

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Neue Entwicklungen in der Therapie des
Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten**



Pharmakovigilanz: Porträt eines Enzyms – CYP2C9

**Uterusmyome: Erweiterung der medikamentösen
Therapieoptionen durch Ulipristalacetat**

**Diabetes mellitus Typ 2: Sitagliptin in allen Stadien
einer Niereninsuffizienz anwendbar**

**Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie mit Vildagliptin
bei Metformin-Kontraindikation**

Notizen

4

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 4
April 2012

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Frank Lammert, 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. med. Mirjam Tessmer
Dr. Tanja Liebing
Birgit Hecht
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. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Roland Gugler, Karlsruhe

Interessenkonflikte bei Arzneimittelstudien

107

Ein aktuelles Problem?

Übersicht

Roland Büttner, Regensburg, und L. Cornelius Bollheimer, Nürnberg

Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten

109

Zertifizierte Fortbildung



121

Pharmakovigilanz

Porträt eines Enzyms – CYP2C9

123

Klinische Studie

Uterusmyome: Erweiterung der medikamentösen Therapieoptionen durch Ulipristalacetat

126

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung

128

Akute Lungenembolie: Idarabiotaparinux als mögliche Alternative zu Warfarin

Therapiehinweise

129

Autoimmunerkrankungen: Rate von schweren Infektionen unter TNF- α -Antagonisten und DMARDs vergleichbar – Antibiotika bei älteren Patienten: Kombination von Spironolacton mit Cotrimoxazol erhöht das Hyperkaliämie-Risiko

Kongresse, Symposien, Konferenzen

132

Nosokomiale MRSA-Pneumonie: Linezolid klinisch und mikrobiologisch erfolgreicher als Vancomycin – Diabetes mellitus Typ 2: Sitagliptin in allen Stadien einer Niereninsuffizienz anwendbar – Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie mit Vildagliptin bei Metformin-Kontraindikation – Mantelzell-Lymphom: Auf dem Weg zur zielgerichteten Therapie – Bronchialkarzinom: Personalisierte Krebstherapie auf dem Weg in die tägliche Praxis – Colitis ulcerosa bei Kindern: Zulassungserweiterung für Infliximab

Notizen

139

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

138

Interessenkonflikte bei Arzneimittelstudien

Ein aktuelles Problem?

In einer Vielzahl von Übersichtsarbeiten wurde gezeigt, dass der untersuchte Wirkstoff in Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert wurden, signifikant besser bewertet wurde als in unabhängigen Studien [1, 2]. Daraus lässt sich ableiten, dass Interessenkonflikte einen Einfluss auf wissenschaftliche Untersuchungsergebnisse haben können. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von der tendenziösen Fragestellung im Studienprotokoll über Unregelmäßigkeiten bei Durchführung und Auswertung bis zu verzerrter Darstellung der Ergebnisse in der Diskussion und den Schlussfolgerungen. Neben gezielten Verzerrungen gibt es auch mehr oder weniger unbeabsichtigte einseitige Darstellungen, weil sowohl Auftraggeber als auch Studienleiter das positive Ergebnis wünschen und weil dem Autor dann von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit eine höhere Aufmerksamkeit zukommt. Solche Übersichtsarbeiten haben erheblich dazu beigetragen, dass dem Thema Interessenkonflikte eine wachsende Bedeutung beigemessen wurde.

Obwohl das Problem auch in früheren Zeiten immer wieder angesprochen wurde, hat erstmalig 1984 mit dem New England Journal of Medicine eine renommierte Fachzeitschrift von den Autoren eine Erklärung zu Interessenkonflikten verlangt. Das Deutsche Ärzteblatt fordert seit 2002 eine Erklärung zu Interessenkonflikten, seit 2005 in schriftlicher Form mit Unterschrift des Autors. Noch immer gibt es eine Reihe von Zeitschriften, die eine solche Erklärung nicht verlangen oder sie nicht veröffentlichen. Der Anteil der Autoren, bei denen Interessenkonflikte vorliegen, beträgt in verschiedenen Fachzeitschriften zwischen 20 und 30% [2]. Interessenkonflikte sind von besonderer Bedeutung bei Übersichtsarbeiten und Leitlinien, weil hier konkrete und objektive Handlungsempfehlungen vermittelt werden sollen. Bei diesen Publikationen müssen die Maßstäbe für die Unabhängigkeit von Autoren noch höher angesiedelt werden als in wissenschaftlichen Studien zu begrenzten Themen.

Was ist ein Interessenkonflikt?

Ein Interessenkonflikt ist vorhanden, wenn ein Risiko besteht, dass das primäre Interesse (Wohl des Patienten, wissenschaftliche Exaktheit) unangemessen beeinflusst wird durch ein sekundäres Interesse (materielle Vorteile, Ehrgeiz, Streben nach Anerkennung). In einer Auswertung aus vier amerikanischen Zeitschriften wurde ermittelt, dass in jedem zehnten bis zwanzigsten Artikel ein tatsächlich vorliegender Interessenkonflikt nicht angegeben wurde [3]. Ein Grund hierfür könnte die Einschätzung der Autoren sein, die ihnen gewährten Zuwendungen hätten ihr Urteil nicht beeinflusst. Diese subjektive Bewertung ist aber nicht entscheidend, denn ein Großteil der Autoren ist ohnehin der Meinung, sie seien unabhängig von Kontakten zu Industrie und Interessenverbänden. Entscheidend ist allein die Frage, ob überhaupt finanzielle oder immaterielle Verbindungen bestehen [2].

Welche Bedeutung haben Interessenkonflikte?

Ein Interessenkonflikt ist nicht gleichbedeutend mit einem verzerrten Urteil oder einem schlechten Artikel. Viele Arbeiten von Autoren mit Interessenkonflikten sind dennoch inhaltlich ausgewogen und sollten nicht dazu führen, dass der Autor in einen Generalverdacht kommt. Entscheidend ist die Transparenz

der Interessenkonflikte für den Herausgeber und den Leser. Beide müssen sich selbst ein Urteil darüber bilden können, ob die mitgeteilten Ergebnisse und – mehr noch – deren Bewertung abgewogen und plausibel sind. Eine gute Kooperation zwischen Wissenschaftlern und der pharmazeutischen Industrie ist sinnvoll und für beide Seiten unverzichtbar, denn die finanziellen Ressourcen in der Forschung sind begrenzt und das Einwerben von Drittmitteln auch aus der Industrie ist ebenso essenziell wie die Weitergabe wissenschaftlicher Ergebnisse an die Industrie gegen eine angemessene Vergütung.

Wie soll eine Erklärung zu Interessenkonflikten aussehen?

