkt eine Gewichtsreduktion von einem Kilogramm in etwa einen systolischen Blutdruckabfall von 1 bis 2 mmHg. Zusätzlich ist die Adipositas ein weiterer Risikofaktor für eine spätere kardiovaskuläre Erkrankung. Daher ist bei Adipösen immer eine Gewichtsreduktion anzustreben.

Rauchen

Bereits bei gesunden Vorschulkindern stellt das Rauchen der Eltern einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Bluthochdrucks dar. Daher sollten Eltern angehalten werden, nicht in der unmittelbaren Umgebung ihrer Kinder zu rauchen [80]. Ob das Rauchen über akut vaskokonstriktive Effekte unmittelbar oder über chronischen Abusus zu einer Blutdruckerhöhung führt, ist nicht sicher geklärt [101]. Unstrittig ist, dass das Rauchen einen unabhängigen Risikofaktor für die frühe Entwicklung einer Arteriosklerose darstellt, sodass in der Beratung von Bluthochdruckpatienten unbedingt die Raucher-Prävention angesprochen werden sollte und bereits rauchende Jugendliche zu einer Entwöhnung motiviert und begleitet werden sollten.

Sport

Zur allgemeinen Prävention von kardiovaskulären wie auch einer Reihe anderer Erkrankungen wird für alle Kinder und Jugendliche 60 Minuten moderate bis intensive körperliche Aktivität täglich empfohlen. Lange Verweildauer vor Bildschirm und Computer stellen wegen der mangelnden Bewegung und der dabei häufig erhöhten Kalorienzufuhr ein Risiko für eine Hypertonie dar.

Patienten mit zweit- bis drittgradiger Hypertonie ist bis zur Senkung der Blutdruckwerte von hohen statischen Belastungen (z. B. Kraftsport, Alpin-Skilauf, Rudern, Mountainbike) abzuraten [50]. *Ausdauersportarten* werden ausdrücklich empfohlen.

Ernährung

Studien zum Einfluss der Ernährung auf die Hypertonie bei Kindern fehlen. Zur Prävention einer Adipositas sollte jedoch eine *abwechslungsreiche Kost mit Obst, Gemüse und Ballaststoffen* gewählt werden. Getränke mit hohem Zuckergehalt (Limonaden, Fruchtsäfte, Energy-Drinks) sollten gemieden werden. Einseitige, unausgewogene Diäten sind im Kindesalter abzulehnen.

Einige Patienten reagieren deutlich auf eine *Kochsalzrestriktion*, sodass diese Maßnahme vor Einleitung einer medikamentösen Therapie getestet werden sollte [87]. Niedrige Kaliumspiegel führen zu erhöhten Blutdruckwerten (3–12 mmHg), sodass bei normaler Nierenfunktion auf eine ausreichende Kaliumzufuhr geachtet werden sollte [101]. Zusammenfassend ist somit der Austausch von Natriumsalzen (Kochsalz, Wurst, Käse, Fast Food) gegen Kaliumsalze (Gemüse) anzustreben.

Ältere Studien deuten an, dass Coenzym Q₁₀ [9, 69], Fischöl, Knoblauch oder Vitamin C bei Erwachsenen den Blutdruck senken [66]. Auch neuere Studien zu Flavonoiden (Hibiskus [51], dunkle Schokolade [2]) geben Hinweise auf eine Blutdrucksenkung bei Erwachsenen mit arterieller Hypertonie, die NO-vermittelt erscheinen [23]. Alle diese Studien beinhalten jedoch nur wenige Patienten. Ferner ist zu beachten, dass oft die Dosis nicht standardisiert war. Zulassungsrelevante Studien für Reinpräparate liegen zurzeit nicht vor. Daten bei Kindern oder Jugendlichen fehlen vollständig. Daher kann der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln im Kindes- und Jugendalter wie zurzeit auch im Erwachsenenalter nicht empfohlen werden.

Zwischenfazit

Gewichtsreduktion, Raucher-Prävention und sportliche Betätigung sind anzustreben. Generell ist eine abwechslungsreiche Kost mit Obst, Gemüse und Ballaststoffen zu empfehlen. Eine Kochsalzrestriktion sollte vor Einleitung einer medikamentösen Therapie getestet werden. Nahrungsergänzungsmittel und unausgewogene Diäten sind im Kindesalter abzulehnen.

Medikamentöse Therapiemaßnahmen

Grundlage jeder Behandlung ist das Umsetzen von Lebensstiländerungen, auch dann noch, wenn auf eine Pharmakotherapie zurückgegriffen werden muss. Die zur Pharmakotherapie verordneten Substanzen benötigen eine spezielle Anwendungsempfehlung der Zulassungsbehörde für Kin-

der und Jugendliche in der Altersgruppe von 0 bis 17 Jahren. Diese sind bei den *Antihypertensiva der ersten Wahl*

- Captopril (ohne Alterseinschränkung, aber Warnhinweis), Enalapril, Lisinopril,
- Losartan, Valsartan,
- Amlodipin und
- Metoprololsuccinat

(alle außer Captopril erst ab 6 Jahren)

Von anderen Antihypertensiva liegen nur für Furosemid und Spironolacton (ohne Alterseinschränkung), Minoxidil (ab 1 Jahr) sowie Torasemid, Prazosin und Clonidin (ab 12 Jahren) Anwendungsempfehlungen vor.

Tabelle 2 gibt den aktuellen Stand einschließlich Dosierung und Darreichungsform bezogen auf das jeweilige Alter

und Gewicht der Kinder wieder. Zu beachten ist, dass – wie in Fachinformationen üblich – in der Tabelle Einzeldosen und keine Tagesdosen angegeben sind. Zudem ist die Einzeldosis oft ohne Bezug zum Körpergewicht, sondern nur in der passenden Tablettengröße angegeben.

Beginn der Pharmakotherapie

Die Entscheidung zur Pharmakotherapie richtet sich sowohl nach der Blutdruckhöhe als auch nach dem Risikoprofil des Patienten (**Kasten 2**). So wird man sich schneller zu einer Pharmakotherapie entschließen, wenn noch weitere Herz-Kreislauf-Risikofaktoren vorliegen, bereits Endorganschäden nachzuweisen sind oder assoziierte Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder chronische Nierenerkrankun-

Tab. 2. Orale Antihypertensiva
Anwendungsempfehlungen für Kinder laut deutscher (bzw. US-amerikanischer) Fachinformation (Stand 07/2014)

Arzneistoffklasse	Wirkstoff	Altersgruppe/ Gewichtsklasse	Einzeldosierung/ Dosierungsintervall/ Applikationsart	Maximale Tagesdosis	Anwendungs- empfehlung für Patienten < 18 Jahre in Deutschland	FDA*
ACE-Hemmer	Captopril	0-12 Monate	0,15 mg/kg 3 × tgl.; oral	Keine maximale Tagesdosis angegeben	Ja	Nein
		12 Monate bis 18 Jahre	0,3 mg/kg 3 × tgl.; oral	Dosis und Dosierungsintervall sind individuell anzupassen		
	Benazepril	6-16 Jahre (> 25 kg KG)	0,2 mg/kg 1 × tgl.; oral	0,6 mg/kg bzw. 40 mg	Nein	Ja
	Enalapril	6-18 Jahre (20-49 kg KG)	2,5 mg 1 × tgl.; oral	20 mg	Ja	Nein
		6-18 Jahre (≥ 50 kg KG)	5 mg 1 × tgl.; oral	40 mg		
	Fosinopril	(≥ 50 kg KG)	5-10 mg 1 × tgl.; oral	10 mg	Nein	Ja
	Lisinopril	6-16 Jahre (20-49 kg KG)	2,5 mg 1 × tgl.; oral	20 mg	Ja	Ja
6-16 Jahre (≥ 50 kg KG)		5 mg 1 × tgl.; oral	40 mg			
	Ramipril	-	-	-	Nein	Nein
AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	Candesartan	1-18 Jahre	0,2-0,4 mg/kg 1 × tgl.; oral	0,4 mg/kg oder 32 mg	Nein	Ja
	Irbesartan	6-12 Jahre	75-150 mg 1 × tgl.; oral	300 mg	Nein	Ja
		≥ 13 Jahre	150-300 mg 1 × tgl.; oral			
	Losartan	6-16 Jahre (20-50 kg KG)	0,7 mg/kg 1 × tgl.; oral	25-50 mg	Ja	Ja
		6-16 Jahre (> 50 kg KG)	50 mg 1 × tgl.; oral	100 mg bzw. 1,4 mg/kg		
	Olmesartan	6-18 Jahre (20-35 kg KG)	10-20 mg 1 × tgl.	-	Nein	Ja
		6-18 Jahre (> 35 kg KG)	20-40 mg 1 × tgl.			
Valsartan	6-18 Jahre < 35 kg KG	40 mg 1 × tgl.; oral	80 mg	Ja	Nein	
	6-18 Jahre und 35 bis < 80 kg KG	80 mg 1 × tgl.; oral	160 mg			
	6-18 Jahre und 80-160 kg	80 mg 1 × tgl.; oral	320 mg			

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneistoffklasse	Wirkstoff	Altersgruppe/ Gewichtsklasse	Einzeldosierung/ Dosierungsintervall/ Applikationsart	Maximale Tagesdosis	Anwendungs- empfehlung für Patienten < 18 Jahre in Deutschland	FDA*
Calciumkanalblocker	Amlodipin	6–17 Jahre	2,5 mg 1 × tgl.; oral	5 mg	Ja	Ja
	Nifedipin	–	–	–	Nein	Nein
Betablocker	Atenolol	–	–	–	Nein	Nein
	Bisoprolol	–	–	–	Nein	Nein
	Carvedilol	–	–	–	Nein	Nein
	Nebivolol	–	–	–	Nein	Nein
	Metoprolol-succinat	Ab 6 Jahre	0,95 mg/kg 1 × tgl.; oral	47,5 mg	Ja	Ja
	Propranolol	Unbegrenzt	0,25–0,5 mg/kg 3–4 × tgl.; oral	640 mg	Nein	Ja
Diuretika	Hydrochlorothiazid	Unbegrenzt	1–2 mg/kg 1 × tgl.; oral	50 mg	Nein	Ja
	Chlortalidon	–	–	–	Nein	Nein
	Furosemid	Unbegrenzt	1–2 mg/kg 1 × tgl.; oral	40 mg	Ja	Nein
	Torasemid	Ab 12 Jahre	2,5 mg 1 × tgl.; oral	5 mg	Ja	Nein
	Spironolacton	–	–	–	Nein	Nein
	Eplerenon	–	–	–	Nein	Nein
Alpha ₁ -Rezeptor-Antagonisten	Doxazosin	–	–	–	Nein	Nein
	Prazosin	12–18 Jahre	0,5 mg 2–3 × tgl.; oral	20 mg	Ja	Nein
	Urapidil	–	–	–	Nein	Nein
Zentrale alpha ₂ -adrenerge Agonisten	Clonidin	12–18 Jahre ab 50 kg KG	75 µg 2–3 × tgl.; oral	900 µg	Ja	Ja
Renin-Hemmer	Aliskiren	–	–	–	Nein	Nein
Vasodilatoren	Isosorbiddinitrat	–	–	–	Nein	Nein
	Minoxidil	12 Monate–12 Jahre	0,1 mg/kg 1–2 × tgl.; oral	50 mg	Ja	Ja
		12–18 Jahre	5 mg 1–2 × tgl.; oral	100 mg		
	Hydralazin	Unbegrenzt	0,2 mg/kg 4 × tgl.; oral	200 mg	Nein	Ja

*Abweichende Dosierungen und Kommentare der US-Zulassung (FDA: Food and drug administration); bei fehlender Zulassung handelt es sich um einen Off-Label-Use in Deutschland.

Substanznamen in **Fett**druck sind Antihypertensiva der ersten Wahl.

Weitere Wirkstoff-spezifische Dosishinweise und Kommentare siehe Text zum jeweiligen Arzneimittel.

ACE-Hemmer: Angiotensin-Konversionsenzymhemmer; KG: Körpergewicht

gen bestehen [44, 106]. Bei einer sekundären Hypertonie sind die krankheitsspezifischen Maßnahmen unverzüglich einzuleiten (z. B. Phäochromozytom-Operation, renale

Revaskularisierung) [3]. Bei primärer Hypertonie soll die Pharmakotherapie erst dann begonnen werden, wenn Lebensstiländerungen erfolglos bleiben [31]. Bei Kindern und Jugendlichen sind Vor- und Nachteile einer Langzeittherapie derzeit nicht mit Daten zu belegen.

Kasten 2. Indikationen zur antihypertonen Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen

- Hypertonie trotz Lebensstiländerung über 6 Monate
- Symptomatische Hypertonie
- Nachweis von manifesten Endorganschäden
- Vorhandensein eines Diabetes mellitus
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko bei weiteren Risikofaktoren wie z. B. bei metabolischem Syndrom
- Sekundäre Hypertonieformen

Therapieziel

Die Behandlung erhöhter Blutdruckwerte bei Kindern und Jugendlichen hat das *primäre Ziel*, den Blutdruck in den normotonen oder hoch-normalen Bereich abzusenken und dort zu stabilisieren (**Kasten 3**).

Das *sekundäre Ziel* der antihypertensiven Therapie ist die Verhinderung oder Regression von Endorganschäden wie Linksherzhypertrophie oder Mikroalbuminurie [44]. Kleine

Kasten 3. Therapiestrategie bei Hypertonie im Kindes- und Jugendalter**Beginn der antihypertensiven Therapie**

- Grundlage jeder Therapie ist die *Änderung des Lebensstils*, die einer Pharmakotherapie vorausgehen soll. Erste Schritte hierzu sollten bereits im hoch-normalen Blutdruckbereich beginnen.
- Bei sekundärer Hypertonie unmittelbar nach Abschluss der Diagnostik
- Eine *sofortige Pharmakotherapie* ist bei hypertensiven Notfällen einzuleiten.

Anzustrebende Therapieziele

- Generell: Blutdruck <90. Perzentile (Alter, Geschlecht und Größe spezifisch)*
- Diabetes mellitus: Blutdruck <90. Perzentile
- Chronische Niereninsuffizienz ohne Proteinurie: Blutdruck <75. Perzentile
- Chronischen Niereninsuffizienz mit Proteinurie: Blutdruck <50. Perzentile
- Im hypertensiven Notfall soll der Blutdruck in den ersten 6–8 Stunden nicht um mehr als 25–30% gesenkt werden.

Ziele einer effektiven Therapie

- Reduktion von Mortalität und Morbidität in hypertensiven Notfällen
- Reduktion einer linksventrikulären Myokardhypertrophie
- Reduktion einer Albuminurie
- Verzögerung eines terminalen Nierenversagens
- Reduktion des Risikos für langfristige kardiovaskuläre Folgeerkrankungen

* Für den Beginn einer Pharmakotherapie besteht jedoch bei anderweitig Gesunden erst Evidenz ab einem Blutdruck >95. Perzentile

Studien und Fallbeschreibungen bei Linksherzhypertrophie zeigen, dass mit dem Einsatz von Antihypertensiva, besonders mit Angiotensin-Konversionsenzymhemmern (ACE-Hemmern), dieses Ziel erfolgreich erreicht werden kann [40, 43, 65, 75]. Bezüglich der Proteinurie liegen inzwischen größere randomisierte, kontrollierte Studien mit ACE-Hemmern und AT₁-Rezeptor-Antagonisten wie ESCAPE (Effect of strict blood pressure control and ACE inhibition on CRF progression in pediatric patients) und CINCH (Candesartan in children with hypertension) vor, die den Vorteil der Blutdrucksenkung nachweisen [72, 92a, 103, 104]. So wird für Kinder gefordert, den Blutdruck bei chronischer Nierenerkrankung ohne Proteinurie unter die 75. Perzentile und bei chronischer Nierenerkrankung mit begleitender Proteinurie sowohl in der Einzel- wie in der Langzeitblutdruckmessung unter die 50. Perzentile zu senken, da so die Progression der chronischen Niereninsuffizienz signifikant verlangsamt werden kann.

Für Jugendliche mit Nierenerkrankungen fordert die Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH) [45] analog zu den Erwachsenen eine Blutdruckeinstellung unter 130/80 mm Hg, bei Proteinurie unter 120/75 mm Hg. Bei Diabetes mellitus existieren keine Studien zu Zielwerten im Kindesalter. Der Blutdruck sollte wie bei Erwachsenen in den normalen Bereich (<90. Perzentile) gesenkt werden, da im weiteren Krankheitsverlauf die Entwicklung von

Endorganschäden, besonders der Albuminurie, eng mit der Blutdruckhöhe assoziiert ist [17, 45, 48]. Erste Zeichen einer ungünstigen Entwicklung, die Anlass für eine Intensivierung der Therapie geben können, sind ein *konstanter Anstieg des systolischen Blutdrucks* oder eine *Abschwächung der nächtlichen Blutdruckabsenkung* im 24-Stunden-Blutdruckprofil.

Monotherapie

Ist die Einleitung einer Pharmakotherapie notwendig, empfiehlt es sich *mit einer niedrig dosierten Monotherapie zu beginnen*, um zu rasche oder überschießende Blutdrucksenkungen zu vermeiden. Bei unzureichender initialer Wirkung kann dann nach etwa zwei bis vier Wochen die Dosis langsam bis zur Höchstdosis gesteigert werden. Bei *frühzeitigem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)* sollte die Substanz besser rasch gewechselt werden. Als Arzneistoffe der ersten Wahl zur Monotherapie werden im Wesentlichen vier Substanzgruppen empfohlen: ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptor-Antagonisten, Calciumkanalblocker und Betablocker. Antihypertensiva mit anderen Wirkungsmechanismen, die ebenfalls in **Tabelle 2** aufgeführt sind, können als Therapie der zweiten Wahl eingesetzt werden. Die Auswahl des Antihypertensivums richtet sich – wie beim Erwachsenen – nach pathophysiologischen Gesichtspunkten und eventuellen Begleiterkrankungen [45, 48, 106]. Die Datenlage zur Wirksamkeit der Antihypertensiva bei Kindern und Jugendlichen aus randomisierten Studien ist begrenzt. Insbesondere in der Altersgruppe unter sechs Jahren ist aus diesen vier Substanzklassen *nur Captopril* von den Zulassungsbehörden zur Anwendung empfohlen. Direkte Substanzvergleiche in einer Studie sind extrem selten [53, 79].

ACE-Hemmer

In der Gruppe der ACE-Hemmer existiert, wie erwähnt, nur für den Arzneistoff *Captopril* eine Anwendungsempfehlung der Zulassungsbehörden für *alle Altersklassen*. Wegen seiner *kurzen Halbwertszeit* muss es dreimal täglich verabreicht werden.

Ab einem Alter von *sechs Jahren* gibt es Anwendungsempfehlungen für *Enalapril* und *Lisinopril*. Für Enalapril und Lisinopril konnten in Dosis-Wirkungs-Studien effektive Dosierungen zwischen 0,08 und 0,6 mg/kg und Tag etabliert werden, die von den Kindern gut vertragen werden [35, 82, 99, 100]. *Fosinopril* hat von der European Medicines Agency (EMA) wegen einer fehlenden Dosierungsempfehlung keine Zulassung im Kindesalter erhalten. Die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde erteilte eine Anwendungsempfehlung für Kinder über sechs Jahren mit einem Körpergewicht > 50 Kilogramm in den USA [13].