Es hat sich gezeigt, dass die pauschale Frage an den Autor einer wissenschaftlichen Studie nach Interessenkonflikten nicht ausreichend ist. In vielen Fällen wird der Autor – häufig mit gutem Gewissen – einen solchen Konflikt verneinen, da er spontan keinen Bezug zu dem behandelten Thema entdeckt, weil er vielleicht keine direkte finanzielle Zuwendung erhalten hat und sich zusätzlich für unbeeinflussbar hält. Erst bei einer Abfrage von Einzelpunkten kann er sich Rechenschaft darüber ablegen, ob tatsächlich keine Verbindung zu dem Hersteller des besprochenen Wirkstoffs oder zum Hersteller eines Konkurrenzprodukts besteht. Deshalb hat es sich zunehmend bewährt, jeden Autor ein Basisformular ausfüllen und unterschreiben zu lassen, wie es zum Beispiel von Lieb et al. vorgeschlagen wird [4]. Die jeweilige Redaktion muss in jedem Einzelfall die Angaben im Hinblick auf das vorliegende Manuskript bewerten, wird aber natürlich keine Details – insbesondere über die Höhe finanzieller Zuwendungen – veröffentlichen. Folgende Punkte zu Interessenkonflikten sind von Bedeutung:

- Beziehungen zum Unternehmen
- Beratertätigkeit
- Publikationen oder Gutachten gegen Honorare
- Vortragshonorare
- Erstattungen für Kongressbesuche
- Honorare für klinische Studien
- Führende Funktionen in Fachverbänden und Selbsthilfegruppen

Ein bekannter Einwand zu solchen Listen ist die Tatsache, dass gerade renommierte Wissenschaftler eine Vielzahl von Interessenkonflikten haben, weshalb sie sich zu bestimmten Themen nicht unbefangen äußern könnten. Dies ist zwar nicht gänzlich zu widerlegen, aber die vorliegende Transparenz trägt zur Neutralität bei, verlangt vom Herausgeber eine kritische Haltung und verstärkt auch beim Autor eine selbstkritische Einstellung. Manche Autoren vertreten sogar die Einstellung, dass eine lange Liste von Interessenkonflikten gleichzusetzen ist mit entsprechend hohem Ansehen in der akademischen Welt. Zumindest ist aber festzuhalten, dass eine sorgfältige Listung von Interessenkonflikten sowohl die Fachzeitschrift als auch den Autor eher aufwertet als verdächtig macht.

Prof. Dr. med. Roland Gugler,
Karlsruhe

Literatur

1. Schott G, Pachl H, Limbach U, et al. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Dtsch Arztebl Int 2010;107:279–85.
2. Baethge C. Transparente Texte. Dtsch Arztebl 2008;105:675–9.
3. Goozner M. Unrevealed; Non-disclosure of conflicts of interest in four leading medical and scientific journals. Washington DC: Center for Science in the Public Interest 2004; www.cspinet.org (letzter Zugriff am 16.03.2012).
4. Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D. Interessenkonflikte in der Medizin. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 2011;172–3.

Neue Entwicklungen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten

Roland Büttner, Regensburg, und L. Cornelius Bollheimer, Nürnberg

Die Therapie des Typ-2-Diabetes ist in den letzten Jahren unter anderem durch die Gruppe der GLP-(Glucagon-like-peptide)-1-Agonisten, die den Inkretineffekt verstärken, ergänzt worden. Seit September 2011 liegt der erste für den klinischen Gebrauch zugelassene GLP-1-Agonist Exenatid in einer neuen Darreichungsform vor, die – statt wie bisher zweimal täglich – nur einmal wöchentlich subkutan appliziert werden muss. In dieser Übersicht werden Pharmakologie, Wirksamkeit und Sicherheit des neuen Präparats dargestellt und mit der Alternativsubstanz Liraglutid im Hinblick auf den klinischen Stellenwert in der Diabetestherapie verglichen. Zusätzlich wird ein Ausblick auf die Entwicklung neuer GLP-1-Agonisten gegeben.

Arzneimitteltherapie 2012;30:109–20.

Die steigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2, einer der wichtigsten Wohlstandserkrankungen der westlichen Welt, bedeutet eine zunehmende Herausforderung sowohl für die tägliche Praxis als auch für das Gesundheitssystem: Bei etwa 9% aller Deutschen liegt bereits ein bekannter Diabetes mellitus Typ 2 vor; zusätzlich ist von einer Dunkelziffer in einem ähnlichen Prozentbereich und darüber hinaus von einem hohen Anteil an Menschen mit einem sogenannten Prädiabetes (per definitionem entweder gestörte Glucosetoleranz oder gestörte Nüchtern-Glucosewerte zwischen 100 und 125 mg/dl) auszugehen [1].

Die notwendige rationale Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sollte sich an der Pathogenese orientieren, um effektiv und nebenwirkungsarm Akutkomplikationen zu beherrschen und Spätschäden zu vermeiden. Mit der Lebensstilmodifikation als Basistherapie und den herkömmlichen

oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazolidindionen [Glitazonen], Resorptionsverzögerern), aber auch nach Initiierung einer Insulin-Therapie gelingt häufig keine ausreichende Korrektur der diabetischen Stoffwechsellaage. Andererseits können gerade Sulfonylharnstoffe und Insulin(-analoge) zu einer Gewichtszunahme führen und Unterzuckerungen auslösen.

Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass der sogenannte Inkretineffekt, das heißt die stärkere Stimulation der betazellulären Insulinsekretion nach einer oralen Kohlenhydrat-Aufnahme verglichen mit einer äquivalenten intravenösen Glucose-Gabe, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vermindert ist (Abb. 1). In den letzten Jahren sind daher mehrere Therapieoptionen entwickelt worden, die diese positive Wirkung der körpereigenen Inkretine – und hier vor allem des *Glucagon-like-peptide-1* (GLP-1) – auf den Glucosestoffwechsel nachahmen oder verstärken. In der vorliegenden Übersicht werden neue Ergebnisse zur Pharmakologie und klinischen Anwendung der in Deutschland zugelassenen GLP-1-Agonisten dargestellt. Dabei liegt die Betonung auf dem seit September 2011 in einer retardierten Formulierung zur wöchentlichen subkutanen Injektion erhältlichen *Exenatid* (Bydureon®) und dem einmal täglich zu injizierenden Arzneistoff *Liraglutid* (Victoza®). Ein kurzer Ausblick auf neue GLP-1-Agonisten in der klinischen Prüfung wird ebenfalls gegeben. Das ältere, nichtretardierte Exenatid (Byetta®) wird im Folgenden nur kurz als Grundlage und Vergleichssubstanz der neuen langwirkenden Zu-

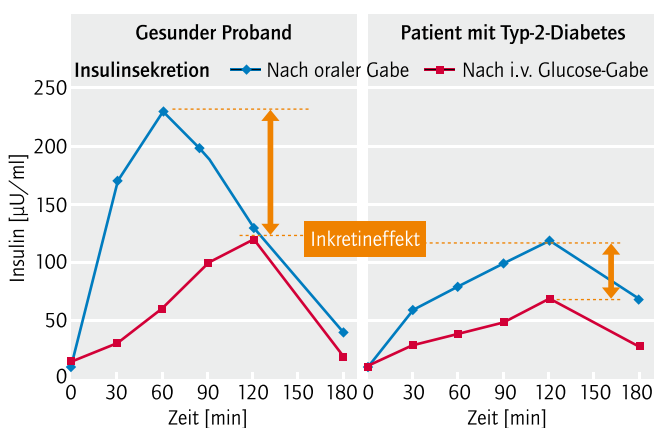


Abb. 1. Inkretineffekt (= stärkere Stimulation der betazellulären Insulinsekretion nach einer oralen Kohlenhydrat-Aufnahme verglichen mit einer äquivalenten intravenösen Glucose-Gabe) bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Büttner, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, 93042 Regensburg, und Innere Medizin, Klinik Bogen, 94327 Bogen, E-Mail: roland.buettner@klinik.uni-r.de
Priv.-Doz. Dr. L. Cornelius Bollheimer, Institut für Biomedizin des Alterns, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Heimerichstraße 58, 90419 Nürnberg

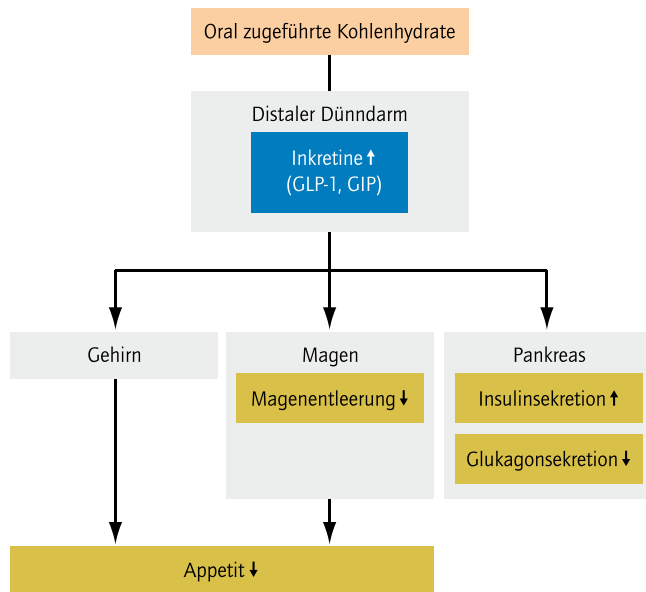


Abb. 2. Wirkungen der infolge eines Nahrungsreizes von der Dünndarmmukosa sezernierten Inkretine GLP-1 (Glucagon-like-peptide-1) und GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide)

bereitung besprochen; eine genauere Darstellung findet sich beispielsweise bei [2].