Benazepril hat aus demselben Grund bisher keine Zulassung im Kindesalter von der EMA erhalten. Die Schweizer Zulassungsbehörde erteilte eine Zulassung für pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren, die übliche empfohlene Anfangsdosierung beträgt einmal täglich 0,2 mg/kg (bis maximal 10 mg täglich) [14]. Die Dosierung sollte dann dem Blutdruck angepasst werden. Dosierungen über 0,6 mg/kg (oder mehr als 40 mg täglich) wurden bei Kindern nicht untersucht. Eine Zulassung für Kinder unter sechs Jahren (<25 kg Körpergewicht) und bei Kindern mit einer glome-

ulären Filtrationsrate (GFR) <30 ml/min/1,73 m² KOF (Körperoberfläche) besteht nicht, da keine ausreichenden Daten vorhanden sind, die für diese Patientengruppe eine Dosierungsempfehlung unterstützen. Die Langzeiteffekte auf Wachstum und Entwicklung wurden nicht untersucht. Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern mit Herzinsuffizienz und progressiver chronischer Niereninsuffizienz ebenfalls nicht ermittelt. Auch gibt es keine Informationen über eine Langzeitverabreichung von Benazepril an pädiatrische Patienten. Die Food and Drug Administration (FDA) erteilte eine altersmäßig uneingeschränkte Zulassung für Kinder mit gleichen Dosierungsempfehlungen wie die Schweizer Zulassungsbehörde [13].

Obwohl *Ramipril* sowohl in Deutschland als auch in den USA keine Anwendungsempfehlung für Patienten unter 18 Jahren besitzt, liegen für diesen ACE-Hemmer umfangreiche kontrollierte Studien vor. *Ramipril* wurde in Dosierungen von 2,5 und 6,0 mg/m² untersucht. Bei Kindern mit renaler Hypertonie wie auch bei Kindern mit primärer Hypertonie wurde der Blutdruck effektiv gesenkt [75] und eine Proteinurie reduziert [74]. Die Langzeitverträglichkeit erwies sich als gut [104].

Als unerwünschte Wirkungen wurden unter ACE-Hemmer-Therapie Hypotensionen, Hyperkaliämien, Husten und eine initiale Nierenfunktionsverschlechterung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz beschrieben. Der ACE-Hemmer-Husten scheint bei Kindern seltener zu sein als bei Erwachsenen [103, 104]. Bei weiblichen Jugendlichen ist das teratogene Potenzial zu beachten.

AT₁-Rezeptor-Antagonisten

Die Datenlage für AT₁-Rezeptor-Antagonisten ist in den letzten Jahren wesentlich umfangreicher geworden [34]. Der blutdrucksenkende Effekt der AT₁-Rezeptor-Antagonisten ist dem der ACE-Hemmer vergleichbar [72]. Er ist in kleinen randomisierten, kontrollierten Studien an hypertonen Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren für Losartan [77, 97] und Valsartan [17, 52, 72, 98] gezeigt worden. Die jeweiligen Dosierungen sind in **Tabelle 2** aufgelistet. Für Candesartan [37, 73, 81], Irbesartan [25, 71] und Olmesartan [32, 92] liegen bislang keine deutschen oder europäischen Zulassungen mit Anwendungsempfehlungen im Kindesalter vor. Irbesartan wurde bei pädiatrischen Patienten in Dosierungen von 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg und 4,5 mg/kg einmal täglich untersucht (318 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren mit Hypertonie oder einem Risikofaktor). Die verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten sind nicht ausreichend, um derzeit eine Anwendung von Irbesartan in der Pädiatrie zu empfehlen. In der Altersgruppe der Kinder von ein bis sechs Jahren sind nur Valsartan [17] und Candesartan [73, 81] untersucht worden. Das Studiendesign war jedoch für die EMA auch hier nicht ausreichend für einen Wirksamkeitsnachweis in dieser Altersgruppe. Im Gegensatz zu Europa besitzt Candesartan in den USA von der FDA eine Anwendungsempfehlung bei Kindern schon ab einem Jahr und Olmesartan eine ab sechs Jahren.

Calciumkanalblocker

Anwendungsempfehlungen für Kinder ab sechs Jahren existieren nur für *Amlodipin* [20, 79, 97]. In einer größeren

Studie mit 268 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren war *Amlodipin* in Dosierungen zwischen 0,06 und 0,34 mg/kg effektiv und senkte den systolischen Blutdruck signifikant dosisabhängig [19]. In einer weiteren Studie zur Pharmakokinetik von *Amlodipin* bei Kindern wurde gezeigt, dass Kinder mit geringerem Körpergewicht unter sechs Jahren eine eher höhere relative Dosis zur Blutdrucksenkung benötigen als ältere Kinder [18].

Betablocker

Von den Betablockern ist als einzige Substanz *Metoprololsuccinat* [15, 78] in Retardformulierung bei Kindern über sechs Jahren ausreichend untersucht. 140 Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren wurden über 52 Wochen beobachtet [5]. Mit Dosen von 1 und 2 mg/kg pro Tag konnte der systolische und diastolische Blutdruck signifikant gesenkt werden. Die Therapie wurde gut vertragen und nur 5% der behandelten Kinder brachen die Studie wegen unerwünschter Wirkungen ab [8, 68].

Der Einsatz von Betablockern bei Adipositas sollte vermieden werden. Das Nebenwirkungsprofil (Müdigkeit, Gewichtszunahme vor allem bei Therapiebeginn) schränkt die Compliance besonders bei Kindern und Jugendlichen ein.

Diuretika und Aldosteron-Antagonisten

Zum therapeutischen Einsatz der Diuretika in der Behandlung der Hypertonie bei Kindern existieren nur zwei Studien, die eine Wirksamkeit von *Chlortalidon* [4] und *Eplerenon* [42] andeuten. *Eplerenon* zeigte in einer randomisierten Studie nur in der höchsten Dosis von 50 mg täglich eine marginale Senkung des systolischen Blutdrucks [42]. *Chlortalidon* senkte in einer kleinen Verlaufsbeobachtung den Blutdruck [4]. Ein Vergleich zu anderen Diuretika existiert nicht.

Schleifendiuretika wie *Furosemid* oder *Torasemid* sind bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz mit Volumenretention unverzichtbar. *Furosemid* besitzt für Kinder ab dem 1. Lebensjahr eine Anwendungsempfehlung, allerdings nur für die Therapie von Ödemen.

Zusammenfassend sind die Studien zur Blutdrucksenkung mit Diuretika bei Kindern enttäuschend. Dieses Wirkprinzip ist daher bei Kindern nicht erste Wahl, es sei denn, es besteht eine zusätzliche Indikation für eine diuretische Therapie.

Andere Antihypertensiva

Zu anderen Antihypertensiva wie Alpha₁-Rezeptor-Antagonisten, direkten Vasodilatoren, zentral wirkenden Pharmaka und dem direkten Renin-Hemmer *Aliskiren* liegen keine systematischen Studien vor. Ihr Einsatz beruht nur auf Fallberichten, kleinen Beobachtungsstudien und der klinischen Erfahrung des Anwenders und sollte mit Zurückhaltung bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.

Zwischenfazit

Bei den Antihypertensiva der ersten Wahl liegt eine Anwendungsempfehlung vor für *Captopril* (ohne Alterseinschränkung, aber Warnhinweis), *Enalapril*, *Lisinopril*, *Losartan*, *Valsartan*, *Amlodipin* und *Metoprololsuccinat* (alle außer *Captopril* ab 6 Jahren).

Bei den weiteren Antihypertensiva trifft dies nur für Furosemid und Spironolacton (ohne Alterseinschränkung), Minoxidil (ab 1 Jahr) sowie Torasemid, Prazosin und Clonidin (ab 12 Jahren) zu.

Es empfiehlt sich, mit einer niedrig dosierten Monotherapie zu beginnen und bei frühzeitigem Auftreten von Nebenwirkungen rasch den Arzneistoff zu wechseln.

Die Datenlage zur Wirksamkeit bei Kindern ist begrenzt.

Kombinationstherapie

Kann mit einer Monotherapie der Blutdruck nicht in den Zielbereich eingestellt werden, so muss auf eine Kombinationstherapie übergegangen werden. Es ist zurzeit in Diskussion, ob die Kombinationstherapie erst im Hochdosisbereich beginnen sollte oder ob statt einer hochdosierten Monotherapie eine niedrig dosierte Kombinationstherapie zu bevorzugen ist. Für eine hochdosierte Monotherapie, die gut vertragen wird und den Blutdruck einstellt, spricht die bessere Compliance bei nur einer Tablette pro Tag, für eine niedrig dosierte frühe Kombinationstherapie spricht eventuell die bessere Verträglichkeit und eine effektivere Blutdruckeinstellung mittels zwei Wirkprinzipien [84].

Eine *Kombinationstherapie* ist oft bei den *sekundären Hypertonieformen*, besonders den *renoparenchymalen Formen*, erforderlich. In solchen Fällen sollte deshalb früh mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie begonnen werden. Die Auswahl der Arzneistoffe erfolgt nach den pathophysiologischen Aspekten der sekundären Hypertonie wie beim Erwachsenen. Bei Kindern ist eher auf freie als auf fixe Kombinationen zurückzugreifen, da so besser die Dosis der Pharmaka auf den individuellen Bedarf abgestimmt werden kann. Bei Jugendlichen hingegen sind fixe Kombinationen zu bevorzugen, um die Compliance zu sichern.

Spezielle Indikationen

Chronische Niereninsuffizienz

Die konsequente Blutdruckeinstellung in den normotensiven Bereich unter die 75. Perzentile oder unter die 50. Perzentile bei Proteinurie ist eine entscheidende Maßnahme, um die Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu verhindern oder zu verlangsamen. Während in der blutdrucksenkenden Wirkung bei adäquater Dosierung kein relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen Antihypertensiva-Gruppen beobachtet werden konnte [74, 79, 96], sind ACE-Hemmer [104] und AT₁-Rezeptor-Antagonisten [37, 73] in der Lage, eine Proteinurie relevant zu senken [11, 79, 104]. Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ konnten die guten Ergebnisse bezüglich Blutdruck und Proteinurie der AT₁-Rezeptor-Antagonisten nicht erreichen [25, 97].

ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten sind die Arzneistoffe der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung mit und ohne Proteinurie. Sind zur Blutdruckeinstellung weitere Substanzen erforderlich, so sollten nach der klinischen Erfahrung bei Erwachsenen Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (z. B. Amlodipin) oder Diuretika eingesetzt werden.

Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus

Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 sind durch eine erhöhte Insulinresistenz gekennzeichnet [107]. Die sekundäre Hyperinsulinämie wird als einer der entscheidenden Faktoren zur Entwicklung einer Hypertonie angesehen. Deshalb stehen im Vordergrund aller therapeutischen Bemühungen Lebensstiländerungen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion, der körperlicher Aktivierung, und beim Diabetiker der optimalen Blutzuckereinstellung. Kommt es unter diesen nichtmedikamentösen Maßnahmen nicht zu einer Blutdrucknormalisierung, ist eine Pharmakotherapie einzuleiten. Die Auswahl der Antihypertensiva sollte so erfolgen, dass neben der Blutdrucksenkung auch eine Reduktion der Insulinresistenz erreicht wird. Unter diesem Aspekt werden ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten als günstig, die Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ als stoffwechselneutral eingestuft. Falls erforderlich können Substanzen dieser zwei Pharmakagruppen miteinander kombiniert werden. Eine initiale Kombination aus Betablockern und Diuretika ist wegen ihres ungünstigen Stoffwechselprofils zu vermeiden [67]. Betablocker und Diuretika gelten eher als Kombinationspartner für eine eventuell notwendige Dreierkombination.

Herzinsuffizienz

Für Kinder und Jugendliche mit arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz liegen keine randomisierten Studien mit harten Endpunkten vor. Zur Verbesserung der Symptome sind ACE-Hemmer [55] in Kombination mit Diuretika und Betablockern sinnvoll. Die Medikation ist wie beim Erwachsenen niedrig dosiert zu beginnen, um dann aber in die höchst erreichbaren Dosierungen titriert zu werden. Ist damit der Blutdruck noch nicht optimal eingestellt, kann als vierter Kombinationspartner noch Amlodipin eingesetzt werden.

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) tritt bevorzugt bei Kindern mit Adipositas auf und ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine arterielle Hypertonie (Odds-Ratio [OR] 2,93; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,18–7,29) verbunden [59]. Mit der Behandlung des OSAS tritt in der Regel auch eine Besserung der Bluthdrucksituation ein. Die Therapie konzentriert sich gerade bei Kindern und Jugendlichen primär auf die Gewichtsreduktion. Bei Erwachsenen zeigte sich ein gutes Ansprechen auf die nasale CPAP (Continuous positive airway pressure)-Therapie. Ist weiterhin noch eine zusätzliche Pharmakotherapie zur Normalisierung des Blutdrucks notwendig, so können Substanzen aus allen Pharmakagruppen eingesetzt werden.

Aortenisthmusstenose

Nach Korrektur einer Aortenisthmusstenose und dem Abschluss einer Re-Stenose ist die konsequente Blutdruckeinstellung erforderlich. Diese kann prinzipiell mit allen Antihypertensiva erfolgen [30] (siehe Leitlinie Aortenisthmusstenose).

Migräne

Leiden hypertone Kinder gleichzeitig an einer Migräne, so kann versucht werden, durch eine antihypertensive Therapie mit Betablockern oder Calciumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ auch die Migränesymptomatik zu reduzieren [3, 38]. Bestehen allerdings Gründe für den Einsatz anderer Substanzgruppen wie Diabetes mellitus oder Nierenkrankheiten, so sind diese Indikationen als schwerwiegender einzustufen und deren Differenzialtherapie zu bevorzugen.

Therapie des hypertensiven Notfalls

Der hypertensive Notfall stellt in der Regel eine lebensgefährliche Komplikation einer schweren Hypertonie dar. Er ist mit einer akuten Funktionsstörung des Gehirns, des Herzens oder der Nieren verbunden und erfordert eine rasche Krankenhauseinweisung. Auf der Intensivstation ist die intravenöse Therapie unter Kontrolle der vitalen Funktionen (invasive Blutdruckmessung) durchzuführen. Es liegen allerdings bei Kindern keine Studien vor, die das Vorgehen einschließlich der Therapieüberwachung systematisch untersucht haben. Aus der klinischen Erfahrung hat sich ergeben, dass die Blutdrucksenkung in den ersten sechs bis acht Stunden 25 bis 30% des Ausgangsblutdrucks nicht überschreiten sollte [91]. Bei einer zerebralen Beteiligung ist die Blutdrucksenkung besonders vorsichtig vorzunehmen, initial soll der Blutdruck nur um 15% des Ausgangswerts gesenkt werden, um eine zentrale Hypoperfusion zu verhindern [39]. Die optimale Einstellung kann dann langsam in den nächsten 24 bis 48 Stunden erfolgen [1, 64, 94]. Bei der intravenösen Gabe der Antihypertensiva soll die blutdruckkontrollierte Dauerinfusion bevorzugt werden, da sie mit weniger Komplikationen verbunden ist als eine wiederholte Bolusinjektion. Keine der international üblichen und gut untersuchten Substanzen (Labetalol, Nicardipin, Nitroprussid) [10, 90] ist in Deutschland erhältlich. Daher wird je nach lokaler Erfahrung Nifedipin oder Urapidil als Off-Label-Medikation empfohlen [36].

Im Falle einer hypertensiven Krise mit nur geringer klinischer Symptomatik wie Schwindel oder Kopfschmerzen ohne Hinweise auf Organschädigungen kann auch eine akute orale Therapie eingeleitet werden. Hierzu sind Nifedipin, Isradipin [54], Captopril, Clonidin oder Minoxidil geeignet [91]. Die Gefahr von unkontrollierten Blutdruckabfällen muss bedacht werden, deshalb ist es ratsam, die Therapie mit niedrigen Dosen der Arzneistoffe, besonders der Calciumkanalblocker, zu starten.

Nachsorge

Unter der Pharmakotherapie ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutdruckeinstellung notwendig. Die Blutdruckselbstmessung ist in der Routine die Methode der Wahl (bis zum Adoleszentenalter durch die Eltern durchgeführt). Eine intermittierende Überwachung der nächtlichen Blutdruckeinstellung mittels *Langzeitblutdruckmessung* sollte bei allen Hypertonieformen jährlich erfolgen. Zusätzlich empfiehlt

sich, besonders bei Diuretika-Gabe, die *Plasmaelektrolyte*, *Albumin* im Urin und das *Serumcreatinin* eventuell auch die GFR bei chronischer Niereninsuffizienz zu bestimmen. Zusätzlich soll mindestens jährlich ein *Screening auf Endorganschäden* (Niere, Augen, Herz) durchgeführt werden.

Bei längerfristiger guter Einstellung des Blutdrucks und gut umgesetzten Lebensstiländerungen, besonders einer Gewichtsreduktion, kann in individueller Absprache versucht werden, die Dosis der Pharmaka zu reduzieren oder diese letztendlich auch abzusetzen. In solchen eher seltenen Fällen bedarf es aber einer lebenslangen Nachbeobachtung des Blutdrucks wegen des erhöhten Hypertonierisikos dieser Kinder – generell mit Blutdruckselbstmessung, bei chronischer Niereninsuffizienz mit Langzeit-Blutdruckmessung.

Prävention

Zur primären Prävention sind alle nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen bezogen auf Lebensstil und Ernährung für die Allgemeinbevölkerung empfohlen. Die sporadische Blutdruckmessung zum Screening sowie die regelmäßige Messung bei Risikogruppen dienen der Früherkennung der arteriellen Hypertonie. Durch die rasche Therapieeinleitung können akute Endorganschäden sowie kardiovaskuläre Langzeitschäden vermindert werden.

Interessenskonflikte

NG erklärt, dass keine Interessenskonflikte bestehen. AH erklärt, dass er Beraterhonorare von Actelion, Rednergelder von Encysive, Pfizer, Actelion, GlaxoSmithKline, Medtronic und Schiller sowie Reisekostenerstattungen von Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Lilly und OMT erhalten hat.

Treatment of arterial hypertension in children and adolescents - Update of therapeutic options

Changing living conditions, which lead to physical inactivity and obesity, are probably the main reason for the establishment of risk factors for cardiovascular diseases in children and adolescents. In the past those risk factors were typically seen only in the elderly. On long-term, the elevated body-mass-index is a very important risk factor for primary arterial hypertension in children and adolescents, because it is responsible for both structural and functional changes in the cardiovascular system. Regular screening for these target organ damages is necessary. However, the role of newer methods has still to be proven in current research. The primary therapeutical options for this group are life style interventions like body weight control and physical activity. Children and adolescents with arterial hypertension persisting despite life style interventions should receive medication early, in order to prevent persistent target organ damage. Drug therapy should start as mono therapy – depending on patient profile – with one ACE inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, calcium channel blocker or beta-blocker. If blood pressure cannot be reduced into the target area by mono therapy, combination therapy with different mechanisms should be started. Forms of secondary arterial hypertension have to be treated according to the primary disease.

Key words: cardiovascular risk factors and diseases, body mass index, primary and secondary arterial hypertension, mono therapy and combination therapy, failing therapy

Literatur

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

Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Fragen zum Thema

1. Welche Begründung stimmt? Bluthochdruck bei Kindern und Jugendlichen sollte frühzeitig auch medikamentös behandelt werden, um ...

- A Myokardinfarkte zu vermeiden
- B die körperliche Leistungsfähigkeit zu erhalten
- C Endorganschäden zu vermeiden
- D einem metabolischen Syndrom vorzubeugen

2. Welches der folgenden Begleitsymptome ist bei hypertensiven Kindern und Jugendlichen häufig anzutreffen?

- A Kopfschmerzen
- B paroxysmale Sehstörungen
- C Herzflattern
- D Stressanfälligkeit

3. Welche Maßnahme ist nicht Teil einer evidenzbasierten Diagnostik und Abklärung der Hypertonie im Kindesalter

- A Einzelblutdruckmessung
- B 24-h-Blutdruckmessung
- C Anamnese
- D Häusliche Blutdruckmessung

4. Welche der folgenden Optionen gehört nicht in das Arsenal der nichtmedikamentösen Hypertonie-Therapie?

- A Gewichtsreduktion bei Übergewicht
- B Nahrungsergänzungsmittel wie Fischöl- oder Knoblauchkapseln
- C Körperliche Bewegung, vor allem Ausdauersport
- D Rauchstopp der Eltern in Anwesenheit der Kinder

5. Welcher der folgenden Befunde ist Anlass für einen möglichst frühzeitigen Beginn einer Pharmakotherapie?

- A Kein Ansprechen auf Kochsalzrestriktion
- B Vorhandensein von manifesten Endorganschäden oder Vorliegen eines Diabetes mellitus
- C Erbliche Belastung bei familiär gehäuft auftretender Hypertonie
- D Im direkten Umfeld/Haushalt wird geraucht

6. Welche Substanzen aus der Gruppe der ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten werden bei Kindern und Jugendlichen als Monotherapie der ersten Wahl empfohlen?