Wirkungsmechanismus der GLP-1-Agonisten

Das infolge eines Nahrungsreizes aus den L-Zellen des Dünndarms (v. a. des Ileums) sezernierte GLP-1 ist für die Regulation des Glucosestoffwechsels von großer Bedeutung (Abb. 2). GLP-1 stimuliert die frühe Glucose-abhängige Insulinsekretion (Grundlage des Inkretineffekts) und hemmt die – kontrainsulinär wirkende – Sekretion von Glukagon aus den Alphazellen der Langerhans-Inseln. Extrapankreatische Wirkungen sind eine Hemmung der Magenentleerung und die zentrale Dämpfung des Appetitgefühls mit dem Effekt einer Gewichtsabnahme. Im Tier-/Zellkulturmodell wurde zudem eine gesteigerte Betazell-Proliferation durch GLP-1-(Agonisten) beschrieben; die klinische Bedeutung dieser Befunde ist aber noch unklar.

GLP-1 wird durch das Enzym Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten abgebaut. Die pharmakologisch eingesetzten GLP-1-Agonisten entfalten prinzipiell die gleichen Wirkungen wie GLP-1, sind aber infolge von Modifikationen ihrer chemischen Struktur DPP-IV-resistent. Zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sind in Deutschland die Substanzen Exenatid und Liraglutid zugelassen; weitere Präparate befinden sich in der klinischen Prüfung.

Pharmakologie

Exenatid

Exenatid ist eine biotechnologisch hergestellte Variante von Exendin-4, einem Polypeptid, das im Speichel der amerikanischen Gila-Echse enthalten ist. Es besitzt eine etwa 50%ige Homologie zum humanen GLP-1 und aktiviert den humanen GLP-1-Rezeptor mit den entsprechenden physio-

logischen Wirkungen. Etwa zwei Stunden nach subkutaner Injektion des unretardierte Präparats (Byetta®) wird eine Spitzenplasmakonzentration erreicht; die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 2,4 Stunden. Der Abbau von Exenatid erfolgt im Wesentlichen renal durch glomeruläre Filtration und Proteolyse [35].

Ausgehend von diesen pharmakokinetischen Grunddaten wird unretardierte Exenatid zweimal täglich subkutan in einer Tagesgesamtdosis von 10 bis 20 µg verabreicht. Um die postprandiale Hyperglykämie abzufedern, werden die Injektionen jeweils in einem 60-Minuten-Zeitraum vor dem Frühstück bzw. Abendessen (bzw. vor zwei Hauptmahlzeiten, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen) gegeben [36]. Die häufigen subkutanen Applikationen mit zeitlicher Bindung machen den Einsatz von Exenatid aufwendig. Zur Verlängerung ihrer Wirkdauer wurde die Substanz daher vom Hersteller in 0,06-mm-Mikrosphären aus Polymilchsäureglykolid enkapsuliert, die nach der Injektion im Unterhautfettgewebe rehydrieren und einen Komplex bilden. Oberflächlich gebundenes Exenatid diffundiert in den ersten Stunden heraus, während die restliche Substanz sehr langsam über bis zu sieben Wochen freigesetzt wird; die Matrix der Mikrokapseln wird dabei zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut. Mit dieser retardierten Zubereitung erreicht Exenatid in der zugelassenen Subkutanosis von 2 mg einmal pro Woche (Exenatid once weekly bzw. Ex(ow); Bydureon®) nach zwei Wochen therapeutische Plasmakonzentrationen; bei kontinuierlicher wöchentlicher Anwendung wird nach sechs bis sieben Wochen das Steady State erreicht [3].

Ex(ow) ist in Deutschland bisher nur in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon) zugelassen [36]. Für die nichtretardierte Formulierung (Byetta®) erteilte die europäische Zulassungsbehörde am 19.03.2012 die Zulassung für die Kombination mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern, die mit diesen Substanzen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben [41].

Liraglutid

Liraglutid ist ein synthetisches Polypeptid mit 97%iger Sequenzhomologie zum aktiven menschlichen GLP-1. Durch eine Aminosäuresubstitution an Position 34 und Kopplung mit Palmitinsäure wurde ein DPP-IV-resistentes Molekül generiert, das den GLP-1-Rezeptor stimuliert und hier entsprechende Wirkungen entfaltet. Die Fettsäurebindung bewirkt eine verzögerte Resorption und hohe Proteinbindung in der Zirkulation. Die maximale Plasmakonzentration wird 8 bis 12 Stunden nach der Verabreichung erreicht; die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 13 Stunden. Der Abbau erfolgt enzymatisch mit nur geringer Ausscheidung von Metaboliten in Urin und Stuhl [35].

Liraglutid ist in Deutschland für die einmal tägliche subkutane Injektion in einer Dosierung von 1,2 bis 1,8 mg/Tag unter dem Handelsnamen Victoza® in der Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen bzw. mit Metformin und einem Thiazolidindion bei Versagen einer vorherigen Mono- bzw. Kombinationstherapie zugelassen. Seit November 2011 darf auch Insulin detemir (Levemir®) in Kombination mit Liraglutid angewendet werden.

Tab. 1. Phase-III-Studien zu retardiertem Exenatid (Ex(ow)) in der Mono- und Kombinationstherapie im DURATION-Studienprogramm* sowie zu Liraglutid in der Mono- und Kombinationstherapie im LEAD-Studienprogramm**

Studie	Basistherapie	Studienarme	Patienten [n]	Dauer [Wochen]	Studiendesign
Ex(ow)-Studienprogramm (DURATION: Diabetes therapy utilization: researching changes in A _{1c} weight and other factors through intervention with exenatide once weekly):					
DURATION-1 [37]	Frei	Exenatid 2 × 10 µg/d	147	30	RCT, open Label
		Exenatid 2 mg/Woche	148		
DURATION-2 [7]	Metformin	Exenatid 2 mg/Woche	170	26	RCT, DB, DD
		Sitagliptin 100 mg/d	172		
		Pioglitazon 45 mg/d	172		
DURATION-3 [32]	Metformin ± Sulfonylharnstoff	Exenatid 2 mg/Woche	233	26	RCT, open Label
		Insulin glargin	223		
DURATION-4 [6]	Keine	Exenatid 2 mg/Woche	248	26	RCT, DB, DD
		Metformin 2 x 1 g/d	246		
		Sitagliptin 100 mg/d	163		
		Pioglitazon 45 mg/d	163		
DURATION-5 [5]	Zusätzlich zu OAD (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion)	Exenatid 2 × 10 µg/d	123	24	RCT, open Label
		Exenatid 2 mg/Woche	129		
DURATION-6 [40]	Zusätzlich zu OAD (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion)	Exenatid 2 mg/Woche	461	26	RCT, open Label
		Liraglutid 1,8 mg/d	450		
Liraglutid-Studienprogramm (LEAD: Liraglutide effect and action in diabetes; LIRA-DPP-4):					
LEAD-1 [33]	Glimepirid	Liraglutid 0,6 mg/d	233	26	RCT, DB, DD
		Liraglutid 1,2 mg/d	228		
		Liraglutid 1,8 mg/d	234		
		Plazebo	114		
		Rosiglitazon	232		
LEAD-2 [12]	Metformin	Liraglutid 0,6 mg/d	242	26	RCT, DB, DD
		Liraglutid 1,2 mg/d	240		
		Liraglutid 1,8 mg/d	242		
		Plazebo	122		
		Glimepirid 4 mg/d	244		
LEAD-3 [10]	Keine	Liraglutid 1,2 mg/d	251	52	RCT, DB, DD
		Liraglutid 1,8 mg/d	246		
		Glimepirid 8 mg/d	248		
LEAD-4 [34]	Metformin und Rosiglitazon	Liraglutid 1,2 mg/d	178	26	RCT, DB, DD
		Liraglutid 1,8 mg/d	178		
		Plazebo	177		
LEAD-5 [13]	Metformin und Glimepirid	Liraglutid 1,8 mg/d	232	26	RCT, DB, DD (Glargin open Label)
		Plazebo	115		
		Insulin glargin	234		
LEAD-6 [29]	Metformin und/oder Sulfonylharnstoff	Liraglutid 1,8 mg/d	233	26	RCT, open Label
		Exenatid 2 × 10 µg/d	231		
LIRA-DPP-4 [15]	Metformin	Liraglutid 1,2 mg/d	225	26	RCT, open Label
		Liraglutid 1,8 mg/d	221		
		Sitagliptin 100 mg/d	219		

* DURATION: eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem BMI von (23–)25–45 kg/m² und Diabetes mellitus Typ 2 (HbA_{1c} 7–11 %), die ggf. Metformin oder andere orale Antidiabetika seit > 2 Monaten erhielten, primärer Studienendpunkt war die HbA_{1c}-Reduktion; ** LEAD: eingeschlossen waren erwachsene Patienten < 80 Jahre mit einem BMI von < 45 kg/m² und einem Diabetes mellitus Typ 2 (HbA_{1c} 7–11 %), die seit > 3 Monaten orale Antidiabetika erhielten, primärer Studienendpunkt war die HbA_{1c}-Reduktion; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; DB: doppelblind; DD: double-dummy

Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Exenatid und Liraglutid

Zur Wirksamkeit und Therapiesicherheit der neuen retardierten Form von Exenatid sowie von Liraglutid liegen umfassende Daten aus Phase-III-Studienprogrammen vor:

- Im DURATION-Studienprogramm wurde retardiertes Exenatid – in Mono- und in Kombinationstherapie – hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit mit unretardiertem Exenatid und anderen Antidiabetika (Sitagliptin, Pioglitazon, Insulin glargin, Metformin, Liraglutid) verglichen. Die untersuchten Patientenkollektive waren für die diabetologische Praxis mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 32 bis 33 kg/m² und einem mittleren HbA_{1c}-Wert um 8,3% durchaus typisch.
- Im LEAD-Studienprogramm wurde Liraglutid – in Mono- und in Kombinationstherapie – mit anderen Antidiabetika (Rosiglitazon, Glimepirid, Insulin glargin, Exenatid, Sitagliptin) bzw. Placebo verglichen. Das Patientenkollektiv der LEAD-Studien entsprach mit einem mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,4%, einer Diabetesdauer von 6 bis 8 Jahren und einem BMI von durchschnittlich 32 kg/m² ebenfalls einer typischen Patientenkollektive.

Eine Übersicht über die Studiendesigns der größten randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studien gibt **Tabelle 1**.

Im Folgenden wird insbesondere auf die für den klinischen Alltag wichtigen Kombinationsstudien mit Metformin und die Monotherapie Bezug genommen; die Studiendaten aus den Phase-III-Studien werden dabei durch Ergebnisse aus kleineren Untersuchungen zu spezielleren Fragen ergänzt. Wie bei allen antidiabetischen Medikamenten zeigt sich auch bei den GLP-1-Agonisten eine stärkere Wirkung bei Patienten mit initial schlechter eingestelltem Blutzuckerprofil, was in der Interpretation der Therapieeffektivität bedacht werden muss.

Wirksamkeit von Exenatid auf Blutzuckerstoffwechsel und Gewicht

Vergleich mit unretardiertem Exenatid

In den Studien *DURATION-1* und *-5* wurden das neue Präparat Ex(ow) und das klassische unretardierte Exenatid miteinander verglichen; die bisherige Diabetes therapie wurde fortgeführt [5, 37] (**Tab. 1**). Bei Studienende zeigte sich in beiden Studien eine signifikant stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Ex(ow) im Vergleich zu Exenatid 2-mal 10 µg/Tag (*DURATION-1*: im Mittel –1,9 vs. –1,5 Prozentpunkte, $p=0,0023$; *DURATION-5*: –1,6 vs. –0,9 Prozentpunkte, $p<0,0001$, **Abb. 3**). Der Effekt war auch in einer Nachbeobachtung bis 52 Wochen konstant [4]. Der unter beiden Darreichungsformen von Exenatid eintretende Gewichtsverlust war in der *DURATION-5*-Studie unter Ex(ow) mit 2,3 kg (2 bis 3% des Körpergewichts) etwas ausgeprägter als beim unretardierte Exenatid mit –1,4 kg (**Abb. 3**). Insgesamt führte Ex(ow) also zu einer stärkeren HbA_{1c}-Abnahme als das unretardierte Exenatid bei zudem tendenziell stärkerer Gewichtsabnahme.

Monotherapie mit Ex(ow)

In der im Februar dieses Jahres publizierten, 26 Wochen dauernden *DURATION-4*-Studie wurde Ex(ow) in Monothe-

rapie mit Metformin, Pioglitazon und Sitagliptin verglichen [6] (**Tab. 1**). Bei Studienende war die HbA_{1c}-Reduktion unter Ex(ow) und Metformin vergleichbar (–1,53 vs. –1,48 Prozentpunkte; $p=0,620$). Pioglitazon senkte den HbA_{1c}-Wert etwas stärker, Sitagliptin etwas schwächer (–1,63 bzw. –1,15 Prozentpunkte; $p=0,328$ bzw. $<0,001$ vs. Ex(ow)) (**Abb. 3**). Während Ex(ow) und Metformin das Körpergewicht im Mittel um etwa 2 Kilogramm reduzierten, nahmen die Patienten unter Pioglitazon 1,5 Kilogramm zu ($p<0,001$ vs. Ex(ow)). Unter Sitagliptin kam es zu einer geringeren Gewichtsabnahme von 0,8 Kilogramm ($p<0,001$ vs. Ex(ow)) (**Abb. 3**).

In der *DURATION-5*-Studie wurde die Wirkung von Ex(ow) in einer Subpopulation von Patienten untersucht, die therapie-naiv waren oder zuvor rein diätetisch behandelt wurden. In diesem Kollektiv fand sich eine HbA_{1c}-Abnahme um 1,9 Prozentpunkte unter Ex(ow), wohingegen die Hinzunahme des Präparats bei Patienten mit zuvor anderweitiger Mono- und Kombinationstherapie zu geringeren HbA_{1c}-Reduktionen um 1,3 bzw. 1,7 Prozentpunkte führte [5].