- A Ramipril und Candesartan
- B u.a. Fosinopril und Olmesartan
- C Benazepril und Irbesartan
- D u.a. Captopril und Losartan

7. Welche Substanzen aus der Gruppe der Calciumkanalblocker, Betablocker und Diuretika werden für hypertensive Kindern und Jugendlichen als Monotherapie der ersten Wahl empfohlen?

- A Nifedipin und Hydrochlorothiazid
- B Nifedipin und Bisoprolol
- C Amlodipin und Metoprololsuccinat
- D Amlodipin und Furosemid

8. Welche Aussage ist richtig? Eine Kombinationstherapie ...

- A ist vor allem bei sekundären Hypertonieformen erforderlich
- B ist der hochdosierten Monotherapie eindeutig vorzuziehen
- C ist erst ab einem Alter von 12 Jahren indiziert
- D ist wegen mangelhafter Compliance der Jugendlichen grundsätzlich abzulehnen

9. Welche Aussage zur Therapie bei speziellen Indikationen stimmt nicht?

- A Bei chronischer Niereninsuffizienz sind ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptor-Antagonisten Mittel der Wahl
- B Bei zusätzlicher Adipositas sind Betablocker zu bevorzugen
- C Bei gleichzeitigem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom steht die Gewichtsabnahme an erster Stelle
- D Nach Korrektur einer Aortenisthmusstenose kann prinzipiell mit allen Antihypertensiva behandelt werden

10. Therapie des hypertensiven Notfalls - was stimmt?

- A Bei Zerebralbeteiligung muss hochdosiert interveniert werden
- B Es sind nur orale Therapien erlaubt
- C Mittel der Wahl bei Hinweisen auf Organschäden sind Clonidin und Doxazosin
- D In Deutschland werden Nifedipin oder Urapidil empfohlen

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

Lösungen aus Heft 6/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

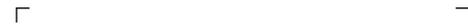
Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

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



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

Klinische Studie

Posttherpetische Neuralgie

Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 als Analgetikum

Der Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 lindert Schmerzen bei Patienten mit posttherpetischer Neuralgie besser als Plazebo. Dies ergab eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie. Erstmals konnte damit die klinische Wirkung eines Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden.

Die Erforschung des *Renin-Angiotensin-Systems* hat insbesondere im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu großen therapeutischen Fortschritten geführt. Bei der Entwicklung von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten (den „Sartanen“) wurde auch ein Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor gefunden, der nicht an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Physiologisch spielt das Renin-Angiotensin-System außer im kardiovaskulären Bereich auch im zentralen und peripheren Nervensystem eine Rolle. So wird der Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor auf *nozizeptiven Neuronen* exprimiert.

Präklinische Studien ergaben, dass hochselektive Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonisten wie EMA401 (Abb. 1) analgetische Eigenschaften aufwiesen. Daher wurde die klinische Prüfung der Substanz in der Behandlung chronischer Schmerzen einschließlich neuropathischer Schmerzen begonnen.

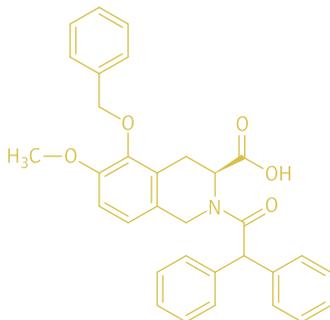


Abb. 1. EMA401 (Spinifex Pharmaceuticals, Melbourne)

In einer von Spinifex Pharmaceuticals finanzierten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von EMA401 und Plazebo bei 183 Patienten mit seit mindestens sechs Monaten dauernder posttherpetischer Neuralgie verglichen. *Primärer Endpunkt* war die Änderung in der Schmerzintensität, gemessen mit einer 11-Punkte Skala, zwischen Ausgangswert und der letzten Behandlungswoche (Tag 22 bis 28).

92 Patienten nahmen zweimal täglich 100 mg EMA401, 91 erhielten ein entsprechendes Plazebo. Zu Beginn der Untersuchung waren Schmerzstärke und Dauer der posttherpetischen Neuralgie in beiden Gruppen ähnlich (ca. 6,3). In der Verum-Gruppe nahmen 45% und in der Plazebo-Gruppe 40% der Patienten weitere Medikamente für die Behandlung der posttherpetischen Neuralgie.

Die *mittlere Schmerzintensität* wurde durch EMA401 signifikant stärker verringert (-2,289 Punkte) als durch Plazebo (-1,601 Punkte). Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass die Wirksamkeit von EMA401 bei Patienten, die weitere Medikamente einnahmen, ähnlich gut war wie bei den Patienten, die keine weiteren Arzneimittel verwendeten. Bis Woche 4 erreichten mit EMA401 57,6% der Patienten eine Schmerzreduktion um mindestens 30% und 33,7% um mindestens 50%, in der Plazebo-Gruppe war dies bei 35,2 bzw. 18,7% der Patienten der Fall. Hieraus

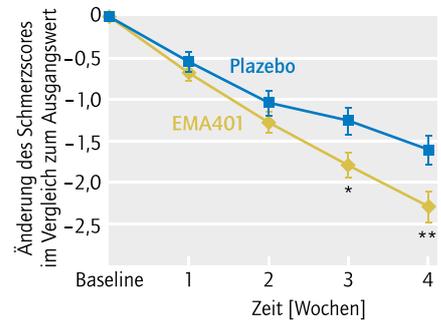


Abb. 2. Wirkung von EMA401 auf die Schmerzstärke bei Patienten mit posttherpetischer Neuralgie; * $p=0,0184$; ** $p=0,006$ (vs. Plazebo) [Rice et al.]

errechnete sich eine *Number needed to treat* (NNT) von 4,5 für eine Schmerzreduktion um mindestens 30% und von 6,7 für eine Schmerzreduktion um mindestens 50%.

Im Mittel dauerte es 21 Tage bis zur Schmerzreduktion um 30%. Mit zunehmender Therapiedauer verbesserte sich die Wirkung (Abb. 2). Dies ist bislang nicht ganz verständlich, denn Steady-State-Plasmaspiegel sind nach etwa einer Woche erreicht und die Substanz reichert sich nicht an. Weitere Studien über längere Zeit sind erforderlich, um diesen Effekt von EMA401 erklären zu können.

EMA401 erwies sich in dieser ersten klinischen Untersuchung als gut verträglich, sodass es möglicherweise auch in höheren Dosen verabreicht werden kann. Pharyngitis, Kopfschmerzen und allergische Dermatitis waren in der EMA401-Gruppe häufiger als in der Plazebo-Gruppe.

Quelle

Rice ASC, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet* 2014; 383:1637–47.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Aus Forschung und Entwicklung

Atopische Dermatitis

Dupilumab bessert Symptomatik rasch und deutlich

Der humane monoklonale Interleukin-4-Antikörper Dupilumab verbessert die Symptome einer atopischen Dermatitis rasch und deutlich. Dies ergaben vier randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studien der Phase I und II.

Die atopische Dermatitis mit anhaltendem, lästigem Juckreiz und erhöhter Empfindlichkeit gegen Hautinfektionen ist weit verbreitet. Weltweit liegt die Prävalenz zwischen 1 und 20%. Zur Therapie werden topisch *Glucocorticoide*, *Hautpflegemittel* und *Calcineurininhibitoren* wie *Tacrolimus* (z.B. Protopic®) oder *Pimecrolimus* (z.B. Elidel®) angewendet, die jedoch bei mäßig schweren bis schweren Erkrankungsformen nur begrenzt wirken.

In der Pathogenese der Erkrankung spielen *Typ-2-Helfer-Zell-vermittelte Immunreaktionen* eine wichtige Rolle, an denen die Zytokine *Interleukin-4* (IL-4) und *Interleukin-13* (IL-13) beteiligt sind. Der monoklonale Antikörper Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors und blockiert so die von IL-4 und IL-13 ausgelöste Signalübertragung. Bei Patienten mit Asthma bronchiale und erhöhten Eosinophilen hatte der Antikörper eine gute Wirksamkeit gezeigt [1]. Deshalb wurde nun in vier von Regeneron Pharmaceuticals und Sanofi unterstützten randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studien untersucht, ob der Antikörper auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis wirksam ist [2]. Drei Studien hatten das vorrangige Ziel, die *Sicherheit* von subkutan appliziertem Dupilumab zu beurteilen, die *Wirksamkeit* wurde jedoch ebenfalls überprüft. In alle Studien wurden erwachsene Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Studien zur Dosisfindung

In einer US-amerikanischen Phase-I-Studie zur Dosisfindung erhielten die Patienten Plazebo (n=6) oder Dupilumab in einer Dosierung von 75 mg

(n=8), 150 mg (n=8) oder 300 mg (n=8) subkutan einmal pro Woche. In einer internationalen Phase-I-Studie wurden die Patienten mit Plazebo (n=10) oder Dupilumab in einer Dosierung von 150 mg (n=14) oder 300 mg (n=13) subkutan einmal pro Woche behandelt.

Monotherapie versus Plazebo

In einer in Europa durchgeführten Parallelgruppenstudie über zwölf Wochen erhielten die Patienten 300 mg Dupilumab/Woche (n=55) oder Plazebo (n=54). *Primärer Wirksamkeitsendpunkt* war die prozentuale Änderung im EASI-Score (Eczema area and severity index), weitere Endpunkte waren beispielsweise die Verringerung der befallenen Hautfläche, der SCORAD (Scoring atopic dermatitis), die Beurteilung des Pruritus mit zwei Scores, die Beurteilung der Wirkung durch die Behandler und der Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Besserung im EASI-Score (EASI-50).

Kombinationstherapie über vier Wochen

In einer weiteren europäischen Phase-IIa-Studie erhielten alle Patienten *topische Glucocorticoide*. Zusätzlich wurden sie mit Dupilumab (300 mg s.c./Woche) (n=21) oder Plazebo (n=10) über vier Wochen behandelt. *Primärer Endpunkt* waren Inzidenz und Schwere unerwünschter Wirkungen. Die *Wirksamkeitsendpunkte* umfassten z.B. die Änderungen im EASI-Score, die Beurteilung der Wirksamkeit durch die Behandler, den Effekt auf den Juckreiz und die EASI-50 an Tag 29.

Rasche Wirkung des Antikörpers

In beiden vierwöchigen Monotherapie-Studien führte die Behandlung mit dem Antikörper zu einer *raschen und dosisabhängigen Besserung* der verschiedenen klinischen Indizes und der Biomarkerspiegel. Die Ergebnisse der Zwölf-Wochen-Studie bestätigten die Daten der beiden Vier-Wochen-Untersuchungen und belegten, dass sich die Wirkung bei fortgeführter Therapie weiter verstärkte. Nach zwölf Wochen zeigten 85% der Dupilumab-Patienten eine Reduktion des EASI-Scores um 50% im Vergleich zu 35% in der Plazebo-Gruppe (p<0,001). Bei 40% der Verum-Patienten waren alle oder fast alle Hautläsionen verschwunden, während dies in der Plazebo-Gruppe bei 7% der Fall war (p<0,001). Der Juck-

Tab. 1. Wirksamkeitsendpunkte (Auswahl) bei der Behandlung der atopischen Dermatitis mit Dupilumab [nach 2]

Endpunkt	4 Wochen Monotherapie		12 Wochen Monotherapie		4 Wochen Kombination mit Glucocorticoiden	
	Plazebo (n=16)	Dupilumab (n=51)	Plazebo (n=54)	Dupilumab (n=55)	Plazebo (n=10)	Dupilumab (n=21)
≥EASI-50						
Tag 29	19%	59%	20%	69%	50%	100%
Tag 85	-	-	35%	85%	-	-
Änderung auf der Prurituskala						
Tag 29	-18,6%	-41,3%	-11,2%	-44,5%	-24,7%	-70,7%
Tag 85	-	-	-15,1%	-55,7%	-	-
EASI-Score, Änderung in Prozentpunkten						
Tag 29	-25,4	-57,7	-17,4	-62,3	-52,2	-75,6
Tag 85	-	-	-23,3	-74,0	-	-

EASI: Eczema area and severity index

reiz war ebenfalls signifikant geringer ($p < 0,001$) (Tab. 1).

In der Kombinationsgruppe wurde bei 100% der Dupilumab-Patienten ein EASI-50 registriert, während dies bei alleiniger Glucocorticoid-Behandlung nur bei 50% der Patienten der Fall war ($p = 0,002$), obwohl die Patienten der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zu den Patienten der Vergleichsgruppe nur etwa die Hälfte an topischen Glucocorticoiden verbrauchten.

Keine dosislimitierenden Nebenwirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mäßig schwer und

vorübergehend. Unter Dupilumab kam es häufiger zu Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle. Schwere unerwünschte Wirkungen waren am häufigsten in der Placebo-Gruppe der Zwölf-Wochen-Studie, dort kam es zu einem vermehrten Auftreten von Hautinfektionen und Exazerbationen der Erkrankung.

Gemeinsames Target allergischer Erkrankungen?

Die Ergebnisse der Dupilumab-Studien weisen darauf hin, dass bei allergischem Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis ähnliche Pathomechanismen – wie Interleukin-4 und

Interleukin-13 – beteiligt sind. Möglicherweise spielen diese Zytokine auch bei anderen allergischen Erkrankungen eine Rolle, bei denen dann Dupilumab ebenfalls wirksam sein könnte. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Quellen

1. Wenzel S, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
2. Beck L, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130–9.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Therapiehinweise

Diabetes mellitus

Pankreatitis-Risiko bei Inkretin-basierten Therapien evaluiert

Zwei aktuelle Studien haben kein erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis beim Einsatz von Agonisten am Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor und Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) bei Diabetes mellitus Typ 2 feststellen können. Für eine umfassende Entwarnung reichen die Daten vermutlich aber nicht aus.

GLP-1-Agonisten (etwa Exenatid) und DPP-4-Inhibitoren (wie Sitagliptin) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, die die Wirkung von Inkretinen nachahmen oder verlängern, wurden in der Vergangenheit in Fallberichten und Spontanmeldungen an das Pharmakovigilanz-Register mit einem erhöhten Risiko für Entzündungen der Bauchspeicheldrüse in Verbindung gebracht. Ein kausaler Zusammenhang könnte plausibel sein, da in einigen Tierversuchen Zellveränderungen im Pankreas beobachtet wurden. Die Ergebnisse sind jedoch nicht konsistent, außerdem ist Diabetes mellitus ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis. Zwei aktuelle Studien [1, 2] untersuchten die Frage, ob und in welchem Ausmaß Inkretin-basierte Therapien das Risiko für eine Pankreatitis erhöhen.

Studiendesign

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit [1] wurden die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT), retrospektiven Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes ausgewertet, die mit GLP-1-Agonisten oder DPP-4-Inhibitoren behandelt und über mindestens 12 Wochen nachbeobachtet wurden.

Außerdem mussten die Studien explizit über das Auftreten oder Fehlen von Fällen einer Pankreatitis berichten. Die Daten aus 55 RCT mit insgesamt 33 350 Patienten (Beobachtungszeit zwischen 12 und 234 Wochen) wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst (Berechnung der Peto-Odds-Ratio, OR). Für die fünf Beobachtungsstudien mit insgesamt 320 289 Patienten nahmen die Autoren wegen des heterogenen

Studiendesigns keine kumulative quantitative Auswertung vor.

Die Autoren einer bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie [2] auf der Basis von britischen Registerdaten aus allgemeinmedizinischen Praxen der Jahre 2007 bis 2013 verglichen das Risiko für eine Pankreatitis bei Patienten unter Inkretin-basierten Therapien (20 748 Teilnehmer) mit dem von Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden (51 712 Teilnehmer). Berechnet wurde das Hazard-Ratio (HR) mithilfe einer Cox-Regression. Die Autoren adjustierten die Ergebnisse durch Propensity-Score-Matching (Ausgleich bestimmter Merkmale zwischen zwei Studiengruppen) für eine Reihe von möglichen Störfaktoren, etwa Alkoholkonsum, Diabetesdauer und Stoffwechseleinstellung.

Studienergebnisse

Die Autoren der Metaanalyse [1] ermittelten in den RCT bei 0,11% der Probanden eine Pankreatitis. Die Analyse der Daten ergab jedoch keine Risikorerhöhung im Vergleich zu den Kontrollgruppen (OR 1,11; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,57–2,17). Verschiedene Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen zeigten ebenfalls keine Unterschiede. Ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis fand sich nur in einer der fünf eingeschlossenen Beobachtungsstudien

(bei Anwendung innerhalb der letzten zwei Jahre OR 2,07; 95%-KI 1,36–3,13), insgesamt trat bei 0,47% der Probanden eine Pankreatitis auf.

In der Kohortenstudie [2] berechneten die Autoren für das Auftreten einer Pankreatitis eine rohe Inzidenzrate von 1,45 Fällen (95%-KI 0,99–2,11) pro 1000 Patientenjahren bei Anwendern von Inkretin-basierten Therapien und von 1,47 Fällen (95%-KI 1,23–1,76) pro 1000 Patientenjahren für Patienten mit Sulfonylharnstoff-Therapie. Die gefundenen Unterschiede waren nicht signifikant (adjustiertes HR 1,00; 95%-KI 0,59–1,70).

Diskussion

Auch wenn sich in der Metaanalyse keine klaren Signale für eine Risikoerhöhung fanden, warnen die Autoren vor vorschnellen Schlussfolgerungen. Sie weisen darauf hin, dass die RCT für die Testung der Wirksamkeit angelegt waren und mit relativ kleinen Fallzahlen sowie kurzen Nachbeobachtungszeiten bei seltenen Ereignissen wie einer Pankreatitis möglicherweise keine ausreichende statistische Trennschärfe für die Entdeckung der Nebenwirkung aufwiesen. Die niedrigere Inzidenz von Pankreatiden in den RCT im Vergleich zu den Beobachtungsstudien deutet auch darauf hin, dass die Probanden in den RCT im Hinblick auf das Pankreatitis-Risiko möglicherweise nicht repräsentativ für die in der

Praxis behandelten Patienten waren (etwa weniger Komorbiditäten). Auch sei es nicht gewährleistet, dass in den Studien Fälle von subklinischer Pankreatitis (etwa Anstieg der Pankreasenzyme) entdeckt worden wären. Gleiches gilt für die Beobachtungsstudien, bei denen das Risiko für systematische Verzerrungen von den Autoren als mittel bis hoch eingeschätzt wurde. Damit könnte sich – neben Unterschieden im Studiendesign – möglicherweise auch das in einer Fall-Kontroll-Studie gefundene erhöhte Risiko erklären lassen.