Kombinationstherapie mit Ex(ow)

Ausgehend vom Zulassungsstatus ist für den praktischen Einsatz von Ex(ow) seine Wirksamkeit in der Kombinationstherapie, insbesondere mit Metformin, relevant. In der randomisierten kontrollierten doppelblinden *DURATION-2*-Studie (**Tab. 1**) ergab die Intention-to-treat-Analyse nach einer 26-wöchigen Therapie mit Ex(ow) und Metformin eine HbA_{1c}-Senkung um 1,5 Prozentpunkte (**Abb. 3**). Damit war die Kombination signifikant wirksamer als eine Behandlung mit dem DPP-IV-Hemmer Sitagliptin plus Metformin (–0,9 HbA_{1c}-Prozentpunkte; $p<0,0001$) oder dem Thiazolidindion Pioglitazon plus Metformin (–1,2 Prozentpunkte; $p=0,0165$) [7]. Ex(ow) bewirkte in den ersten 10 bis 12 Wochen einen linearen HbA_{1c}-Abfall mit einem minimalen HbA_{1c}-Wert etwa 18 Wochen nach Beginn der Behandlung und einer nachfolgenden leichten Zunahme zur Woche 26. In einer Nachbeobachtungsstudie entsprach die nach 52 Wochen mit Ex(ow)/Metformin erreichte Senkung des HbA_{1c}-Werts mit 1,6 Prozentpunkten dem nach 26 Wochen festgestellten Effekt, so dass – von den durchgehend nach Protokoll behandelten Patienten – knapp 60% das HbA_{1c}-Ziel von $<7\%$ (mittlerer Ausgangswert: 8,5%) erreichten [8]. Die HbA_{1c}-Senkung korrelierte mit der Blutzuckereinstellung zu Beginn der Studie: Bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c}-Wert von $<9\%$ fiel dieser unter Ex(ow) im Mittel um 1,1 Prozentpunkte, bei Patienten mit einem höheren Ausgangs-HbA_{1c} um etwa 2 Prozentpunkte [8]. Durch Umstellung von Sitagliptin auf Ex(ow) nach 26 Wochen konnte der mittlere HbA_{1c}-Wert bis Woche 52 um weitere 0,3 Prozentpunkte gesenkt werden [8]. Die positiven Wirkungen von Exenatid waren auf eine Absenkung des Nüchtern-Blutzuckerwerts und der selbst dokumentierten Tagesprofilwerte zurückzuführen; die Nüchtern-Insulinkonzentration stieg an. Zudem kam es – wie aus dem Einsatz von unretardiertem Exenatid bekannt – unter Ex(ow) und Metformin-Basistherapie zu einer Gewichtsabnahme (im Mittel 2,3 kg nach 26 Wochen), die deutlicher ausfiel als unter der Kombination Sitagliptin plus Metformin (**Abb. 3**) und auch während

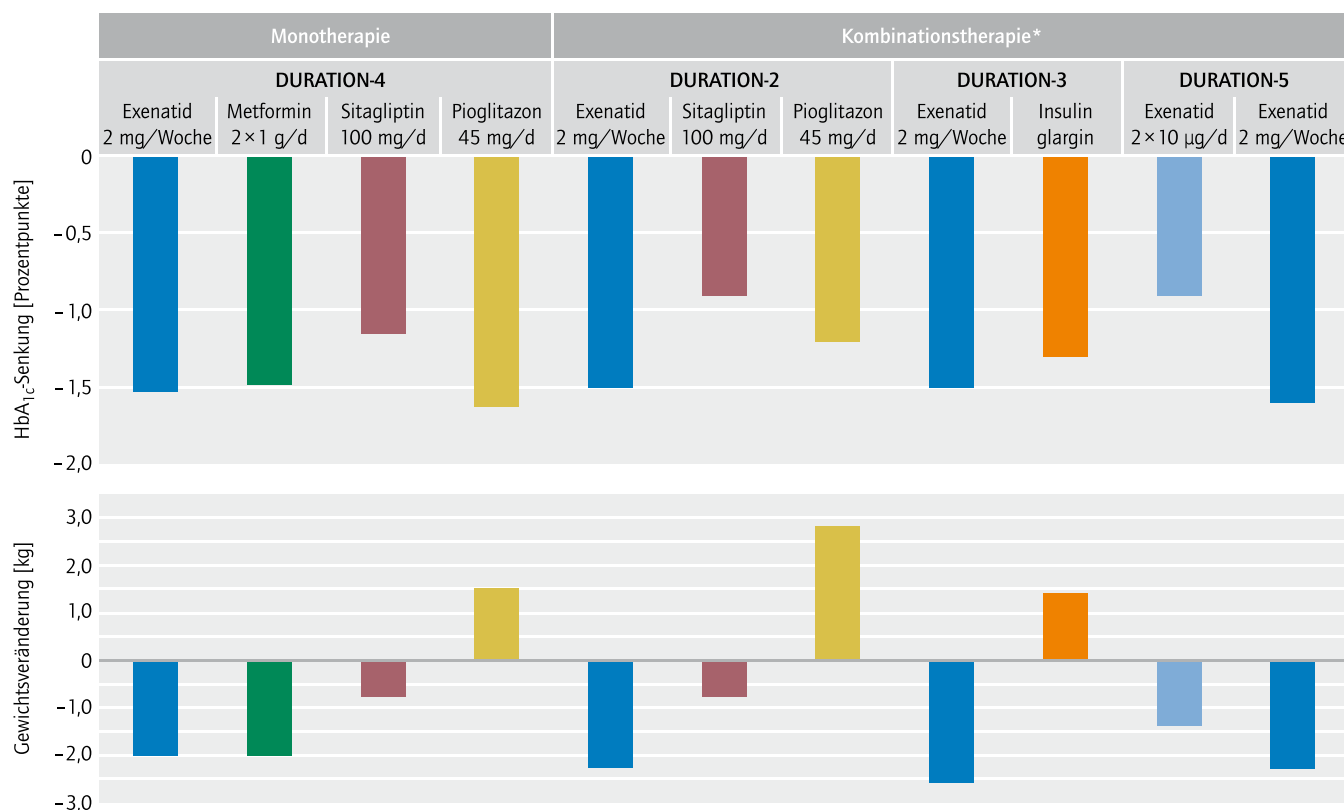


Abb. 3. HbA_{1c}-Senkung und Gewichtsverlust unter Exenatid 2 mg/Woche (Ex(ow)) in klinisch relevanten Phase-III-Studien [5–7, 32]

*DURATION-2: in Kombination mit Metformin, DURATION-3: in Kombination mit Metformin ± Sulfonylharnstoff, DURATION-5: zusätzlich zu oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion) (vgl. Tab. 1)

der Nachbeobachtung bis Woche 52 weitgehend erhalten blieb.

Die bei Studienende mithilfe des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) erhobene Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung war unter Ex(ow) größer als unter Sitagliptin, was letztlich aber durch die berichteten größeren Effekte auf den HbA_{1c}-Wert und das Gewicht erklärt werden kann [9].

In der Open-Label-Studie DURATION-3 erhielten Patienten mit einer Metformin- (70% der Studienteilnehmer) oder Metformin/Sulfonylharnstoff-Basistherapie (30% der Studienteilnehmer) entweder Ex(ow) in der üblichen Dosis oder einmal täglich Insulin glargin, das nach dem Nüchtern-Blutzuckerwert bis auf eine mittlere Dosis von 31 I.U./Tag titriert wurde [32] (Tab. 1). Im Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich unter Ex(ow) eine geringgradig, aber signifikant stärkere Reduktion des HbA_{1c}-Werts (–1,5% vs. –1,3%; $p=0,017$; Abb. 3) bei geringerem postprandialem Blutzucker-Anstieg. In der Gruppe der mit Ex(ow) behandelten Patienten wurde ein Gewichtsverlust von im Mittel 2,6 kg festgestellt, wohingegen das Körpergewicht unter Insulin glargin um durchschnittlich 1,4 Kilogramm zunahm (Abb. 3). Einzelne Aspekte der Lebensqualität schienen unter Ex(ow) im Vergleich zu Insulin glargin verbessert, ohne dass hier jedoch in der Gesamtbetrachtung wesentliche Unterschiede auftraten. Die Studie ist allerdings methodisch zu kritisieren, da nur 21% der Patienten mit Insulin-Therapie die angestrebten Nüchtern-Blutzuckerwerte wirklich erreichten, was möglicherweise an einer inkonsistenten Umsetzung der Insulin-Titration lag.