Die Autoren der Kohortenstudie [2] argumentieren ebenfalls, dass das in Fall-Kontroll-Studien gefundene erhöhte Risiko möglicherweise hauptsächlich das bereits erhöhte Basisrisiko der untersuchten Patienten widerspiegelt, da eine Inkretin-basierte Therapie in der Regel erst als zweite oder dritte Behandlungsoption bei einem Typ-2-Diabetes eingesetzt wird (confounding by indication). Im Hinblick auf ihre eigenen Daten können die Autoren – mit Blick auf die oberen Grenzen für das berechnete Konfidenzintervall – eine mögliche mäßige Risikoerhöhung jedoch nicht vollständig ausschließen. Ein begleitender Kommentar schätzt, dass durch GLP-1-Agonisten und DPP-4-Inhibitoren höchstens ein Fall einer akuten Pankreatitis mehr pro 10 000 Patienten auftreten könnte. Das Risiko könnte weiter gesenkt werden, wenn die Inkretin-basierten Therapien

nur bei Patienten eingesetzt werden, die keine Risikofaktoren für eine Pankreatitis aufweisen (fortgeschrittenes Alter, Übergewicht, lange Diabetesdauer sowie Pankreatitis, Gallensteine oder Alkoholmissbrauch in der Anamnese) [3]. Neue Erkenntnisse, die möglicherweise auch Therapieentscheidungen beeinflussen, erwarten Experten aus einer derzeit durchgeführten europäischen Studie zur Sicherheit von Antidiabetika bei Typ-2-Diabetes.

Fazit

Bei der Auswahl von Antidiabetika wird bei Inkretin-basierten Therapien ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis diskutiert. Insgesamt ist das Risiko jedoch sehr niedrig und wird durch die Anwendung Inkretin-basierter Antidiabetika – wenn überhaupt – vermutlich nur in geringem Maß erhöht.

Literatur

1. Ling L, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
2. Faillie J-L et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780.
3. Montori VM. The safety of incretin based drugs. *BMJ* 2014;348:g2779.

Iris Hinneburg,
Halle (Saale)

Rheumatoide Arthritis

Erhöhen Biologika das Risiko opportunistischer Infektionen?

Rheumapatienten, die mit Biologika behandelt werden, haben ein leicht, jedoch signifikant erhöhtes Risiko, an einer opportunistischen Infektion wie einer Tuberkulose oder einer Virusinfektion zu erkranken. Dies ergab eine große Metaanalyse mit den Daten von 70 Studien und über 32 000 Patienten.

Patienten mit rheumatoider Arthritis haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, das vorwiegend auf Störungen im Bereich der T-Zellen zurückzuführen ist. Durch eine Therapie mit Biologika kann das Risiko für schwere Infektionen weiter zunehmen. Unklar ist bislang, wie sich eine Therapie mit Bio-

logika auf das Risiko einer opportunistischen Infektion mit Pilzen, Viren (vor allem Herpesviren) und Tuberkuloseerregern (Mykobakterien) auswirkt. Dies wurde nun in einer großen Metaanalyse untersucht.

In die Metaanalyse wurden 70 Studien mit 32 504 Patienten eingeschlossen.

In den randomisierten Studien war eines der zugelassenen Biologika bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer Kontrollsubstanz verglichen und das Risiko einer opportunistischen Infektion erfasst worden. 21 916 Patienten waren mit einem Biologikum, 10 588 im Kontrollarm behandelt worden. TNF-alpha-Blocker waren in 46 Studien eingesetzt worden, und zwar

- Infliximab (9 Studien, 3416 Patienten),
- Etanercept (13 Studien, 4869 Patienten),
- Adalimumab (14 Studien, 5308 Patienten),
- Certolizumab (5 Studien, 3131 Patienten) und

■ Golimumab (5 Studien, 2357 Patienten).

Andere Biologika wurden in 25 Studien verwendet:

■ Anakinra (4 Studien, 2791 Patienten),

■ Abatacept (8 Studien, 3609 Patienten),

■ Tocilizumab (8 Studien, 4733 Patienten) und

■ Rituximab (5 Studien, 2400 Patienten).

Die Kontrollgruppen wurden vorwiegend Methotrexat-basiert behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 24 Wochen.

Leicht erhöhtes Infektionsrisiko

Insgesamt wurden 98 opportunistische Infektionen berichtet, 75 bei Behandlung mit einem Biologikum und 23 in den Kontrollgruppen. Damit hatten die mit Biologika behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko, an

einer opportunistischen Infektion zu erkranken (Odds-Ratio [OR] 1,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,17–2,74). Dies entspricht 1,7 zusätzlichen opportunistischen Infektionen pro 1000 behandelten Patienten (Number needed to harm 582).

Biologika erhöhten das Risiko für eine Infektion mit Mykobakterien (OR 3,73; 95%-KI 1,72–8,13) und für alle viralen opportunistischen Infektionen (OR 1,91; 95%-KI 1,02–3,58) signifikant. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für alle Pilzinfektionen, P.-jirovecii-Pneumonie und Varicella-Zoster-Infektionen. Die Sterblichkeit an opportunistischen Infektionen unterschied sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls nicht.

Weil es sich um eine sehr seltene Komplikation handelt, können Daten zu Unterschieden zwischen den verschiedenen opportunistischen Infektionen und den eingesetzten Biologika nur

in groß angelegten Registern erhoben werden.

Fazit

Die Ergebnisse dieser großen Metaanalyse zeigen ein leicht, jedoch signifikant erhöhtes Risiko für eine opportunistische Infektion bei Behandlung von Rheumapatienten mit Biologika. Insbesondere das Risiko für eine Tuberkulose und virale Infektionen ist erhöht. Dies unterstreicht die Bedeutung des Tuberkulosescreenings vor Therapiebeginn.

Quelle

Kourbeti IS, et al. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: A meta-analysis. CID 2014;58:1649–57.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kawasaki-Syndrom

Infliximab zur Intensivierung der Primärtherapie geeignet?

Der Zusatz von Infliximab zur Primärbehandlung des akuten Kawasaki-Syndroms konnte die Therapieresistenz während einer Phase-III-Studie nicht senken. Jedoch war der Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Blocker gut verträglich und reduzierte die Fieberdauer, einige Entzündungsmarker, den Z-Score für die linke vordere absteigende Koronararterie sowie Reaktionen auf intravenöse Immunglobulin-Gaben.

Beim *Kawasaki-Syndrom* handelt es sich um eine akute, fieberhafte, systemische Erkrankung, die durch eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittleren Arterien charakterisiert ist; betroffen sind vor allem Kleinkinder. Das Kawasaki-Syndrom zählt zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, seine Ursachen sind allerdings unbekannt. Diskutiert wird eine infektiöse Entstehung, begünstigt durch eine entsprechende Genetik. Auf eine akute fieberhafte Phase, die durch Antibiotika nicht beeinflussbar ist, folgt eine subakute Phase mit typischen Schuppungen an Händen und Füßen. Die anschließende Rekonvaleszenzphase kann Monate dauern. Die

für die Langzeitmorbidity und -letalität verantwortlichen Herz- und Gefäßsymptome treten hauptsächlich in der Frühphase auf.

Als *Standardtherapie* für das Kawasaki-Syndrom gilt heute eine Kombination aus intravenös verabreichtem *Immunglobulin* und *Acetylsalicylsäure*. Damit konnte das Auftreten von Aneurysmen von 25 % auf 5 % gesenkt werden. Allerdings entwickelt sich bei 10 bis 20 % der Patienten mit Kawasaki-Syndrom nach einer Infusion von Immunglobulinen kombiniert mit Acetylsalicylsäure anhaltendes oder wieder ausbrechendes Fieber. Für diese Hochrisikopatienten wird nach einer Initialtherapie gesucht, um den Entzündungsprozess zu

stoppen und die intravenöse Immunglobulin-Resistenz und damit einhergehende Abnormitäten der Koronararterien zu verhindern.

In der akuten Phase des Kawasaki-Syndroms sind die Konzentrationen des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) und der löslichen TNF- α -Rezeptoren I und II erhöht, insbesondere bei solchen Kindern, die anschließend Aneurysmen der Koronararterien entwickeln. Erste Ergebnisse mit *Infliximab* (Remicade[®]), einem chimären monoklonalen Antikörper, der gegen TNF- α gerichtet ist, waren Erfolg versprechend. Das Fieber konnte schneller gesenkt und die Hospitalisierung stärker verkürzt werden als mit einer zweiten intravenösen Immunglobulin-Gabe.

Studienziel und -design

Ziel einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie war es, zu untersuchen, ob der Zusatz von Infliximab zur Standardtherapie aus intravenösem Immunglobulin und Acetylsalicylsäure beim akuten Kawasaki-Syndrom die Behandlungsresistenz senken und nachteilige Effekte auf die Koronararterien verhindern kann. Durchgeführt wurde die Studie zwischen März

Z-Score

(Beobachteter Wert - medianer Wert der Referenzpopulation)/Standardabweichung der Referenzpopulation.

Wichtiges Mittel in der Kinderkardiologie, um Körpermaße eines Kindes oder einer Gruppe von Kindern mit einer Referenzpopulation zu vergleichen.

2009 und August 2012 an zwei Kinderkrankenhäusern in den USA. Das Alter der Probanden bewegte sich zwischen 4 Monaten und 17 Jahren; alle litten über drei bis zehn Tage an hohem Fieber über 38 °C und wiesen die Kriterien der American Heart Association (AHA) für das Kawasaki-Syndrom auf. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Infliximab 5 mg/kg in 1 mg/ml intravenös über 2 Stunden verabreicht (98 Patienten)
- Kochsalzlösung 5 ml/kg intravenös (98 Patienten)

Patienten, Eltern, behandelnde Ärzte, Klinikpersonal, Mitglieder des Studienteams und Echokardiographen waren alle bezüglich der Medikation verblindet. Primäres Studienergebnis war die Differenz zwischen den beiden Studienarmen bezüglich der Therapieresistenz, definiert als Fieber von 38,0 °C oder höher, 36 Stunden bis 7 Tage nach Beendigung der Infusion von intravenösem Immunglobulin.

Ein Proband aus der Placebo-Gruppe wurde von der Studie ausgeschlossen, weil er vor Behandlungsbeginn eine Hypotonie entwickelte.

Studienergebnis

Im Hinblick auf die Therapieresistenz wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen beobachtet. Sie trat bei 11 (11,2%) der Probanden unter Behandlung mit Infliximab sowie bei 11 (11,3%) mit Placebo auf ($p=0,81$).

Unterschiede waren eher bei den sekundären Studienendpunkten zu erkennen. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten Patienten mit Infliximab weniger Fiebertage (durchschnittlich ein Tag für Infliximab versus zwei Tage für Placebo; $p<0,0001$).

In Woche 2 zeigte der Infliximab-Arm eine größere mittlere Abnahme in der Erythrozytensedimentationsrate

($p=0,009$) und eine doppelt so hohe Abnahme der Werte der linken vorderen absteigenden Koronararterie gemäß Z-Score (**Kasten**) ($p=0,045$) als die Placebo-Gruppe; allerdings war diese Differenz schon in Woche 5 nicht mehr signifikant.

Weiterhin ergab sich mit Infliximab eine größere mittlere Reduktion in der Konzentration von C-reaktivem Protein ($p=0,0003$) und in der absoluten Neutrophilenzahl ($p=0,024$) 24 Stunden nach der Behandlung als mit Placebo; in Woche 2 war dieser Unterschied aber ebenfalls nicht mehr sichtbar. In Woche 5 unterschied sich keiner dieser Laborwerte signifikant vom Ausgangswert.

Zu keinem Zeitpunkt wurden signifikante Differenzen zwischen den beiden Studienarmen bezüglich der Z-Scores in der rechten proximalen Arterie, altersadjustierten Hämoglobinwerte, Dauer des Krankenhausaufenthalts oder anderer Entzündungsmarker gemessen.

Reaktionen auf die intravenöse Verabreichung traten mit Infliximab nicht auf, gegenüber 13 Fällen (13,4%) mit Placebo ($p<0,0001$). Es wurde keine schwere unerwünschte Wirkung beob-

achtet, die mit der Infusion von Infliximab in Verbindung gestanden hätte.

Fazit

Die Hoffnung, dass sich mit dem TNF- α -Blocker Infliximab die Therapieresistenz beim akuten Kawasaki-Syndrom senken lässt, konnte mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Auffallend war die niedrige Therapieresistenzrate in der Placebo-Gruppe, die es erschwerte, signifikante Unterschiede im primären Studienergebnis zu beobachten. Jedoch erwies sich Infliximab als sicher und gut verträglich und hinsichtlich sekundärer Studienergebnisse wie Fiebertage, Z-Score der linken vorderen absteigenden Koronararterie, Entzündungsmarker oder Reaktionen auf die intravenöse Immunglobulin-Gabe als vorteilhaft.

Quelle

Tremoulet AH, et al. Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *www.thelancet.com*. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62298-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62298-9).

Dr. Barbara Ecker-Schlippf, Holzgerlingen

Akute myeloische Leukämie**Überlebensvorteil durch Gemtuzumab Ozogamicin?**

Wird Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zu einer konventionellen Induktionstherapie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ohne ungünstige zytogenetische Charakteristika eingesetzt, ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil. Dies ergab eine Metaanalyse mit den Daten von 3325 erwachsenen Patienten aus fünf randomisierten Studien [1].

Als erstes Antikörper-Immuntoxin-Konjugat weltweit war Gemtuzumab Ozogamicin (GO) (Mylotarg®, Pfizer) im Jahr 2000 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung älterer Patienten mit einem AML-Rezidiv zugelassen worden, für die eine intensiviertere Therapie nicht angezeigt war. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) lehnte jedoch 2007/2008 die Zulassung von GO ab. Die Ablehnung

wurde mit nicht überzeugenden Daten zur Wirksamkeit bei gleichzeitigem Vorliegen von schweren unerwünschten Wirkungen begründet.

Insbesondere die Daten der SWOG-S0106-Studie (South West Oncology Group) führten dann im Jahr 2010 zur Marktrücknahme von GO in den USA [2]. Diese Studie war vorzeitig abgebrochen worden, weil in der GO-Gruppe eine erhöhte frühe Sterblichkeit (6% vs. 1%) beobachtet wurde, die durch einen späteren erhöhten Nutzen

Es stand in der AMT

Akute myeloische Leukämie: Ist die Zeit reif für die Wiedereinführung von Gemtuzumab-Ozogamicin?

Arzneimitteltherapie 2014;32:182-4.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

nicht ausgeglichen werden konnte. Bemerkenswert war jedoch, dass die *Frühsterblichkeit* in der Kontrollgruppe mit Daunorubicin und Cytarabin sehr niedrig war, während sie in der GO-Gruppe plus Chemotherapie den Erwartungen bei konventioneller Therapie entsprach. Zudem war die *Daunorubicin-Dosierung* in der GO-Gruppe 25% niedriger als in der Kontrollgruppe, was retrospektiv als Nachteil für die Verum-Gruppe angesehen werden kann.

Metaanalyse aus fünf Studien

Weil nach wie vor unklar war, ob GO für AML-Patienten einen Nutzen bei gleichzeitig akzeptabler Frühsterblichkeit hat, wurde eine Metaanalyse durchgeführt, in der die individuellen Patientendaten aus fünf Studien mit Erwachsenen eingeschlossen waren, in denen GO in Kombination mit einer Standard-Induktionstherapie verwendet worden war. *Primärer Endpunkt* war das *Gesamtüberleben*.

Die zusätzliche Gabe von GO zu einer Standard-Induktionstherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren (Odds-Ratio [OR] 0,90; 95%-Konfidenzintervall 0,82–0,98; $p=0,01$). Dieser Effekt war von der Dosierung unabhängig. Nach sechs Jahren war der Überlebensvorteil vor allem bei den Patienten mit *günstigem zytogenetischem Profil* deutlich (OR 0,47; 0,31–0,73; $p=0,0006$), er war jedoch auch bei Patienten mit *intermediärem zytogenetischem Risiko* zu sehen (OR 0,84; 0,75–0,95; $p=0,005$). Bei Patienten mit ungünstigem zytogenetischem Profil ergab sich kein Nutzen von GO (OR 0,99; 0,83–1,18; $p=0,9$). Die *30-Tage-Sterblichkeit* stieg mit GO nicht signifikant an (OR 1,28; 0,97–1,70; $p=0,08$), wobei das Risiko bei höherer Dosierung von 6 mg/m² höher zu sein schien als bei einer Dosierung von 3 mg/m². Nur in der SWOG-S0106-Studie war die 30-Tage-Sterblichkeit mit GO signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Wurden diese Daten bei der Analyse ausgeschlossen, war die 30-Tage-Sterblichkeit bei den verbleibenden 2728 Patienten nicht erhöht (OR 1,13; 0,84–1,54; $p=0,4$).

Ergebnis rechtfertigt erneute Überprüfung der Zulassung

Kharfan-Dabaja weist in einem begleitenden Kommentar zur Metaanalyse

darauf hin, dass die AML eine sehr heterogene Erkrankung ist, deren klinische Charakteristika durch das Zusammenwirken genetischer und molekularer Faktoren bestimmt werden. Wenn man den in einzelnen Studien und in dieser Metaanalyse nachgewiesenen Überlebensvorteil bei Patienten mit günstigem und intermediärem zytogenetischen Profil ignoriere, würde dies dem Streben nach einer stärker individualisierten Therapie widersprechen [3].

Die Autoren der Metaanalyse sowie der Kommentator sind der Ansicht, dass diese Ergebnisse eine erneute Überprüfung der GO-Daten durch die Zulassungsbehörden rechtfertigen und die Substanz damit möglicherweise wieder für die Therapie verfügbar wird.

Literatur

1. Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70281-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70281-5).
2. Petersdorf SH, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:4854-60, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-466706>.
3. Kharfan-Dabaja M. A new dawn for gemtuzumab ozogamicin? *Lancet Oncol* 2014, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70289-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70289-X).

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Propranolol bei komplikationsträchtigen Hämangiomen
Einziges zugelassenes Arzneimittel gegen Gefäßmissbildungen bei Säuglingen

Für therapiebedürftige Hämangiome bei Säuglingen gibt es jetzt erstmals ein zugelassenes Arzneimittel. Das Präparat enthält Propranolol-Hydrochlorid und hat in einer Zulassungsstudie bei 60% der Kinder eine (fast) vollständige Abheilung der Läsion bewirkt. Die Ergebnisse wurden auf einer Pressekonferenz von Pierre Fabre vorgestellt.

Bei 3 bis 10% aller Säuglinge und bis zu 30% der Frühgeborenen treten infan-

tile Hämangiome (IH), auch bekannt als „Blutschwämmchen“, im ersten

Lebensjahr auf. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen.

Die gutartigen Tumoren der Kapillaren erreichen in der Regel nach drei Monaten ihre Endgröße und bilden sich meist bis zum Schulalter spontan zurück.

In etwa 12% der Fälle ist aber eine Intervention notwendig, weil die Gefahr von Blutungen, schmerzhaften Ulzerationen, funktionellen Einschränkungen, dauerhaften Entstellungen oder sogar lebensbedrohlichen Komplikationen besteht.

Erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapie

Die Therapie kann etwa unter Anwendung eines gepulsten Farbstofflasers (Pulsed-Dye-Laser, PDL) erfolgen. Arzneimittel waren bis vor kurzem nicht zugelassen, abgesehen von der systemischen Glucocorticoid-Gabe für Angiome allgemein. Off Label wurden auch Interferon alfa und das Chemotherapeutikum Vincristin angewandt.

Vor wenigen Jahren entdeckten französische Wissenschaftler, dass systemisch verabreichtes Propranolol das Wachstum der Hämangiome hemmen kann [1]. Die Firma Pierre Fabre übernahm die pharmazeutische präklinische und klinische Entwicklung. Ende April 2014 wurde nun Hemangirol® von der European Medicines Agency zugelassen. Es ist damit die erste und bisher einzige zugelassene Therapieoption für Kinder mit proliferativem infantilem Hämangiom. Zudem ist es das zweite Präparat überhaupt, das nach der „Paediatric Use Marketing Authorization“ (PUMA; Zulassung von bewährten Wirkstoffen speziell für die Pädiatrie) zugelassen wurde.

Internationale Zulassungsstudie

Eine der drei klinischen Zulassungsstudien war eine adaptive Phase-II/III-Studie, in der zunächst das optimale Therapieregime ermittelt und dann dieses auf den Prüfstand gestellt wurde. Es waren 460 Säuglinge im Alter von fünf Wochen bis fünf Monaten aus 16 Ländern eingeschlossen.