Wirksamkeit von Liraglutid auf Blutzuckerstoffwechsel und Gewicht

Monotherapie mit Liraglutid

Liraglutid wurde in der LEAD-3-Studie in zwei Dosierungen als Monotherapie doppelblind gegen Glimepirid untersucht (Tab. 1) [10]. Es zeigte sich nach 52 Wochen in der Intention-to-treat-Analyse eine HbA_{1c}-Senkung um 0,8 Prozentpunkte unter 1,2 mg Liraglutid/Tag und um 1,1 Prozentpunkte unter 1,8 mg/Tag (Abb. 4). Damit war Liraglutid Glimepirid (HbA_{1c}-Reduktion um 0,5 Prozentpunkte) signifikant überlegen ($p=0,0014$ bzw. $p<0,0001$). In der Subgruppe der therapie-naïven Patienten zeigte sich Liraglutid mit einer mittleren HbA_{1c}-Senkung um 1,1 bzw. 1,6 Prozentpunkte (Dosis 1,2 bzw. 1,8 mg/Tag) erwartungsgemäß effektiver als bei vorbehandelten Patienten. Die Wirkung des Präparats – gemessen an der Senkung des Nüchtern-Blutzuckerwerts – setzte innerhalb von zwei Wochen ein und blieb im Studienverlauf konstant.

Weiterhin führte Liraglutid zu einer mittleren Gewichtsabnahme von etwa 2 Kilogramm, während die Patienten in der Sulfonylharnstoff-Gruppe um mehr als 1 Kilogramm zunahm (jeweils $p=0,0001$ vs. Glimepirid) (Abb. 4).

Eine kürzlich veröffentlichte Nachbeobachtungsstudie von LEAD-3 ergab bei den Patienten, die Liraglutid über zwei Jahre eingenommen hatten, eine stabile HbA_{1c}-Reduktion um 0,9 Prozentpunkte (1,2 mg/Tag) bzw. 1,1 Prozentpunkte (1,8 mg/Tag), wobei der Unterschied zwischen den Dosistufen nicht statistisch signifikant war. Während in den Liraglutid-Gruppen 53% (1,2 mg) bzw. 58% der Patienten

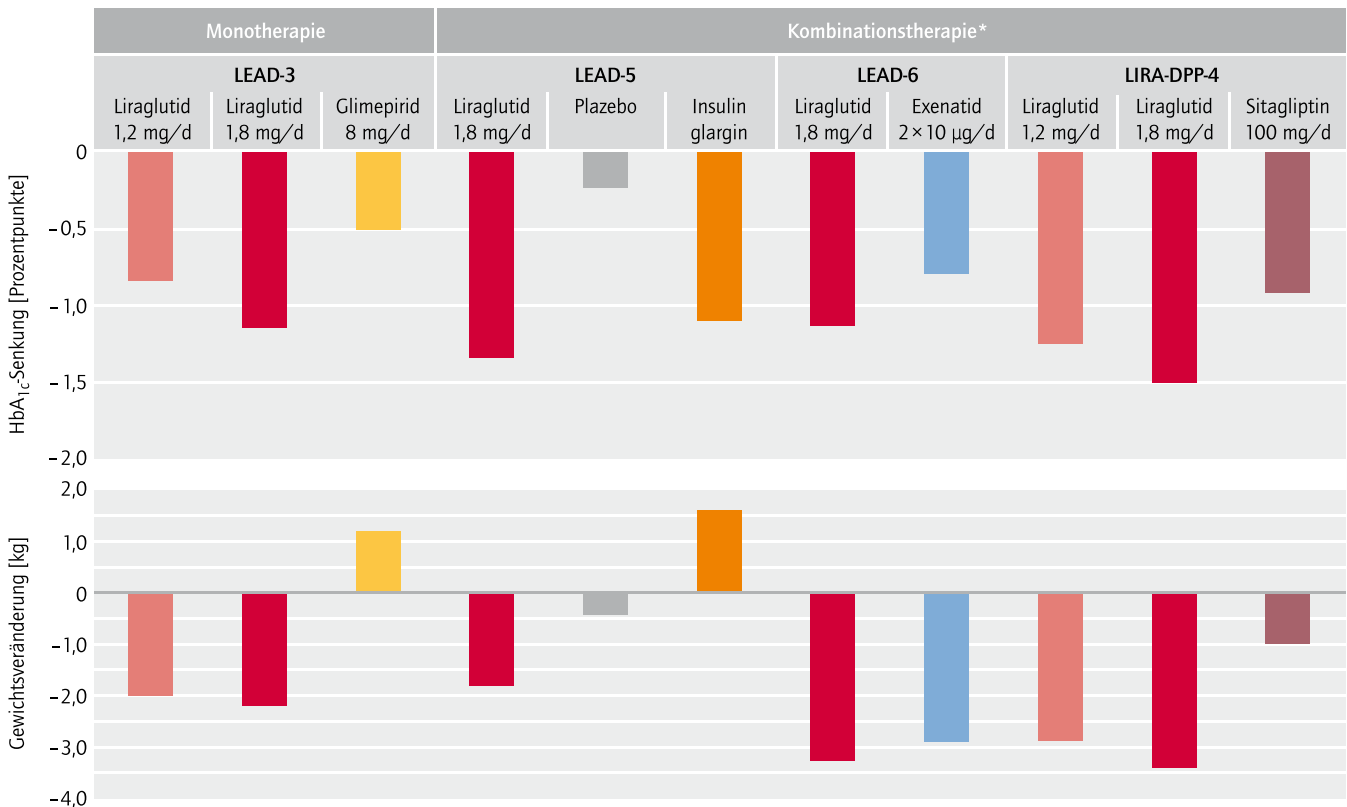


Abb. 4. HbA_{1c}-Senkung und Gewichtsverlust unter Liraglutid in klinisch relevanten Phase-III-Studien [10, 13, 15, 29]

* LEAD-5: in Kombination mit Metformin und Glimepirid, LEAD-6: in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff, LIRA-DPP-4: in Kombination mit Metformin (vgl. Tab. 1)

(1,8 mg) den HbA_{1c}-Zielwert von <7% erreichten, waren es in der Glimepirid-Gruppe lediglich 37% ($p=0,0269$ bzw. $0,0054$). Das Gewicht der Probanden blieb nach den initialen Veränderungen im Verlauf weitgehend konstant [11].

Kombinationstherapie mit Liraglutid

In der LEAD-2-Studie wurde Liraglutid in drei Dosierungen mit Plazebo und Glimepirid verglichen, jeweils zusätzlich zu einer „ausdosierten“ Basistherapie mit Metformin [12] (Tab. 1). Nach 26 Wochen waren die HbA_{1c}-Werte sowohl unter 1,2 und 1,8 mg Liraglutid als auch unter Glimepirid im Mittel um 1,0 Prozentpunkte gesunken. In allen Vergleichsgruppen war der Therapieeffekt bei Patienten, die zuvor lediglich eine antidiabetische Monotherapie erhalten hatten, etwas größer als bei Patienten mit vorheriger antidiabetischer Kombinationstherapie. Eine Abnahme des Nüchtern-Blutzuckerwerts war unter allen drei Liraglutid-Dosierungen sowie in der Glimepirid-Gruppe innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen zu verzeichnen; im weiteren Studienverlauf blieben die Werte dann weitgehend stabil.