Beim primären Endpunkt zählte nur die „vollständige oder fast vollständige Rückbildung in Woche 24 gegenüber Tag 0“. Als fast vollständige Rückbildung war eine „minimale Ausprägung von Teleangiektasien, Erythem, Haut-

verdickung, leichte Schwellungen und/oder Verformung von anatomischen Landkarten“ definiert.

Sechs Monate Behandlung

Die Studie war anfangs fünfarmig: Die Kinder erhielten Propranolol 1 mg/kg/Tag über drei oder sechs Monate, 3 mg/kg/Tag über drei oder sechs Monate oder Placebo. In den Gruppen mit dreimonatiger Therapie wurde die Gabe verblindet mit Placebo fortgeführt.

Die Interimsanalyse zur Ermittlung des besten Therapieschemas erfolgte planmäßig, nachdem die ersten 195 Säuglinge die Behandlung absolviert hatten. Am wirksamsten zeigte sich die Therapie mit 3 mg/kg/Tag Propranolol über sechs Monate; damit erreichten 62,8% der Säuglinge das Behandlungsziel. In der Gruppe mit 1 mg/kg/Tag über sechs Monate waren es nur 37,5%, in den drei anderen Gruppen lagen die Erfolgsraten unter 10%.

Hämangiom bei drei von fünf Kindern (fast) abgeheilt

In die Hauptanalyse wurden nur noch die Gruppe mit 3 mg/kg/Tag über sechs Monate und die Placebo-Gruppe einbezogen. Eine vollständige oder fast vollständige Abheilung wurde hier bei 60,4% der Kinder im Verum- vs. 3,6% im Kontrollarm verzeichnet. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,0001$) und übertraf sogar die Erwartungen der Statistiker. Bei 88% der Säuglinge zeigte sich eine signifikante Besserung bereits ab der fünften Therapiewoche [2].

Wenig Bradykardien

Die Behandlung wurde allgemein gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Erbrechen und

Diarrhö, Atemwegsinfektionen, Unruhe und Schlafstörungen sowie periphere Kälte. Es traten je zwei Fälle von Bradykardie und von asymptomatischer Hypoglykämie sowie sechs Fälle von Hypotension auf [2]. Auch die Beobachtungen im „Compassionate-Use-Programm“ mit rund 1600 weiteren Kindern zeigten keine dosisabhängigen kardiovaskulären Nebenwirkungen. Hemangirol® wurde speziell für Säuglinge entwickelt und enthält weder Zucker noch Alkohol, Parabene oder Konservierungsstoffe.

Früher Therapiebeginn

Die Behandlung mit Hemangirol® muss im Alter zwischen fünf Wochen und fünf Monaten eingeleitet werden. Die Tagesdosis wird in zwei Einzeldosen aufgeteilt, die morgens und abends beim Füttern in der mitgelieferten Oralspritze verabreicht werden. Die Lösung mit Erdbeer- und Vanilleschmack kann bei Bedarf auch in etwas Milch oder Saft eingerührt und mit der Flasche gegeben werden; die Stabilität des Wirkstoffs ist gewährleistet.

Die Dosis wird in den ersten drei Wochen unter ärztlicher Aufsicht bis auf die Erhaltungsdosis von 3 mg/kg/Tag auftitriert. Die Behandlung sollte über insgesamt sechs Monate erfolgen; beim Absetzen ist kein Ausschleichen notwendig. Hemangirol® wird zuerst in Deutschland verfügbar sein, voraussichtlich ab September 2014 (Abb. 1).

Quelle

Dr. Marc Pleimes, Heidelberg, Prof. Dr. Regina Fölster-Holst, Kiel; Launch-Pressekonferenz „Hemangirol® – erstes und einziges zugelassenes Präparat in der systemischen Behandlung von proliferativen infantilen Hämangiomen“, veranstaltet von Pierre Fabre im Rahmen der 24. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie, München, 24. Juli 2014.

Literatur

1. Léauté-Labrèze C, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. NEJM 2008;358:2649–51.
2. Fachinformation Hemangirol® 3,75 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Stand: April 2014.

Simone Reisdorf,
Erfurt

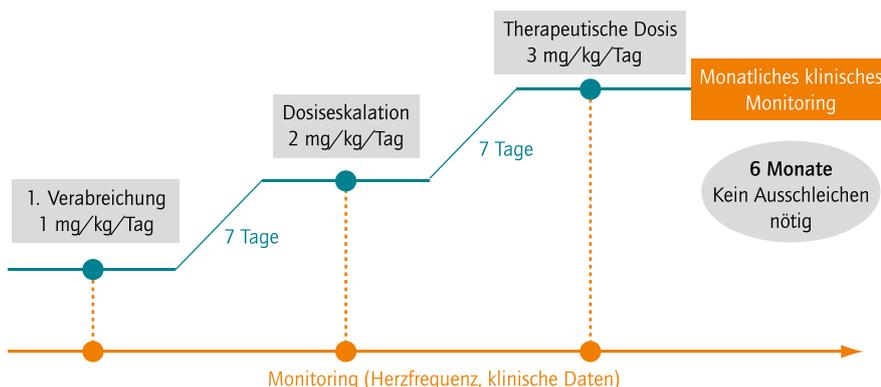


Abb. 1. Die Dosis von Hemangirol® wird auf zwei Gaben am Tag verteilt und über drei Wochen auf 3 mg/kg/Tag auftitriert. [Quelle: Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH]

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Integrin- $\alpha_4\beta_7$ -Antagonist als erstes darmselektives Biologikum zugelassen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sprechen auf konventionelle Therapien oder Tumornekrosefaktor-alpha(TNF- α)-Blocker häufig unzureichend oder im Verlauf der Erkrankung nicht mehr an. Für diese Patienten ist mit Vedolizumab (Entyvio®) seit Juli eine neue Therapieoption verfügbar. Der monoklonale Antikörper bindet selektiv an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf aktivierten Lymphozyten und verhindert die Adhäsion der Lymphozyten am Gefäßendothel und die nachfolgende Migration ins Darmgewebe, sodass die lokale Entzündung eingedämmt wird. Daten der Zulassungsstudien wurden bei einer Pressekonferenz der Takeda GmbH im Juni in Berlin vorgestellt.

Schnelle Abheilung entzündeter Darmanteile, Reduktion chirurgischer Intervention, steroidfreie Langzeitremission – das sind die Behandlungsziele bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Eingesetzt werden dazu konventionelle Therapien wie Aminosalicylate, Glucocorticoide und Immunsuppressiva sowie Biologika wie TNF- α -Inhibitoren. Ein Großteil der Patienten spricht auf TNF- α -Inhibitoren jedoch nicht an: Etwa 35 % sind Primär- und 20 % Sekundärversager [1–3].

Diesen Patienten steht mit dem biotechnologisch hergestellten, humanisierten, monoklonalen Antikörper Vedolizumab (Entyvio®) eine Therapiealternative zur Verfügung, die über einen neuartigen, hoch darmselektiven Wirkungsmechanismus verfügt. Vedolizumab blockiert durch Bindung an das Adhäsionsmolekül $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf proinflammatorischen Lymphozyten deren Interaktion mit dem mukosalen Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (MAdCAM-1) auf Endothelzellen. In der Folge wird die Migration der Lymphozyten in das Darmgewebe eingeschränkt und die Entzündung eingedämmt. Der Integrin-Antagonist bindet nicht an $\alpha_4\beta_1$ -Integrin und hat somit keine Auswirkung auf die Immunantwort im zentralen Nervensystem.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab ist in drei randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studien (GEMINI 1, 2 und 3) [4–6] mit insgesamt 2426 Patienten mit CED und Versagen auf mindestens eine herkömmliche Therapie nachgewiesen. Die Daten bilden die Grundlage für die amerikanische und europäische

Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach Versagen konventioneller Therapie oder TNF- α -Blockade.

GEMINI 1 bei Colitis ulcerosa

Die Patienten erhielten in einer sechswöchigen Induktionsphase 300 mg Vedolizumab oder Plazebo (Woche 0 und 2). Bei Ansprechen wurden sie in drei Arme randomisiert, die Verum (300 mg) in vier- oder achtwöchigem Abstand oder Plazebo bis Woche 52 als Erhaltungstherapie erhielten. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen, definiert als Reduktion des Gesamt-Mayo-Scores von ≥ 3 Punkten und $\geq 30\%$ ab Baseline mit gleichzeitiger Abnahme beim Subscore für rektale

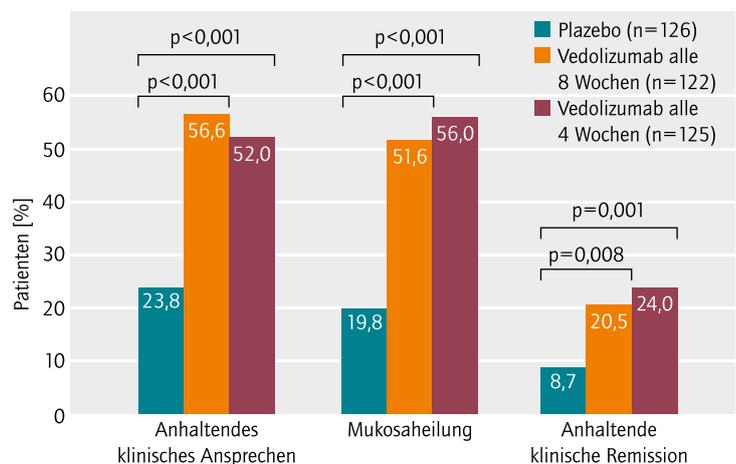
Blutungen von ≥ 1 Punkt oder einem absoluten Subscore für rektale Blutungen von ≤ 1 Punkt bis Woche 6 sowie für die Erhaltungsphase der Anteil von Patienten mit klinischer Remission in Woche 52.

Unter Vedolizumab kam es in Woche 6 signifikant häufiger zu klinischem Ansprechen (47,1% vs. 25,5%), klinischer Remission (16,9% vs. 5,4%) und Mukosaheilung (40,9% vs. 24,8%). In Woche 52 erreichten 44,8% (im 4-Wochen-Arm) bzw. 41,8% (im 8-Wochen-Arm) eine klinische Remission vs. 15,9% unter Plazebo. Auch in den sekundären Endpunkten der Erhaltungsphase mit andauerndem klinischen Ansprechen, Mukosaheilung und Glucocorticoid-freier Remission war Vedolizumab Plazebo signifikant überlegen (Abb. 1).

GEMINI 2 bei Morbus Crohn

Das Design der Studie entsprach GEMINI 1.

In Woche 6 erreichten 14,5% vs. 6,8% eine klinische Remission, definiert als CDAI(Crohn's disease activity index)-Score ≤ 150 Punkte. Im CDAI-100-Ansprechen war der Unterschied mit 31,4% vs. 25,7% nicht signifikant. In Woche 52 erreichten mit 36,4% bzw. 39% signifikant mehr Patienten eine klinische Remission verglichen mit Plazebo (21,6%). Wie in GEMINI 1 zeigte sich Vedolizumab auch hier in den sekundären Endpunkten Plazebo signifikant überlegen.



mittl. Δ (95%-KI)			
Vedolizumab alle 8 Wochen vs. Plazebo	32,8 (20,8–44,7)	32,0 (20,3–43,8)	11,8 (3,1–20,5)
Vedolizumab alle 4 Wochen vs. Plazebo	28,5 (16,7–40,3)	36,3 (24,4–48,3)	15,3 (6,2–24,4)

Abb. 1. Ergebnisse Erhaltungsphase GEMINI 1, sekundäre Endpunkte. Alle Patienten erhielten in der Induktionsphase Vedolizumab 300 mg (Woche 0 und 2) [mod. nach 4]; KI: Konfidenzintervall

GEMINI 3 bei Anti-TNF- α -Versagern

In der Studie wurde Vedolizumab an Patienten mit Morbus Crohn nach Versagen einer TNF- α -Blockade und/oder Immunmodulation und/oder Glucocorticoid-Therapie untersucht. Primärer Endpunkt war die klinische Remission (CDAI \leq 150 Punkte) in Woche 6 bei Anti-TNF- α -Versagern (75% der Patienten). Der Endpunkt wurde mit 15,2% vs. 12,1% nicht erreicht. In den sekundären Endpunkten war der Unterschied jedoch statistisch signifikant: 19% vs. 12% der Gesamtpopulation erreichten eine klinische Remission in Woche 6. In Woche 10 war klinische Remission unter Vedolizumab sowohl bei den Anti-TNF- α -Versagern signifikant häufiger (26,6% vs. 12,1%) als auch bei der Gesamtgruppe (28,7% vs. 13%). Das Ergebnis für die anhaltende klinische Remission war wiederum nur in der Gesamtpopulation signifikant, während das CDAI-100-Ansprechen in Woche 6 und 10 bei Anti-TNF- α -Versagern und in der Gesamtpopulation signifikant häufiger war.

Sicherheit und Verträglichkeit

Vedolizumab zeigte über die Dauer von 52 Wochen in GEMINI 1 und 2 ein gutes Sicherheitsprofil mit einer Rate an Nebenwirkungen auf Placebo-Niveau. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen waren mit 9% vs. 10% vergleichbar. Das Gleiche gilt für schwere Infektionen wie Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, der Harnwege sowie Sinusitis (0,07 vs. 0,06 Infektionen pro Patientenjahr). Die meisten Patienten setzten die Therapie nach Abklingen der Infektion fort. Infusionsbedingte Reaktionen waren mit 4% vs. 3% ebenfalls vergleichbar.

Fazit

Mit Vedolizumab steht für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn eine neue Therapiestrategie zur Verfügung, die auch beim Versagen einer Anti-TNF- α -Behandlung eine wirksame Option ist. Das Sicherheitsprofil des Integrin-Antagonisten ist bei Darmselektivität gut.

Quelle

Prof. Dr. med. Daniel C. Baumgart, Berlin, Prof. Dr. med. Britta Siegmund, Berlin; Launch-Pressekonferenz „Vedolizumab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Erste darmselektive CED-Therapie“, Berlin, 18. Juni 2014, veranstaltet von Take-da GmbH.

Literatur

1. Gisbert JP, et al. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-7.
2. Yanai H, et al. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-98.
3. Ben-Horin S, et al. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95.
4. Feagan B, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
5. Sandborn W, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
6. Sands BE, et al. Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *ECCO 2013*, Abstract 11.

Michael Koczonek,
Bremen

Plaque-Psoriasis

Anti-IL-17A-Antikörper in der Pipeline

Patienten mit moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte) profitieren von der Therapie mit Secukinumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Interleukin-17A (IL-17A). Secukinumab wirkt rasch und anhaltend gegen Juckreiz, Schuppung und Schmerz. Die meisten Patienten erreichen damit eine mindestens 75%ige Besserung. Aktuelle Daten wurden auf einer Pressekonferenz in Frankfurt/Main, im Nachgang zur Jahrestagung der American Academy of Dermatology (AAD) im März 2014 in Denver, präsentiert und diskutiert.

Bei Psoriasis spielt das Immunsystem offenbar eine größere Rolle als gedacht. So wird ein Zusammenhang von Plaque-Psoriasis der Haut und systemischer Inflammation diskutiert. Diese These wird durch die hohe Rate entzündlicher Komorbiditäten untermauert: Gelenkentzündungen (Psoriasis-Arthritis), Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und alle Komponenten des Insulinresistenz-Syndroms treten bei Patienten mit Schuppenflechte häufiger auf als sonst.

Dazu kommt, dass fast alle Psoriasis-Patienten (89%) unter ihrer äußeren Erscheinung leiden, sich deshalb viele aus ihrem sozialen Umfeld zurückziehen und berufliche und private Rückschläge erleiden. Bei jedem Vierten führt dies sogar zu depressiven Episoden [1].

Die bisherigen Therapieoptionen genügen oft nicht, um die Psoriasis-Symptomatik effektiv zu bessern, insbesondere bei moderater bis schwerer Verlaufsform. So sind je nach Quelle

bis zu 85% der Patienten mit ihrer aktuellen Therapie unzufrieden oder nur teilweise zufrieden und wünschen sich neue medikamentöse Optionen [2].

Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung ist Interleukin-17 (IL-17): Insbesondere der Subtyp IL-17A ist bei Psoriasis-Patienten verstärkt exprimiert und wird als ein Treiber der Erkrankung betrachtet. Ein IL-17A-Blocker, der sich derzeit in der klinischen Prüfung befindet, ist der vollständig humane monoklonale Antikörper Secukinumab (AIN457).

Geeignet für die Selbstinjektion

Auf der Jahrestagung der AAD wurden Interimsanalysen zweier Phase-III-Studien vorgestellt, in denen sich die Patienten Secukinumab alle vier Wochen selbst injizierten, entweder in der Dosis von 300 mg oder 150 mg, oder sie erhielten ein Placebo. Das primäre Studienziel war die mindestens 75%ige Besserung der Symptomatik laut Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75) in der zwölften Behandlungswoche.

Die Resultate sind überzeugend. So erreichten in der FEATURE-Studie (First study of secukinumab in prefilled syringes in subjects with chronic plaque-type psoriasis response) 75,9% der Patienten mit 300 mg Secukinumab vs. 0,0% der Kontrollpatienten eine PASI-75-Antwort ($p < 0,0001$) [3].

In der JUNCTURE-Studie (Judging the efficacy of secukinumab in patients with psoriasis using autoinjector: a clinical trial evaluating treatment results) wurde die PASI-75-Antwort von 86,7% der Patienten mit Secukinumab 300 mg vs. 3,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,0001$). Die Therapie mit Secukinumab wurde allgemein gut vertragen [4]. Die meisten Patienten kamen mit der Selbstinjektion gut zurecht, wie zusätzliche Befragungen zu FEATURE und JUNCTURE ergaben [5, 6].

Besser als das Vergleichsmedikament

Bereits beim Kongress European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) im Oktober 2013 in Istanbul waren die Phase-III-Studien FIXTURE und ERASURE präsentiert worden. Die Besonderheit in FIXTURE war ein vierter Studienarm mit einem aktiven Komparator: Etanercept 50 mg zweimal wöchentlich.

Primärer Endpunkt war auch hier PASI-75 in Woche 12; er wurde unter

Secukinumab 300 mg und 150 mg, Etanercept und Placebo bei 77,1 vs. 67,0 vs. 44,0 vs. 4,9% der Patienten erreicht. Ein laut ärztlicher Beurteilung klares oder fast klares Hautbild hatten 62,5 vs. 51,1 vs. 27,2 vs. 2,8% der Teilnehmer.

Rascher und anhaltender Effekt

Dabei wirkte Secukinumab auffallend rasch: Schon drei Wochen nach Behandlungsbeginn war in FIXTURE bei jedem zweiten Patienten unter Secukinumab 300 mg die Hälfte der Symptome verschwunden; mit der geringeren Dosis dauerte dies gut vier Wochen und mit Etanercept etwa siebeneinhalb Wochen.

In Denver wurden nun Langzeitergebnisse der FIXTURE-Studie gezeigt. Demnach stieg der Anteil der PASI-75-Responder bis Woche 16 weiter an und lag dann unter Therapie mit 300 mg und 150 mg Secukinumab bzw. Etanercept bei 86,7 vs. 75,5 vs. 58,5%. Die meisten Patienten konnten diesen Erfolg auch halten: 84,3 vs. 82,2 vs. 72,5% der Responder aus Woche 12 erfüllten noch in Woche 52 die Kriterien der PASI-75-Antwort [7].