In der LEAD-5-Studie wurde Liraglutid mit Insulin glargin bei Patienten unter einer Basistherapie mit Metformin und Glimepirid verglichen [13] (Tab. 1). Hier war Liraglutid (1,8 mg/Tag) mit einer HbA_{1c}-Senkung von etwa 1,3 Prozentpunkten wirksamer als Insulin glargin, das nach dem Nüchtern-Blutzuckerwert titriert worden war (HbA_{1c}-Reduktion um 1,1 Prozentpunkte; $p=0,0015$) (Abb. 4). Da allerdings nur 40% der Patienten in der Insulin-Gruppe das Ziel eines Nüchtern-Blutzuckerwerts von weniger als 6,7 mmol/l

(120 mg/dl) erreichten und im Mittel nur 24 I.E. Insulin glargin eingesetzt wurden, kann auch hier – ähnlich wie bei der DURATION-3-Studie (s. o.) – vermutet werden, dass die Insulineffektivität unterschätzt worden sein könnte.

In allen LEAD-Studien wurden unter dem GLP-1-Agonisten eine mäßige Gewichtsabnahme und eine Abnahme der Fettmasse beobachtet [14] im Vergleich zu einer mäßigen Gewichtszunahme unter Glimepirid bzw. Insulin (Abb. 4). Die LEAD-Studien 1, 3 und 4 werden hier nicht ausführlich dargestellt; darin wurde – entgegen dem in Deutschland gebräuchlichen Algorithmus – primär nicht mit Metformin bzw. mit dem nicht mehr erhältlichen Rosiglitazon kombiniert (Tab. 1). Wesentliche Abweichungen von den bereits genannten Ergebnissen zeigten sich in diesen Studien jedoch nicht. Die Ergebnisse der LEAD-6-Studie [29] werden weiter unten im Abschnitt „Vergleichsstudien: Exenatid vs. Liraglutid“ zusammengefasst.

In der LIRA-DPP-4-Studie schließlich wurde Liraglutid in zwei Dosierungen mit Sitagliptin verglichen, jeweils zusätzlich zu einer Metformin-Basistherapie [15] (Tab. 1). Nach 26 Wochen war die mittlere HbA_{1c}-Senkung unter beiden Liraglutid-Dosierungen mit 1,50 (1,8 mg) und 1,24 Prozentpunkten (1,2 mg) signifikant stärker als unter Sitagliptin mit 0,90 Prozentpunkten (jeweils $p<0,0001$ vs. Sitagliptin) (Abb. 4). Auch nach 52 Therapiewochen waren die Ergebnisse im Wesentlichen unverändert [16]. Diese größere Wirksamkeit führte trotz der subkutanen Darreichung von Liraglutid im Vergleich zur oralen Einnahme von Sitagliptin zu einer größeren Therapiezufriedenheit, gemessen anhand des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [17].

In einer Nutzen/Risiko-Analyse von teilweise noch nicht publizierten Daten bewertete das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Herbst 2011 die Kombination von Liraglutid und Insulin detemir als positiv, da hierdurch eine weitere Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,5 Prozentpunkte ohne Gewichtszunahme erreicht werden konnte [38].

Wirkung der zugelassenen GLP-1-Agonisten auf die Betazelle und das kardiovaskuläre Risiko

Inselzellfunktion und Insulinsensitivität

Aus Tierexperimenten und der Transplantationsmedizin ist eine antiinflammatorische und möglicherweise Betazell-protective Wirkung von *Exenatid* bekannt [18]. In den Ex(ow)-Zulassungsstudien wurden daher auch Laborscores der Inselzellfunktion und der Insulinresistenz als sekundäre Endpunkte analysiert. Aus den publizierten Daten lässt sich durchgehend eine Verbesserung erkennen, was für eine Verbesserung der Betazellfunktion sowie eine Steigerung der Insulinsensitivität spricht. Dennoch ist die Kausalität hier nicht sicher belegt (→ handelt es sich um einen speziellen Ex(ow)-Effekt oder sind die Ergebnisse z. B. Folge des Gewichtsverlusts?), und auch die langfristige klinische Relevanz von Veränderungen dieser Surrogatparameter ist unklar. Umgekehrt finden sich aber keine Hinweise auf ungünstige Wirkungen von *Exenatid* auf die pankreatische Betazelle oder die periphere Insulinsensitivität.

Auch für *Liraglutid* ist in präklinischen Untersuchungen eine Betazell-protective und antiinflammatorische Wirkung postuliert worden, wobei auch in frühen Phase-II-Studien eine Korrektur der fehlenden frühen Phase der postprandialen Insulinsekretion nachgewiesen werden konnte [19, 20]. Aus den in den Zulassungsstudien erhobenen Surrogatparametern ergeben sich passend hierzu und vergleichbar mit Ex(ow) Hinweise auf eine verbesserte Inselzellfunktion (z. B. HOMA-B-Index). Letztlich ist aber auch hier die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ungewiss, da keine klinischen Daten zum Verlauf der Insulinsekretion unter einer Langzeittherapie (mehr als zwei Jahre) mit *Liraglutid* vorliegen.

Herz und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im Tierexperiment und in kleinen klinischen Studien ergaben sich Hinweise auf eine Verbesserung der ischämischen Präkonditionierung und eine Erhöhung der kardialen Kontraktilität durch GLP-1-Gabe. In einer retrospektiven Analyse, deren Autoren größtenteils Angestellte der Herstellerfirmen waren oder entsprechende Beratungstätigkeiten angaben, wurde über eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei Anwendern von *unretardiertem Exenatid* berichtet [21]. Belastbare Daten für Ex(ow) und *Liraglutid* liegen hierzu nicht vor.

In den LEAD- und DURATION-Studien wurden verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren als sekundäre Endpunkte untersucht:

- Ex(ow) führte in allen Studien zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks, so zum Beispiel um etwa 11 mmHg bei Patienten mit vorbekannter arterieller Hypertonie in der DURATION-2-Studie. Unter *Liraglutid* war der systo-

lische Blutdruck in den verschiedenen Phase-III-Studien nach 26 bis 52 Wochen um durchschnittlich 1 bis 7 mmHg reduziert.

- In der zweijährigen Nachbeobachtungsphase der DURATION-1-Studie wurde für Ex(ow) eine dauerhafte Reduktion des Plasma-Gesamtcholesterols um rund 8 mg/dl, des LDL-Cholesterols um rund 4 mg/dl und der Triglyceride um 12 % berichtet [22]. Wesentliche Veränderungen des Cholesterolprofils wurden für *Liraglutid* nicht angegeben.

Ob diese Beobachtungen einen spezifischen Effekt der GLP-1-Agonisten widerspiegeln oder nur mittelbare Folge der Gewichtsreduktion sind, bleibt momentan Spekulation. Insgesamt scheint aber der Einsatz der Substanzen mit eher geringen, jedoch positiven Veränderungen der genannten Risikofaktoren einherzugehen. Da noch keine entsprechenden unabhängigen (Langzeit-)Beobachtungen vorliegen, bleibt die Frage nach den Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte offen.