Quelle

Dr. med. Sandra Philipp, Berlin; Post-AAD-Pressekonferenz „Update Plaque-Psoriasis“, Frankfurt/Main, 29. April 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Russo PA, et al. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol* 2004;45:155–9; quiz 60–1.
2. Lebwohl MG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *JAAD* 2014;70:871–81, e1–30.
3. Blauvelt A, et al. Secukinumab efficacy and safety in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from the judging the efficacy of secukinumab in patients with psoriasis using autoinjector: a clinical trial evaluating treatment results trial (JUNCTURE). *AAD*, März 2014, Denver/USA, Poster Nr. 8054.
4. Paul C, et al. Secukinumab efficacy and safety: results from the first study of secukinumab in prefilled syringes in subjects with chronic plaque-type psoriasis response at 12 weeks (FEATURE). *AAD*, März 2014, Denver/USA, Poster Nr. 8053.
5. Kingo K, et al. Secukinumab prefilled syringes demonstrate patient satisfaction: Analysis of the self-injection assessment questionnaire (SIAQ) in the FEATURE study. *AAD*, März 2014, Denver/USA, Poster Nr. 8137.
6. Kreutzer K, et al. Secukinumab autoinjectors demonstrate patient satisfaction: An analysis of the self-injection assessment questionnaire (SIAQ) in the JUNCTURE Study. *AAD*, März 2014, Denver/USA, Poster Nr. 8417.
7. Reich K, et al. Secukinumab sustainability of response in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: A subanalysis from the FIXTURE study. *AAD*, März 2014, Denver/USA, Poster Nr. 8101.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Hypercholesterolemie

PCSK9-Inhibitoren: Neuer Therapieansatz zur Cholesterolsenkung

Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) stellen ein neues Therapieprinzip bei Hyperlipidämie dar. Evolocumab und Alirocumab sind monoklonale Antikörper, die in Phase-II- als auch in Phase-III-Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab wurden im Rahmen eines Symposiums der Firma Amgen im April 2014 auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim vorgestellt.



Mit einem Kommentar von Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Erhöhte Cholesterolverwerte sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Durch Lebensstiländerung und medikamentöse Behandlung kann der

Cholesterolspiegel gesenkt werden. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 mit über 90 000 Patienten, die eine Therapie mit CSE-Hemmern erhielten,

ergab, dass durch eine Reduktion des LDL(Low density lipoprotein)-Cholesterolverwerts um 1 mmol/l (39 mg/dl) die Rate kardialer Ereignisse um 23%, die Rate vaskulärer Ereignisse um 21% und die Gesamtmortalität um 12% gesenkt werden konnten [1]. In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) wird für Patienten mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse die Senkung des LDL-Cholesterolspiegels auf < 70 mg/dl empfohlen [5]. Diese zielwertorientierte Therapie ist aber durchaus umstritten. Da in vielen Studien zwischen der Cholesterolsenkenden Behandlung und dem Mortalitätsrisiko durch Herzinfarkt keine lineare Beziehung bestand, wurde die Strategie der festgelegten CSE-Hemmer-Dosis („Fire and

forget approach“) entwickelt. Mit 1629 Millionen DDD (daily drug doses) im Jahr 2012 gehören die CSE-Hemmer zu den am meisten verordneten und mittlerweile unumstritten wirksamsten lipidsenkenden Arzneimitteln [7]. Dennoch werden bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die entsprechend niedrige LDL-Cholesterolverte haben sollen – beispielsweise bei Patienten mit familiärer Hypercholesterolämie –, die Zielwerte häufig nicht erreicht. In einer französischen Studie mit Daten von 1669 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie wurde ein LDL-Cholesterolverwert von weniger als 100 mg/dl nur von 10,4% der Patienten erreicht [2]. Selbst bei Patienten mit maximaler Therapie (hochdosierter CSE-Hemmer plus einem weiteren lipidsenkenden Arzneistoff) wurde ein LDL-Cholesterolverwert <100 mg/dl nur von 18,8% erreicht.

PCSK9-Inhibitoren

Einen neuen und sehr hoffnungsvollen Therapieansatz stellen die Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) dar. Die Aufnahme von LDL-Cholesterol aus dem Blut in die Leber erfolgt über LDL-Rezeptoren. LDL-Rezeptoren und daran gebundenes LDL-Cholesterol werden durch Endozytose in die Leberzelle aufgenommen. Die LDL-Rezeptoren werden danach zurück zur Plasmamembran transportiert und stehen für die erneute Cholesterol-Aufnahme bereit. Da die LDL-Rezeptoren ungefähr

nach 10 Minuten wieder in der Plasmamembran zur Verfügung stehen und eine Lebensdauer von etwa 20 Stunden haben, kann dieser Vorgang, das sog. „Recycling“ des LDL-Rezeptors ungefähr 100- bis 150-mal stattfinden. Die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PCSK9) reguliert den LDL-Cholesterolspiegel, indem sie das „Recycling“ von LDL-Rezeptoren beeinflusst: An PCSK9 gebundene LDL-Rezeptoren werden nicht wieder an die Zelloberfläche befördert und stehen somit nicht mehr für die LDL-Bindung zur Verfügung. Daraus resultiert ein Anstieg des LDL-Cholesterolspiegels. Entdeckt wurde die Bedeutung von PCSK9 durch Patienten, die Mutationen im *PCSK9-Gen* aufwiesen und sowohl erniedrigte LDL-Cholesterol-Werte als auch ein erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko hatten [4]. Eine PCSK9-Inhibition würde die Expression von LDL-Rezeptoren erhöhen und zur Senkung des LDL-Cholesterols im Plasma führen. In einer Studie von Werner et al. stellte sich die PCSK9-Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankung unter einer Therapie mit CSE-Hemmern sogar als Prädiktor für das Erleiden eines kardiovaskulären Ereignisses heraus [9]. In der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten sind momentan die PCSK9-Inhibitoren *Alirocumab* und *Evolocumab*, bei denen es sich um monoklonale Antikörper handelt.

Evolocumab

In der Phase-III-Studie LAPLACE-2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab bei 2067 Patienten mit Hypercholesterolämie oder gemischter Dyslipidämie untersucht. Die Patienten erhielten bereits einen CSE-Hemmer oder Ezetimib. Die Patienten bekamen dann zusätzlich entweder Plazebo (n=558), alle zwei Wochen 140 mg Evolocumab (n=221) oder einmal pro Monat 420 mg Evolocumab (n=1117). Die LDL-Cholesterolspiegel waren nach 12 Wochen um 63% (140-mg-Gruppe) und 72% (420-mg-Gruppe) niedriger im Vergleich mit Plazebo.

In einer Vielzahl weiterer Studien konnte die Wirksamkeit von Evolocumab gezeigt werden. Beispielsweise bei Patienten, die nicht mit CSE-Hemmern vorbehandelt waren (MENDEL-2), die CSE-Hemmer nicht vertragen haben (GAUSS-2) oder bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie (RUTHERFORD-2).

Studie DESCARTES. In der doppelblinden und Plazebo-kontrollierten 52-wöchigen Studie DESCARTES (Durable effect of PCSK9 antibody compared with placebo study) wurden 901 Patienten mit Hyperlipidämie eingeschlossen [3]. Die Patienten erhielten zu Beginn der Studie eine lipidsenkende Therapie, die entweder aus einer Diät bestand oder aus einer medikamentösen Behandlung (Atorvastatin 10 mg/Tag, Atorvastatin 80 mg/Tag oder Atorvastatin 80 mg/Tag + Ezetimib 10 mg/Tag). Patienten mit einem LDL-Cholesterolverwert von mindestens 75 mg/dl

Tab. 1. LDL-Cholesterolverte zu Studienbeginn und nach 52 Wochen in der Studie DESCARTES [3]

	Nur Diät		Diät + 10 mg Atorvastatin		Diät + 80 mg Atorvastatin		Diät + 80 mg Atorvastatin + 10 mg Ezetimib		Alle Patienten	
	Plazebo (n=37)	Evolocumab (n=74)	Plazebo (n=129)	Evolocumab (n=254)	Plazebo (n=73)	Evolocumab (n=145)	Plazebo (n=63)	Evolocumab (n=126)	Plazebo (n=302)	Evolocumab (n=599)
Mittlerer LDL-C-Wert (± SD) zu Studienbeginn [mg/dl]	112,3 ± 15,9	111,6 ± 15,2	98,4 ± 14,5	101,3 ± 15,1	96,2 ± 13,3	94,6 ± 12,9	119,8 ± 32,4	116,8 ± 35,3	104,0 ± 21,6	104,2 ± 22,1
Mittlerer LDL-C-Wert (± SD) nach 52 Wochen [mg/dl]	117,3 ± 4,3	53,5 ± 2,7	103,9 ± 2,3	44,7 ± 1,5	104,6 ± 3,7	49,6 ± 3,1	115,0 ± 5,6	63,9 ± 4,1	107,9 ± 1,9	50,9 ± 1,4
%uale Änderung des LDL-Werts nach 52 Wochen ¹	4,2 ± 3,5	-51,5 ± 2,4	6,9 ± 2,2	-54,7 ± 1,5	10,1 ± 4,3	-46,7 ± 3,1	1,7 ± 4,3	-46,8 ± 3,0	6,8 ± 1,8	-50,1 ± 1,2

LDL-C: LDL-Cholesterol, ¹: bestimmt mit der Methode der kleinsten Quadrate (least-squares mean)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

erhielten dann alle vier Wochen entweder Plazebo oder Evolocumab (s. c. 420 mg). Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung des LDL-Cholesterols nach 52 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die absolute LDL-Cholesterol-Reduktion, der Anteil der Patienten mit einem LDL-Cholesterolwert < 70 mg/dl, die prozentuale Änderung des HDL- und VLDL-Cholesterols sowie des Apolipoprotein-B-Werts.

Von den 901 eingeschlossenen Patienten beendeten 88,4% (n=800) die 52-wöchige Studie.

Nach 52 Wochen Behandlung betrug die mittlere Reduktion des LDL-Cholesterols in der Evolocumab-Gruppe, unter Berücksichtigung der Änderung in der Plazebo-Gruppe, 57% (Tab. 1). Die Änderung des LDL-Cholesterols war in allen Subgruppen mit unterschiedlichen Zusatztherapien in der Evolocumab-Gruppe signifikant höher als in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,001$ in jeder Gruppe, Tab. 1).

Auch die Werte für Apolipoprotein B, Lipoprotein(a) und Triglyceride sanken unter der Evolocumab-Therapie im Vergleich mit Plazebo signifikant. Der HDL-Cholesterol-Wert stieg bei den Patienten, die mit Evolocumab behandelt wurden signifikant um $5,4 \pm 1,1\%$ gegenüber Plazebo ($p < 0,001$). Die Plasmaspiegel von ungebundenem PCSK9 waren eine Woche nach der Evolocumab-Behandlung in allen Subgruppen um etwa 90% gesunken. Nach vier Wochen war der PCSK9-Spiegel bei den Patienten, die zusätzlich nur eine Diät erhielten am niedrigsten, bei den Patienten mit der Atorvastatin/Ezetemib-Therapie am höchsten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in der Evolocumab- und Plazebo-Gruppe mit einer ähnlichen Häufigkeit auf (74,8% vs. 72,2%). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Evolocumab-Gruppe waren Nasopharyngitis, Infektionen des oberen Respirationstrakts, Influenza und Rückenschmerzen.

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 33 Patienten der Evolocumab-Gruppe (5,5%) und bei 13 Patienten (4,3%) der Plazebo-Gruppe auf.

Erhöhte Werte der Creatinkinase (5-fach über Norm) sowie der Aminotransferase (3-fach über Norm) traten

bei sieben und fünf Patienten der Evolocumab-Gruppe auf (vs. 1 und 3 Patienten in der Plazebo-Gruppe).

Reaktionen an der Einstichstelle hatten 34 Patienten der Evolocumab-Gruppe und 15 Patienten in der Plazebo-Gruppe. Evolocumab-neutralisierende Antikörper konnten bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Kommentar

Die Therapie der Hyperlipidämie hat sich geändert; die Intensität der Therapie soll sich nach dem kardiovaskulären Risiko und nicht nach den LDL-Cholesterol-Zielwerten richten. Dennoch sind LDL-Cholesterolwerte von unter 70 mg/dl für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko nach wie vor ein Behandlungsziel.

In der Studie DECARTES konnte dieses Ziel bei über 80% der Patienten erreicht werden, die mit einer Injektion von 420 mg Evolocumab alle vier Wochen behandelt wurden.

Die PCSK9-Antikörper sind eine sehr vielversprechende Therapieoption. Auch in der Phase-III-Studie GAUSS-2 mit Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit keine CSE-Hemmer einnahmen, konnte der LDL-Cholesterolwert signifikant gesenkt werden [8]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich auf den Muskel bezogen, waren allerdings sehr häufig. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse, beispielsweise die Erhöhung der Creatinkinase-Werte muss in Langzeitstudien untersucht werden. Eine solche Studie ist FOURIER (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk), in der untersucht wird, ob die zusätzliche Behandlung mit Evolocumab (alle zwei Wochen oder alle vier Wochen) zu einer bestehenden Therapie mit CSE-Hemmern das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren kann [6]. Die Studie soll bis Anfang 2018 laufen und 22 500 Patienten einschließen.

Alirocumab ist ein weiterer monoklonaler Anti-PCSK9-Antikörper der derzeit in einem großen Studienprogramm (ODYSSEY) mit 18 000 Patienten geprüft wird.

Eine bei der Indikation Hypercholesterolämie noch ungewohnte Applikationsart ist die subkutane Gabe eines Arzneistoffs, die sich bei anderen chronischen Erkrankungen wie multipler

Sklerose, rheumatoider Arthritis oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bereits etabliert hat. Wie die Akzeptanz bei den Patienten im klinischen Alltag aussehen wird, bleibt abzuwarten, denn eine Hypercholesterolämie geht nicht mit akuten Beschwerden einher, sondern erst das kardiovaskuläre Ereignis wie der Herzinfarkt, der mit der Senkung des Cholesterols zu verhindern ist.

Quelle

Prof. Dr. Wolfgang König, Ulm, Prof. Dr. Ioana Gouni-Berthold, Köln, Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg (Saar); Symposium der Firma Amgen „Neue Horizonte in der Therapie der Hyperlipidämie?“ im Rahmen der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), München, 24. April 2014.

Literatur

- Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
- Béliard S et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: Can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis* 2014;234:136–41.
- Blom DJ, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809–19.
- Cohen JC et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011;32:1769–818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633?term=Fourier&recr=Recruiting&rank=1> (Zugriff am 14. Mai 2014).
- Klose G, Schwabe U. Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath P (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2003*. Berlin: Springer Verlag, 2013:687–702.
- Stroes E et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;S0735–1097.
- Werner C et al. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Vascul Pharmacol* 2014;S1537–1891. doi: 10.1016/j.vph.2014.03.004 [Epub ahead of print].

Dr. Tanja Sauße,
Stuttgart

Diabetes mellitus Typ 1 und 2

Insulin glargin U300 in Phase-III-Studien erfolgreich

Das Phase-IIIa-Studienprogramm EDITION zu Insulin glargin U300 ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen aber bereits vielversprechende Daten aus allen sechs Studien vor. Diese wurden auf dem diesjährigen Kongress der American Diabetes Association (ADA) in San Francisco (USA) vorgestellt. Ein wichtiger Vorteil von Insulin glargin U300 ist seine geringere Hypoglykämierate, vor allem nachts und zu Therapiebeginn.

Das derzeit in klinischen Studien geprüfte Insulin glargin U300 (vorgesehener Produktname: Toujeo®) enthält 300 I.U./ml Insulin; bei dem seit 14 Jahren bewährten Insulin glargin U100 (Lantus®) sind es 100 I.U./ml. Insulin glargin U300 bildet ein kompakteres Depot (geringeres Volumen) mit einer kleineren Oberfläche, sodass die Resorption aus dem subkutanen Gewebe weiter verzögert wird.

EDITION 1 und 2: Effektive Stoffwechselkontrolle

Jeweils rund 800 Typ-2-Diabetiker, die zuvor eine Basal-Bolustherapie (EDITION 1) oder eine basalunterstützte orale Therapie (BOT, EDITION 2) erhalten hatten, wurden auf Basaltherapie mit Insulin glargin (U300) oder Lantus® randomisiert; Therapieziel war ein Nüchternblutzucker von 4,4 bis 5,6 mmol/l (80–100 mg/dl). In beiden Studien wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin glargin U300 vs. Lantus® nachgewiesen: Der HbA_{1c}-Wert war nach sechs Monaten um 0,83% vs. 0,83% bzw. um 0,57% vs. 0,56% reduziert. Wichtigster sekundärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit bestätigten (<3,9 mmol/l bzw. <70 mg/dl) oder schweren nächtlichen Hypoglykämien in den Monaten 3 bis 6, der unter Insulin glargin U300 um relative 21% bzw. 23% verringert war [1, 2]. Die auf dem ADA-Kongress 2014 vorgestellten Extensionsstudien von EDITION 1 und 2 bestätigen die effektive Stoffwechselkontrolle mit beiden Glargin-Insulinen über weitere sechs Monate. Zudem untermauern sie den Vorteil für Insulin glargin U300 bei der Vermeidung bestätigter und schwerer nächtlicher Hypoglykämien: Sie traten unter Insulin glargin U300 über 12 Mo-

nate in beiden Studien um 16% seltener auf [3, 4].

EDITION 3: Starker Effekt bei Insulin-naïven Patienten

Beim ADA-Kongress 2014 erstmals präsentiert wurde die multizentrische, prospektive, randomisierte, offene EDITION-3-Studie mit 874 Insulin-naïven Typ-2-Diabetikern. Sie erhielten Insulin glargin U300 vs. Lantus® zusätzlich zu ihrer bisherigen oralen Therapie; lediglich Sulfonylharnstoffe wurden abgesetzt.

Nach sechs Monaten war der HbA_{1c}-Wert unter Insulin glargin U300 vs. Lantus® um 1,42% vs. 1,46% reduziert, auch hier war Insulin glargin U300 nicht unterlegen. 43% vs. 42% der Patienten erreichten das HbA_{1c}-Ziel <7,0%. Bestätigte oder schwere nächtliche Hypoglykämien wurden durch Insulin glargin U300 in den Monaten 3 bis 6 um relative 11% und in den ersten beiden Monaten sogar um 26% reduziert [5].

EDITION 4: Ähnliches Bild bei Typ-1-Diabetes

In Postern wurden weitere Resultate der EDITION-Studien auf dem ADA-Kongress bekanntgegeben. So schloss die vierarmige offene EDITION-4-Studie 549 Typ-1-Diabetiker ein. Sie wurden auf Insulin glargin U300 oder Lantus® einmal täglich (morgens bzw. abends) randomisiert und behielten ihr Bolusinsulin bei. Der Zielwert für die Nüchternblutzucker war bei den Typ-1-Diabetikern mit 4,4 bis 7,2 mmol/l (80–130 mg/dl) etwas weiter gefasst. Über sechs Monate senkten beide Basalinsuline den HbA_{1c}-Wert um 0,40% vs. 0,44%. Bestätigte oder schwere Unterzuckerungen waren über den Tag mit beiden Insulinen ähnlich häufig.

In der Nacht wurden sie aber unter Insulin glargin U300 seltener beobachtet, jedenfalls in den ersten acht Wochen. Zudem hatte das neue Konzentrat einen günstigen Effekt auf die Gewichtszunahme. Die Applikation der Insuline morgens oder abends spielte keine Rolle [6].

EDITION JP1 und JP2 für japanische Patienten

Für japanische Patienten wurden von den Zulassungsbehörden eigene Studien gefordert. In EDITION JP1 und JP2 wurden jeweils rund 240 Patienten mit Typ-1- bzw. mit BOT-vorbehandeltem Typ-2-Diabetes eingeschlossen. In beiden Studien erzielten die Patienten unter Insulin glargin U300 vs. Lantus® in sechs Monaten eine vergleichbare HbA_{1c}-Senkung. Auch hier waren unter Insulin glargin U300 die bestätigten und schweren nächtlichen Hypoglykämien vermindert, besonders in den ersten zwei Monaten. Zudem nahmen die Typ-2-Diabetiker unter Insulin glargin U300 im Durchschnitt 0,62 kg ab [7, 8].

Metaanalyse bei Typ-2-Diabetikern

Die Sechs-Monats-Daten der 2496 Typ-2-Diabetiker aus EDITION 1, 2 und 3 wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst. Sie zeigte eine Verbesserung des mittleren HbA_{1c}-Werts unter Insulin glargin U300 und Lantus® um jeweils durchschnittlich 1,02%. Auch der Nüchternblutzucker wurde in beiden Gruppen ähnlich stark gesenkt, um 2,0 vs. 2,2 mmol/l (36,8 vs. 40,6 mg/dl).

Nächtliche oder im Tagesverlauf auftretende bestätigte/schwere Hypoglykämien waren unter Insulin glargin U300 deutlich verringert. Schwere Hypoglykämien traten insgesamt nur bei 2,3% (U300) vs. 2,6% der Patienten auf, kamen also eher selten vor [9].

Fazit

Insulin glargin U300 hat sich in den EDITION-Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sowie Typ-2-Diabetes bewährt. Es ist in der Wirkung mit Lantus® vergleichbar, senkt dabei aber wohl die Zahl bestätigter und schwerer nächtlicher Hypoglykämien.

Quelle

Prof. Dr. Geremia B. Bolli, Perugia/Italien; „New Insulin Glargine 300 U/ml: Glycemic Control and Hypoglycemia in Insulin Naive People with T2DM (EDITION 3)“, Session: Oral Presentations – Basal Insulin Therapy, ADA 74th Scientific Sessions, San Francisco/USA, 14. Juni 2014.

Literatur

1. Riddle MC, et al. New insulin glargine formulation: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (EDITION I). ADA-Kongress Juni 2013, Chicago/USA, Poster # 43-LB.
2. Yki-Järvinen H, et al. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II). IDF-Kongress Dezember 2013, Melbourne/Australien, Poster # OP-0075.

3. Riddle MC et al. Sustained glycemic control and less hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL: one-year results in people with T2DM using basal + mealtime insulin (EDITION 1). ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 81-LB.
4. Yki-Järvinen H, et al. Less nocturnal hypoglycemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/mL compared with 100 U/mL: 1-year results in people with T2DM using basal insulin with OADs (EDITION 2). ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 93-LB.
5. Bolli GB, et al. ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 68-OR.
6. Home PD, et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL in people with T1DM (EDITION 4). ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 80-LB.

7. Matsuhisa M, et al. New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 88-LB.
8. Terauchi Y, et al. Glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2). ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 94-LB.
9. Ritzel R, et al. New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in a meta-analysis of phase 3a EDITION clinical trials in people with T2DM. ADA-Kongress Juni 2014, San Francisco/USA: Poster # 90-LB.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Fortgeschrittenes Melanom

PD1-Antikörper Pembrolizumab erzielt lang anhaltendes Ansprechen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit dem PD1-Antikörper Pembrolizumab (MK-3475, früher Lambrolizumab) führte bei einem hohen Prozentsatz zu einem lang anhaltenden Ansprechen, das bei 88 % der Patienten derzeit noch besteht. 69 % der Patienten überlebten ein Jahr, so die Ergebnisse der großen Phase-I-Studie KEYNOTE-001, die beim ASCO Annual Meeting 2014 in Chicago vorgestellt wurden.

Pembrolizumab (MK-3475) ist ein in klinischer Prüfung befindlicher humanisierter Antikörper, der gegen PD-1 (Programmed Death) gerichtet ist. Er blockiert die Interaktion von PD-1 auf T-Zellen mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2. Hierdurch kann das körpereigene Abwehrsystem gegen Tumoren reaktiviert werden. Pembrolizumab wird derzeit bei mehr als 30 Krebsformen untersucht, unter anderem beim Melanom. Zwei Phase-III-Studien (KEYNOTE-002 und -006) bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom haben begonnen, eine weitere Studie zur adjuvanten Therapie ist geplant.

Größte Phase-I-Studie in der Onkologie

Die von MSD Sharp & Dohme unterstützte KEYNOTE-001-Studie ist vermutlich die größte in der Onkologie durchgeführte Phase-I-Studie. In der noch laufenden einarmigen Studie wird multizentrisch und offen die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei mehr als 1000 Patienten mit meta-

stasierten Karzinomen, vorwiegend Melanomen und Lungenkarzinomen, in drei verschiedenen Dosierungen untersucht. Der primäre Endpunkt umfasst die Gesamtansprechrate und die Sicherheit. Zu den sekundären Endpunkten gehören progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Dauer des Ansprechens.

411 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom waren in sieben Kohorten in der Studie behandelt worden, und zwar in verschiedenen Erkrankungsstadien und mit unterschiedlicher Vortherapie. 135 Patienten hatten in fünf nicht randomisierten Kohorten und 276 in randomisierten Kohorten Pembrolizumab in verschiedenen Dosierungen erhalten. 190 Patienten waren zuvor nicht mit Ipilimumab therapiert, 221 waren mit Ipilimumab vorbehandelt worden.

Hohe Ansprechraten bei Melanom

Die objektive Ansprechrate nach Beurteilung der Untersucher betrug bei der Gesamtgruppe 37 % (32–41%), Patien-

ten mit Ipilimumab-Vorbehandlung hatten eine Ansprechrate von 31 % (25–37%), Patienten ohne Ipilimumab-Vorbehandlung von 43 % (36–51%). Zum Zeitpunkt der Analyse hielt das Ansprechen bei 88 % der Patienten an, die mediane Dauer des Ansprechens ist deshalb noch nicht bekannt.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug insgesamt 5,5 Monate, bei den Patienten ohne Ipilimumab-Vorbehandlung 5,6 Monate, mit Ipilimumab-Vorbehandlung 5,4 Monate.

Die Antitumoraktivität wurde mit allen Dosierungen und in allen Subgruppen beobachtet. Die Größe des Tumors spielte für das Ansprechen auf Pembrolizumab eine Rolle, es war umso besser, je kleiner der Tumor zu Beginn war. Das mediane Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht. 69% der Patienten überlebten 12 Monate und 62% 18 Monate.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren vom Grad 1/2 und umfassten Fatigue (36%), Juckreiz (24%), Rash (20%), Durchfall (16%), Arthralgie (16%) und Übelkeit (12%). Insgesamt brachen 4% der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab.

Quelle

Ribas A et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients with melanoma. ASCO Annual Meeting, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2014, Abstract LBA9000, <http://meetinglibrary.asco.org/content/133842-144>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Chemotherapie plus Bevacizumab oder Cetuximab: 29 Monate Überlebenszeit

Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und *KRAS*-Wildtyp erreichen bei der Erstlinientherapie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Cetuximab jeweils zusammen mit Chemotherapie (FOLFIRI oder FOLFOX) ein ähnliches Gesamtüberleben von etwa 29 Monaten, so die beim ASCO vorgestellten Ergebnisse der CALGB/SWOG-80405-Studie.

In den USA werden etwa 75% der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom initial mit einer Bevacizumab(Avastin®)-basierten Therapie behandelt, während in Europa eher Cetuximab(Erbitux®)-basierte Regime verwendet werden. Unter den Chemotherapien wird in den USA FOLFOX (Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin) bevorzugt, während die Europäer häufiger FOLFIRI (Irinotecan/Fluorouracil/Leucovorin) einsetzen. FOLFIRI löst häufiger Durchfälle und Haarausfall aus, während bei FOLFOX Neuropathien öfter zum Therapieabbruch zwingen.

2004 begonnen – CALGB/SWOG-80405-Studie

Die im Jahr 2004 begonnene Phase-III-Studie 80405 sollte die Frage nach der optimalen Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersuchen. Für FOLFOX und FOLFIRI war bereits eine ähnliche Wirksamkeit nachgewiesen worden. Bevacizumab war damals zur Erstlinientherapie und Cetuximab zur Zweit- oder Drittlinienbehandlung zugelassen. In Studien erreichten die Patienten maximal ein Gesamtüberleben von 20 bis 22 Monaten.

In der von den National Institutes of Health (NIH) finanzierten Head-to-Head-Studie erhielten im finalen Design 1140 bislang unbehandelte Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und *KRAS*-Wildtyp nach Entscheidung des Arztes eine Chemotherapie mit FOLFIRI (26,6%) oder FOLFOX (73,4%). Randomisiert wurden sie mit Cetuximab und Bevacizumab bis zur Progression, bis zum Tod oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Nebenwirkungen behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Studie sollte die Überlegenheit der

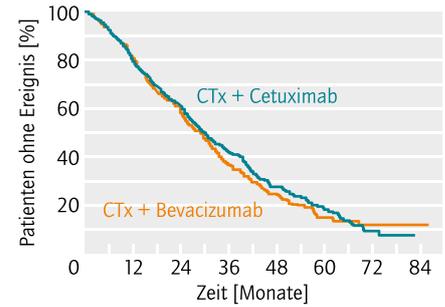
einen oder anderen Therapie belegen, welcher Arm besser sein sollte, war offen.

Wirkung von Bevacizumab und Cetuximab vergleichbar

In der in Chicago vorgestellten elften Interimsanalyse betrug das mediane Gesamtüberleben in der Cetuximab-Gruppe 29,9 Monate, in der Bevacizumab-Gruppe 29,0 Monate (Hazard-Ratio 0,925; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,78–1,09; $p=0,34$; Abb. 1). Ein medianes Gesamtüberleben von mehr als 29 Monaten ist eine bislang nicht erreichte Zeit in der Behandlung solcher Patienten. Auch das progressionsfreie Überleben unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit 10,8 Monaten unter Bevacizumab und 10,4 Monaten unter Cetuximab nicht (HR 1,04; 95%-KI 0,91–1,17; $p=0,55$). Damit war die Studie negativ, dennoch liefere sie wertvolle Informationen, so Prof. Dr. Josep Taberero, Vall d'Hebron Hospital und Institut für Onkologie (VHIO), Barcelona, in seinem Diskussionsvortrag in der Plenary Session beim ASCO 2014.

Daten noch unvollständig

Für die endgültige Beurteilung der Ergebnisse fehlen derzeit noch eine Reihe von Daten, wie Ansprechraten, Dauer und Intensität der Therapie, Details zur Operation sowie Details zu nachfolgenden Therapien. Denn rund 88% der Patienten waren im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung mit anderen Therapien behandelt worden. Weil das Überleben in beiden Gruppen vergleichbar war, kommt der Beurteilung der Lebensqualität durch die Patienten eine besondere Bedeutung zu. Auch hier unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant, wenn gleich in der Cetuximab-Gruppe erheb-



Studienarm n (Ereignisse)	Gesamtüberleben [Monate] (Median)	95%-KI
CTx + Cetuximab 578 (375)	29,9	27,0–32,9
CTx + Bevacizumab 559 (371)	29,0	25,7–31,2

Abb. 1. Primärer Endpunkt Gesamtüberleben in der CALGB/SWOG-80405-Studie [nach Venook]; CTx: Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall

lich mehr Hautreaktionen beobachtet wurden. Diese wurden von den Patienten vermutlich deshalb relativ gut toleriert, weil ihnen bekannt war, dass das Auftreten des Hautausschlags mit einem guten Ansprechen assoziiert ist. In der Studie wurden keine neuen, bislang nicht bekannten unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Therapieformen beobachtet.

Quellen

Venook AP, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with *KRAS* wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). ASCO Annual Meeting, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2014, <http://meetinglibrary.asco.org/content/126013-144>.

Taberero J. The puzzle of the treatment of the First-Line mCRC. ASCO Annual Meeting, Chicago, Plenary Session, 1. Juni 2014.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff

Schubförmige multiple Sklerose**Therapie ist Marathon und Sprint zugleich**

Ebenso wie für einen Marathon gilt auch für die Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose (RRMS): die Kräfte einteilen und das Ziel nicht aus den Augen verlieren. Bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität darf der Einstieg aber auch nicht zu gemächlich erfolgen, da weiterhin auftretende Schübe die Adhärenz gefährden können. Erforderlich ist dann ein „Sprint“, etwa durch die frühzeitige Ein- oder Umstellung auf Fingolimod, das sich anschließend auch für die „lange Distanz“ eignet. Die Daten wurden auf einer von Novartis veranstalteten Pressekonferenz im Juni in Berlin vorgestellt.

Die Antwort auf die Frage „Ist die Therapie der multiplen Sklerose ein Marathon oder ein Sprint?“ muss lauten: „Beides zugleich“. So sollte ein Sprint eingelegt werden, wenn ein Patient initial eine hohe Krankheitsaktivität hat oder trotz laufender Therapie weiterhin Schübe auftreten. Das auf kurze Distanz erkennbare Ziel ist es, die Entzündungsaktivität zu reduzieren und den Patienten durch eine spürbare Wirkung – weniger oder gar keine Schübe mehr – zur Fortführung der Behandlung zu motivieren. Schon bald aber geht die Behandlung in einen Marathon über, und langfristige Ziele wie die Verlangsamung der Behinderungsprogression und des Hirnvolumenverlustes rücken ins Blickfeld. Die Hirnatrophie spiegelt die Summation der bei multipler Sklerose (MS) ablaufenden pathologischen Vorgänge wider. Neben klinisch-radiologischen Parametern gewinnen aber auch Aspekte wie die Optimierung der Lebensqualität und der Erhalt der Arbeitsfähigkeit an Bedeutung.

Frühzeitig eskalieren

Bei einer Erkrankung wie der schubförmigen multiplen Sklerose (relapsing remitting MS, RRMS), bei der von Beginn an Hirngewebe verloren geht, ist die Reduktion der Krankheitsaktivität auf ein möglichst niedriges Niveau von entscheidender Bedeutung. Bei gegebener Indikation sollten Patienten deshalb frühzeitig auf eines der zur Eskalation zugelassenen Arzneimittel umgestellt werden. Unter ihnen beeinflusst der einmal täglich oral einzunehmende Wirkstoff Fingolimod (Gilenya®) alle vier Schlüsselparameter der Krankheitsaktivität – das heißt Entzündungsaktivität, Schubrate, Behinderungsprogression und Hirnatrophie –

günstig. Er ist zum einen zugelassen zur First-Line-Therapie bei Patienten mit initial hoher Krankheitsaktivität, zum anderen zur Zweitlinientherapie bei vorbehandelten Patienten. Nach einer Zulassungserweiterung durch die European Medicines Agency (EMA) ist dabei als Vortherapie nicht mehr ein mindestens einjähriger Zyklus mit Interferon beta gefordert. Die Umstellung ist vielmehr von allen Vortherapien ausgehend möglich. Neben Interferon beta und Glatirameracetat schließt dies alle kürzlich zugelassenen Optionen ein.

Günstige Effekte halten langfristig an

Studien bescheinigen Fingolimod eine rasch einsetzende Wirksamkeit auf klinische und subklinische Parameter. Beschränkungen bei der Anwendungsdauer aufgrund unter Umständen schwerer unerwünschter Wirkungen oder einer nachlassenden Wirksamkeit zeichnen sich nicht ab. Bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität reduzierte die einjährige Therapie mit Fingolimod die Schubrate gegenüber Interferon beta-1a i.m. um 61% ($p < 0,001$) [1]. Verglichen mit Placebo verringerte es die Bildung neuer T2-Läsionen um 69% ($p < 0,001$), den Hirnvolumenverlust um 46% ($p < 0,001$) und den Anteil der Patienten mit nach sechs Monaten bestätigter Behinderungsprogression um 45% ($p = 0,016$) [2]. Die günstigen Effekte auf Hirnvolumen und Schubrate bleiben über einen Zeitraum von mehr als sieben Jahre erhalten [3].

Registerstudie PANGAEA

Ergebnisse aus Extensionsphasen von Phase-III-Studien belegen, dass Patienten von einer frühzeitigen Ein- bzw.

Umstellung auf Fingolimod profitieren [4, 5]. Bekräftigt wird dies durch die deutsche Registerstudie PANGAEA. Unabhängig von der Vorbehandlung sank die Zahl der Schübe im ersten Jahr nach Umstellung auf Fingolimod um 72% von 1,5 auf 0,42 ($p < 0,001$) [6]. Bei 73,3% der Patienten blieb das Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigungen stabil, während es sich bei weiteren 16% sogar mindestens sechs Monate lang verbesserte. Bis Mai 2014 wurden nach Angaben von Novartis weltweit etwa 91 500 Patienten mit Fingolimod behandelt. Dies entspricht einer Erfahrung von mehr als 135 800 Patientenjahren.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden, Dr. med. Klaus Tiel-Wilck, Berlin; Pressekonferenz „MS-Therapie: Marathon oder Sprint?“, Berlin, 4. Juni 2014, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

- Havrdová E, et al. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase III studies. 27. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Amsterdam, Niederlande, 19.–22.10.2011, Poster P473.
- Bergvall N, et al. Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II. 66. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), 26.4.–3.5.2014, Philadelphia, USA, Poster P03.174.
- Antel J, et al. Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis. 64. Jahrestagung der AAN; 21.–28.4.2012, New Orleans, USA, Poster P01.129.
- Kappos L, et al. Phase 3 FREEDOMS study extension: fingolimod (FTY720) efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving continuous or placebo-fingolimod switched therapy for up to 4 years. 28. Kongress des ECTRIMS, 10.–13.10.2012, Lyon, Frankreich, Poster P979.
- Khatri B, et al. Long-term efficacy data from the extension of the phase III TRANSFORMS study of fingolimod versus interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4.5 year follow-up. 22. Treffen der European Neurological Society (ENS), 9.–12.6.2012, Prag, Tschechische Republik, Abstract 0219.
- Ziemssen T, et al. 24-month interim results of PANGAEA: A 5-year registry study evaluating long-term safety, efficacy and pharmaco-economic data of German multiple sclerosis patients on fingolimod therapy. AAN 2014, Poster P3.152.

Dr. Matthias Herrmann,
Berlin

Multiple Sklerose

Einfluss von Cannabisextrakt auf Kognition und Fahrtüchtigkeit

Zwei aktuelle Studien haben ergeben, dass sowohl die Kognition als auch die Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt sind, wenn ein Cannabinoid-haltiges Oromukosalspray (Sativex®) als Add-on bei zuvor medikamentös unzureichend behandelte mittelschwerer bis schwerer Spastik angewendet wird. Dies wurde auf einem von der Firma Almirall veranstalteten Pressegespräch mitgeteilt.

Im Rahmen von Behandlungskonzepten der multiplen Sklerose spielt die symptomatische Therapie eine wichtige Rolle. Zu den besonders belastenden Symptomen der Erkrankung zählt die Spastik, unter der Untersuchungen zufolge etwa 60 bis 80% der Patienten leiden. Sie erschwert den Alltag vieler Betroffener stark, da sie beispielsweise zu Schmerzen, verminderter Beweglichkeit, Erschöpfung, Blasenfunktions- und Schlafstörungen führt.

Spastik ohne Kognitionsverlust verbessern

Seit 2011 steht ein Cannabinoid-haltiges Oromukosalspray (Sativex®) zur Verfügung, das bei Patienten, die nicht auf andere antispastische Wirkstoffe ansprechen, eine mittelschwere bis schwere Spastik zu lindern vermag. Cannabinoide können jedoch auch einschränkend auf die Kognition wirken – ein unerwünschter Effekt, da etwa 50% der MS-Patienten bereits krankheitsbedingt unter kognitiven Beeinträchtigungen wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen leiden.

Ziel einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie war es daher zu prüfen, wie sich die Kognition der Teilnehmer unter der Behandlung mit Sativex® entwickelt [1]. Die Studie ist Teil eines

von den Zulassungsbehörden geforderten Risikomanagement-Plans. Die 121 Teilnehmer wurden auf täglich bis zu 12 Sprühstöße der Zubereitung oder Placebo randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung im PASAT(Paced auditory serial addition)-Test, bei dem unter Zeitdruck und mit geteilter Aufmerksamkeit Additionsaufgaben zu lösen sind. Nach 48 Wochen zeigte sich kein Unterschied im Anstieg des mittleren PASAT-Werts in beiden Gruppen (6,01 unter Verum, 7,49 unter Placebo). Beim sekundären Endpunkt Stimmungslage (ermittelt mithilfe des Beck-Depressionsinventars II, BD II), waren die aktiv behandelten den Kontrollpatienten nicht unterlegen. Gleichzeitig wurde die Spastik in der Verum-Gruppe wirksamer gemindert als unter Placebo. Bei Auswertung mithilfe einer 7-Punkte-Skala (Global impression of change, GIC) berichteten in der Verum-Gruppe jeweils rund 70% der Patienten, Ärzte und Pflegepersonen von einer Verbesserung des Symptoms, jedoch nur etwa 40% in der Kontrollgruppe.

Fahrtüchtigkeit nicht eingeschränkt

In einer weiteren Studie [2] wurde die Fahrtüchtigkeit von MS-Patienten, die Sativex® anwendeten, untersucht

(mittlere Therapiedauer 5,3 Wochen). Die 33 Teilnehmer, die im Alltag selbstständig und regelmäßig Auto fahren, mussten sich fünf komplexen computergestützten Tests unterziehen, in denen die Konzentration, die Belastbarkeit, die Orientierungsleistung, die Reaktionsfähigkeit sowie das Vermögen, Verkehrssituationen rasch zu erfassen, bewertet wurden (Schuhfried-Wiener-Testsystem). In vier von fünf Einzelscores zeigten sich keine signifikanten Veränderungen unter der Therapie. Beim Score Belastbarkeit war eine signifikante Verbesserung ($p=0,026$) zu beobachten.

Auch in dieser prospektiven Beobachtungsstudie besserte sich die Spastik durch die Cannabinoid-haltige Zubereitung. Auf der zehnstufigen numerischen Ratingskala (NRS) sank der durchschnittliche Symptomscore von 6,0 auf 3,6 Punkte ($p<0,0001$). Obwohl die Therapie gut vertragen wurde, kann in Einzelfällen nicht ausgeschlossen werden, dass es – insbesondere in der Titrationsphase – zu zentralnervösen Effekten wie Schwindel kommen kann, die die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Baum, Henningsdorf; Pressegespräch „Spastik bei MS – Vorstellung der aktuellen Studienlage zum Thema Sicherheit und Kognition“, Berlin, 18. März 2014, veranstaltet von Almirall.

Literatur

1. Wright S, et al. Mult Scler 2013;19(S1):572, data on file.
2. Freidel M, et al. Mult Scler 2013;19(S1):522, data on file.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölln

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Vedolizumab** (Entyvio, Takeda) bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Notizen Nr. 7/2014).
- **Siltuximab** (Sylvant, Janssen-Cilag) bei multizentrischem Morbus Castleman (siehe Notizen Nr. 5/2014).
- **Canagliflozin/Metformin** (Vokanamet, Janssen-Cilag) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 4/2014).
- **p-Aminosalicylsäure** (Para-aminosalicylsäure, Lucane): bei multiresistenter Tuberkulose (siehe Notizen Nr. 1/2014).
- **Trametinib** (Mekinist, GSK) bei nicht resektablem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (siehe Notizen Nr. 6/2014).
- **Empagliflozin** (Jardiance, Boehringer Ingelheim) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 5/2014).

Zulassungsempfehlung für Daclatasvir (Daklinza, BMS): Das Virustatikum soll für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen werden. Daclatasvir ist der erste zugelassene NS5A-Inhibitor und hemmt die RNS-Replikation der Viren und die Anreicherung von Virionen. Derzeit vollzieht sich ein Wandel in der Therapie der chronischen Hepatitis C, weil zunehmend direkt wirksame Virustatika zur Verfügung stehen. Dies ermöglicht Alternativen zu einer Interferon-basierten Therapie und zudem besteht durch die Kombination verschiedener antiviraler Arzneistoffe eine Chance auf Viruseradikation in infizierten Zellen und damit auf eine Heilung einer chronischen Hepatitis-C-Infektion. Bereits Ende 2013 wurde die Anwendung von Daclatasvir im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms empfohlen (siehe Notizen Nr. 1/2014).

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungsempfehlung für Dreifachkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq, ViiV): Die fixe Kombination soll für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit HIV-Infektion zugelassen

werden. Dolutegravir ist ein Integrasehemmer, Abacavir und Lamivudin sind Hemmer der HIV-Reverse-Transcriptase. Der Vorteil der Kombination ist, dass mit einer einmal täglichen Einnahme ein gutes antiretrovirales Ansprechen erreicht wird.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungsempfehlung für ¹⁸F-Flutemetamol (Vizamyl, GE-Healthcare): Das Radiopharmazeutikum soll zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden. Es bindet an Amyloid-Plaques im Gehirn, die dann mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) mit hoher Sicherheit erkannt werden können.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungsempfehlung für Sucroferrioxhydroxid (Velphoro, Vifor Fresenius): Der Phosphatbinder soll zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen werden. Die aktive Substanz von Velphoro-Kautabletten ist eine Mischung von Eisen(III)-oxyhydroxid, Sucrose und Stärke. Sie bindet Phosphationen im Gastrointestinaltrakt. Dadurch sinkt der Serum-Phosphat Spiegel.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungsempfehlung für Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag): Das antineoplastische Mittel soll bei rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) zugelassen werden, des Weiteren bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), wenn vorher mindestens eine andere Therapie durchgeführt wurde; bei CLL-Patienten, die aufgrund einer bestimmten Mutation (17p-Deletion oder TP53-Mutation) keine Chemoimmuntherapie erhalten können, kann es auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Ibrutinib hemmt die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die wichtig für Wachstum, Migration und Überleben von B-Zellen ist. Gesunde B-Zellen werden von Ibrutinib nicht angegriffen.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungsempfehlung für Idelalisib (Zydelig, Gilead): Das antineoplastische Mittel soll in Kombination mit Rituximab bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen werden,

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

wenn vorher mindestens eine andere Therapie durchgeführt wurde. Bei Patienten, die aufgrund einer bestimmten Mutation (17p-Deletion oder TP53-Mutation) keine Chemoimmuntherapie erhalten können, kann Idelalisib auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Außerdem wird die Zulassung als Monotherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom empfohlen, die auf mindestens zwei Behandlungen refraktär waren.

Idelalisib ist ein Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-kinase p110δ (PI3Kδ), die bei B-Zell-Erkrankungen überaktiv ist. Sie spielt für verschiedene Signalwege eine wichtige Rolle, die an Proliferation, Überleben, Homing und Retention von malignen Zellen im Lymphgewebe und Knochenmark beteiligt sind.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungsempfehlung für Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid (Xultophy, Novo Nordisk A/S): Die Fixkombination aus einem Basalinsulin und einem GLP-1-Agonisten soll bei Diabetes mellitus Typ 2 in Kombinati-

on mit weiteren oralen Antidiabetika zugelassen werden, wenn diese allein oder in Kombination mit einem Basalinsulin nicht ausreichen, um den Blutzucker adäquat zu kontrollieren.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Aflibercept (Eylea, Bayer) *empfohlen*: Der VEGF-Inhibitor soll nun auch bei Sehstörungen aufgrund eines diabetischen Makulaödems eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung am Auge bei neovaskulärer „feuchter“ altersbedingter Makuladegeneration (AMD) zugelassen. In anderer Formulierung ist der Wirkstoff auch zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Apixaban (Eliquis, BMS, Pfizer) *empfohlen*: Das orale Antikoagulans soll nun auch zur Behandlung der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie sowie zur Prävention erneuter tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien bei Erwachsenen eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche) *empfohlen*: Der auch bisher schon bei Ovarialkarzinom eingesetzte VEGF-Hemmer soll zukünftig auch in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin für die Behandlung von Frauen mit rezidiviertem Platin-resistentem Ovarialkarzinom eingesetzt werden können, die zuvor nicht mehr als zwei Chemotherapie-Regime erhalten haben und nicht mit Bevacizumab oder einer gegen VEGF gerichteten Substanz behandelt worden sind.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Etanercept (Enbrel, Pfizer) *empfohlen*: Es soll nun auch für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer nichtradiologisch nachgewiesener axialer Spondylarthritis mit objektiven Entzündungszeichen wie erhöhtem CRP-Spiegel und/oder MRT-Nachweis eingesetzt werden können, die auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht adäquat ansprechen.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex) *empfohlen*: Der auch bisher schon bei zystischer Fibrose eingesetzte Verstärker des CFTR-Proteins soll zukünftig bei weiteren Mutationen im CFTR-Gen eingesetzt werden können, und zwar bei folgenden Klasse-III-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Bisher war die Zulassung auf die G551D-Mutation beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Raltegravir (Isentress, MSD) *empfohlen*: Der Integrase-Inhibitor soll zukünftig auch bei Kleinkindern mit HIV-Infektion ab einem Alter von 4 Wochen eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Regorafenib (Stivarga, Bayer) *empfohlen*: Der multiple Proteinkinasehemmer soll nun bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) eingesetzt werden können, wenn die Erkrankung nach Therapie mit Imatinib und Sunitinib progredient war oder wenn diese Therapien nicht vertragen wurden. Bisher war die Anwendung auf die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.6.2014

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, AbbVie) *empfohlen*: Das Immunsuppressivum soll nun auch für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren eingesetzt werden können, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Anidulafungin (Ecalta, Pfizer) *empfohlen*: Die Zulassung für das Antimykotikum gilt zukünftig für erwachsene Patienten mit invasiver Candidiasis; bisher war die Zulassung auf nicht neutropenische Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Busulfan (Busilvex, Pierre Fabre) *empfohlen*: Das Zytostatikum soll zukünftig im Anschluss an eine Fludarabin-Therapie

zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen eingesetzt werden können, die für ein Konditionierungsregime mit reduzierter Intensität infrage kommen.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Denosumab (Xgeva, Amgen) *empfohlen*: Der gegen den RANK-Liganden gerichtete Antikörper soll nun auch zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen nach Abschluss des Skelettwachstums zur Behandlung von Riesenzelltumoren der Knochen eingesetzt werden, die nicht resektabel sind oder bei denen eine Resektion mit schwerer Beeinträchtigung assoziiert sein könnte. Bisher wird Denosumab in der Krebstherapie bei Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Dexamethason am Auge (Ozurdex, Allergan) *empfohlen*: Das Glucocorticoid soll nun auch für die Behandlung von Erwachsenen mit Sehstörungen aufgrund eines diabetischen Makulaödems eingesetzt werden können, die eine Kunstlinse haben oder die auf eine Therapie ohne Glucocorticoide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Entecavir (Baraclude, BMS) *empfohlen*: Das Virustatikum soll zukünftig auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion von 2 bis unter 18 Jahren angewendet werden, wenn bisher noch keine Behandlung mit Nucleosiden erfolgt ist, vorausgesetzt, die Patienten haben eine kompensierte Lebererkrankung mit aktiver viraler Replikation und anhaltend erhöhten Serum-Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Spiegeln oder histologischem Nachweis einer mäßig schweren bis schweren Entzündung und/oder Fibrose.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungserweiterung für Tocilizumab (Roactemra, Roche) *empfohlen*: Der Interleukin-Inhibitor soll nun auch für die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nicht mit

Methotrexat vorbehandelt sind, eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Anwendungseinschränkung für Bromocriptin (z. B. Bromocriptin ratiopharm) **empfohlen**: Bromocriptin zur Laktationshemmung soll nur angewendet werden, wenn sehr wichtige medizinische Gründe vorliegen, wie Tod des Kindes bei oder kurz nach der Geburt oder bei HIV-Infektion der Mutter, die nicht stillen soll. Bromocriptin sollte nicht routinemäßig zur Laktationshemmung eingesetzt werden und nicht, um Schmerzen oder Schwellungen der Brust nach der Geburt zu lindern.

Außerdem soll Bromocriptin nicht bei Frauen mit erhöhtem Risiko für schwere Nebenwirkungen eingesetzt werden, wie Frauen mit Erkrankungen, die den Blutdruck erhöhen, oder Frauen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen. Die Anwendung von Bromocriptin kann in seltenen Fällen mit schweren, potenziell tödlichen kardiovaskulären, neurologischen und psychiatrischen Nebenwirkungen einhergehen.

Mitteilung der EMA vom 11.7.2014

Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles von hoch dosiertem oralem **Ibuprofen** **empfohlen**: Die kardiovaskuläre Sicherheit von regelmäßig eingenommenem Ibuprofen in hoher Dosierung (2400 mg/Tag) wird vom PRAC nun überprüft. Mehrere NSAR, z. B. auch Diclofenac, stehen seit einigen Jahren unter Beobachtung, weil sie bei entsprechender Dosierung möglicherweise ein ähnlich hohes kardiovaskuläres Risiko haben wie COX-2-Hemmer. Darüber hinaus wird das PRAC die Wechselwirkungen von Ibuprofen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure überprüfen, um festzustellen, ob die derzeit hierzu geltenden Empfehlungen noch Bestand haben.

In den meisten Fällen wird Ibuprofen kurzfristig und in niedrigeren Dosen eingenommen, hier sieht das PRAC kein kardiovaskuläres Risiko.

Mitteilung der EMA vom 13.6.2014

Nutzen-Risiko-Bewertung für Ferumoxylol (Rienso, Takeda) **abgeschlossen**: Das intravenöse Eisenpräparat wird zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit Nierenerkrankungen eingesetzt.

Trotz potenzieller Hypersensitivitätsreaktionen sieht das PRAC, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Um Hypersensitivitätsreaktionen zu verringern, wird empfohlen, Ferumoxylol nicht zu injizieren, sondern als Kurzzeitinjektion über 15 Minuten zu verabreichen. Außerdem sollte es nicht bei Patienten mit bekannten Arzneimittelallergien eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 11.7.2014

Kein Warnhinweis wegen Abschwächung der Wirkung bei hohem Körpergewicht für „Pille danach“ mit **Levonorgestrel** oder **Ulipristalacetat** **empfohlen**: Nachdem Ende 2013 für ein Präparat zur Notfallkontrazeption (Norlevo) der Warnhinweis aufgenommen wurde, dass dieses bei Frauen mit einem Körpergewicht von ≥ 75 kg weniger wirksam und bei Frauen mit einem Körpergewicht von > 80 kg unwirksam sei, wurde geprüft, ob dieser Warnhinweis für alle Levonorgestrel-haltigen oder Ulipristal-haltigen (ellaOne) Notfallkontrazeptiva gelten sollte. Die Daten die dazu vorliegen, würden aber nicht ausreichen, um einen solchen Warnhinweis zu rechtfertigen, so die Bewertung der EMA.

Mitteilung der EMA vom 24.7.2014

Zulassungswiderruf für flüssige, oral einzunehmende **Methadon-Zubereitungen mit hochmolekularem Povidon**: Aufgrund des Missbrauchspotenzials als Injektion erfolgt die Zulassungsrücknahme flüssiger Methadon-Zubereitungen mit hochmolekularem Povidon. Hochmolekulares Povidon kann bei intravenöser Anwendung schwere Nebenwirkungen auslösen. Gleichzeitig erfolgt der Hinweis, dass bei Tabletten, die mit niedrigeremolekularem Povidon hergestellt werden, deutlich auf die korrekte Einnahme hingewiesen und vor einer anderen Applikationsweise gewarnt werden muss.

Mitteilung der EMA vom 11.7.2014, 24.7.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Gerinnungsfaktor-VIII-Präparat (Eloctate, Biogen Idec): Das rekombinante Fusionsprotein wurde bei Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A zur Kontrolle und Prophylaxe von Blutungen zugelassen. Der Gerin-

nungsfaktor VIII ist in dem Präparat an ein Fc-Proteinfragment gekoppelt, was zu einer längeren Halbwertszeit führt. Der antihämophile rekombinante Faktor hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der FDA vom 6.6.2014

Zulassung für inhalierbares Insulin (Afrezza, MannKind): Das schnell wirkende Insulin wurde zur Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus zugelassen. Es soll zu Beginn jeder Mahlzeit oder innerhalb von 20 Minuten nach Beginn einer Mahlzeit inhaliert werden. Bei Typ-1-Diabetikern muss es in Kombination mit lang wirksamen Insulinen angewendet werden. Es wird nicht für die Behandlung der diabetischen Ketoazidose oder für die Behandlung von rauchenden Patienten empfohlen.

Ausdrücklich wird auf das Risiko akuter Bronchospasmen hingewiesen, die bei Patienten mit Asthma bronchiale und COPD beobachtet wurden. Es soll deshalb nicht bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen verwendet werden.

Mitteilung der FDA vom 27.6.2014

Zulassung für Tedizolidphosphat (Sivextro, Cubist): Das Antibiotikum wurde beschleunigt zugelassen für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebeeinfektionen. Tedizolidphosphat zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien einschließlich MRSA und Enterococcus faecalis aus. Das Antibiotikum ist in oraler und intravenöser Form verfügbar.

Wie das bereits im Mai dieses Jahres zugelassene Antibiotikum Dalbavancin erhielt auch Tedizolidphosphat eine beschleunigte Zulassung und den Status Qualified Infectious Disease Product (QIDP) (siehe Notizen Nr. 7/2014).

Mitteilung der FDA vom 20.6.2014

Zulassung für Belinostat (Beleodaq, Spectrum Pharmaceuticals): Belinostat ist ein Histon-Deacetylase-Inhibitor (HDAC-Inhibitor) und wurde zugelassen bei peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL), wenn die Erkrankung nach einer vorhergehenden Therapie wieder auftrat oder auf eine Behandlung nicht angesprochen hat.

Mitteilung der FDA vom 7.7.2014

Zulassungserweiterung für **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen): Der oral applizierbare Bruton-Tyrosinkinasehemmer (BTK) kann nun als Erstlinientherapie bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt werden, die eine Deletion im Chromosom 17 (17p-Deletion) aufweisen. Hierfür hat Ibrutinib den Breakthrough-Status erhalten. Ibrutinib war, nach einer Zulassung zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms im November 2013, Anfang des Jahres in den USA bei Patienten mit CLL und mindestens einer Vorbehandlung zugelassen worden. Diese Indikation basierte auf einer Verbesserung der Gesamtansprechrate. In der aktuellen Zulassungserweiterung wird aufgrund neuer Studienergebnisse auch eine Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens konstatiert.

Mitteilung der FDA vom 28.7.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Fumarsäure** (Fumaderm, Tecfidera [Dimethylfumarat]) wegen Überprüfung der Nierenfunktion: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Fumarsäure ergeben sich aus präklinischen Untersuchungen sowie aus spontan gemeldeten und publizierten Einzelfallberichten Hinweise auf Auslösung eines akuten Nierenversagens als mögliche Nebenwirkung. Sowohl bei der Behandlung der Psoriasis als auch der multiplen Sklerose (Tecfidera) muss die Nierenfunktion entsprechend den Angaben aus den Fachinformationen überwacht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 17-2014 vom 23.6.2014

Informationsbrief zu **Ofatumumab** (Arzerra) wegen Erinnerung an das Risiko schwerwiegender Infusionsreaktionen: Der humane monoklonale Antikörper, der bei Patienten mit chroni-

scher lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet wird, führt in seltenen Fällen zu schwerwiegenden Infusionsreaktionen, die tödlich verlaufen können. Ofatumumab sollte nur unter der Anleitung eines in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arztes verabreicht werden und nur unter Bedingungen, unter denen eine ausreichende Überwachung und Behandlung von Infusionsreaktionen verfügbar sind. Eine Prämedikation des Patienten sollte immer 30 Minuten bis 2 Stunden vor jeder Infusion von Ofatumumab erfolgen (siehe Dosierungsschema in der Fach- und Gebrauchsinformation). Infusionsreaktionen können trotz Prämedikation auftreten. Im Falle einer schwerwiegenden Infusionsreaktion muss die Infusion sofort unterbrochen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 18-2014 vom 23.7.2014

Bettina Christine Martini,
Legau

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage des Deutschen Apotheker Verlags, Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

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

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

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

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

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 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.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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