Unerwünschte Wirkungen und Sicherheit der zugelassenen GLP-1-Agonisten

Die unerwünschten Wirkungen von GLP-1-Agonisten ergeben sich zum einen aus ihrer Wirkungsweise, da sie die Magenentleerung reduzieren, die intestinale Motilität verändern und insulinotrop wirken. Zum anderen sind substanzspezifische Organtoxizitäten, idiosynkratische unerwünschte Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen möglich. Insgesamt wurden Ex(ow) und *Liraglutid* aber von den meisten Patienten während der Zulassungsstudien gut toleriert: Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen erfolgte bei maximal 7 % (DURATION-Studien) bzw. 12 % der Patienten (LEAD-Studien).

Gastrointestinale Motilität

Übelkeit als Folge der verlangsamten Magenentleerung ist eine der wichtigsten unerwünschten Wirkungen der GLP-1-Agonisten.

Unter Ex(ow) trat in den DURATION-Studien bei 13 bis 27 % der Patienten Übelkeit auf. Seltener wurden Erbrechen (4 bis 11 %), Diarrhö (9 bis 18 %) und Obstipation (3 bis 11 %) berichtet. Im direkten Vergleich mit unretardiertem *Exenatid* zeigte sich mit Ex(ow) eine um 25 bis 60 % verringerte Rate an Übelkeit und Erbrechen. Die Ausprägung der gastrointestinalen Nebenwirkungen war meist gering- bis mittelgradig und besserte sich bei vielen Patienten im Verlauf der Studie: So nahm beispielsweise in der DURATION-1-Studie der Anteil der Patienten, die unter Übelkeit litten, von 27 % in den ersten 30 Wochen auf 12 % während der Nachbeobachtung bis Woche 104 ab. Etwa 10 % der Patienten klagten bis zu zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Ex(ow) über Durchfall und/oder Erbrechen [22].

Die Inzidenz von Übelkeit unter *Liraglutid* in der Monotherapie oder in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoffen betrug in den LEAD-Studien in den Dosierungen 0,6 bis 1,8 mg/Tag zwischen 10 und 29 %. Erbrechen trat bei 4 bis 12 % der Patienten, Durchfall bei 8 bis 19 % auf. Ähnlich wie unter Ex(ow) kam Übelkeit vor allem zu Beginn der Therapie vor und wurde im Verlauf deutlich seltener, so dass nach vier Wochen weniger als 10 % der mit *Liraglutid*

behandelten Patienten über Übelkeit klagten. Auch in der Kombination mit Pioglitazon oder Insulin zeigten sich vergleichbare Daten [10, 12, 13].

Pankreas

Daten aus dem vorklinischen Bereich deuten auf mögliche Nebenwirkungen von GLP-1-Agonisten am Pankreas hin, da sie im Zellkulturmodell die Betazellproliferation stimulieren und im Tiermodell unter *Exenatid* entzündliche Veränderungen im Pankreas beobachtet wurden. Interessanterweise wurden bereits kurz nach der Zulassung von unretardiertem Exenatid Fallberichte über eine Assoziation mit akuten Pankreatitiden publiziert – 2007 warnte die amerikanische Zulassungsbehörde FDA diesbezüglich.

Von den mehr als 4000 Patienten, die in den LEAD-Studien *Liraglutid* erhielten, erlitten sieben eine Pankreatitis, in den Komparatorgruppen trat ein Fall auf. Bei einigen der Betroffenen wurden auch alternative Ätiologien der Pankreatitis angegeben.

Letztlich ist die Frage nach der Kausalität dieser seltenen (<1%) Komplikation unklar: Die nachuntersuchten Zulassungsdaten und Post-Marketing-Daten zeigten – in allerdings Industrie-gesponserten Studien (z. B. [23]) – kein erhöhtes Pankreatitis-Risiko im Vergleich zu anderen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Im Gegensatz dazu ergab die Analyse der Meldungen an die FDA in einer aktuell kontrovers diskutierten Studie ein zehnfach erhöhtes Pankreatitis-Risiko sowie ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome unter *Exenatid* [24]. Diese Daten sind wegen eines anzunehmenden Reporting-Bias, also der fehlenden Korrektur für in der Datenbank nicht erfasste andere Risikofaktoren, und der erhöhten Inzidenz von Pankreatitiden und soliden Tumoren bei Diabetes mellitus Typ 2 generell mit Vorsicht zu interpretieren. Ein Zusammenhang kann dennoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Da dieser auch in Anbetracht der oben erwähnten gewissen biologischen Hinweise nicht auszuschließen ist, sollten GLP-1-Agonisten bei Patienten mit Pankreatitiden in der Vorgeschichte nicht angewendet werden. Die Patienten sollten auf den fraglichen Zusammenhang hingewiesen und aufgefordert werden, sich bei Bauchschmerzen zur Kontrolle der Serum-Lipase und gegebenenfalls weiterer Diagnostik vorzustellen.

Bis weitere Studiendaten zum Zusammenhang zwischen GLP-1-Agonisten und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen vorliegen, empfiehlt sich auch hier, die Patienten über diese offenen Sicherheitsfragen und die Notwendigkeit einer umgehenden ärztlichen Vorstellung bei Oberbauchschmerzen, Cholestase oder einer B-Symptomatik zu informieren.

Bezüglich der retardierten *Exenatid*-Formulierung *Ex(ow)* fand sich in den Zulassungsstudien keine erhöhte Pankreatitisrate. Da aber letztlich der gleiche Arzneistoff zum Einsatz kommt, bestehen auch hier die gleiche Unsicherheit und zumindest eine Aufforderung zur Wachsamkeit im klinischen Einsatz.

Hypoglykämiegefahr

Schwere Hypoglykämien wurden in den *Ex(ow)*-Zulassungsstudien in keiner Studiengruppe berichtet. **Abbildung 5** zeigt die Raten an geringgradigen Unterzuckerungen in

den für den Alltag besonders relevanten DURATION-Studien 2, 3 und 5, in denen *Ex(ow)* mit Metformin kombiniert wurde. Hier zeigt sich für *Ex(ow)* ein konsistent niedriges Hypoglykämierisiko von etwa 1 bis 4%. Durch die Hinzunahme von Sulfonylharnstoffen stieg das Risiko einer geringgradigen Unterzuckerung auf 8% (DURATION-3), was deutlich unter der Hypoglykämierate bei der Kombination mit Insulin glargin lag (26%). In der Monotherapie (DURATION-4) war die Unterzuckerungsrate vergleichbar mit der Metformin-Kombinationstherapie (**Abb. 5**) [5, 6, 8, 32].

Unter *Liraglutid* traten stärkere Unterzuckerungen in den Zulassungsstudien nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und dort bei etwa 2% der Patienten auf. Die Inzidenz geringgradiger Hypoglykämien lag – ausgehend von den Patientenbeobachtungen – unter der *Liraglutid*-Höchst-dosis in der Monotherapie und in der Kombination mit anderen Antidiabetika zwischen 3 und 27%, in der Monotherapie mit 1,2 mg/d bei 12% (**Abb. 6**) [10, 13, 15, 29]. Im Vergleich beispielsweise zu Glimepirid (8 mg/Tag) war die Rate an milden Unterzuckerungen im Verlauf von zwei Jahren pro Patient etwa achtmal geringer [11].

Interaktionen

Exenatid wird enzymatisch gespalten und renal eliminiert, *Liraglutid* geht als Polypeptid in den Proteinkatabolismus ein. Beide Substanzen interferieren nicht mit dem hepatischen Arzneimittelmetabolismus. Beim Einsatz von unretardiertem *Exenatid* muss aber die Möglichkeit einer veränderten Resorption oraler Medikamente wegen der verzögerten Magenentleerung bedacht werden. Dieser Effekt sollte prinzipiell bei *Ex(ow)* geringer ausfallen, Studien hierzu liegen allerdings nicht vor. Wie bei *Exenatid* ist auch für *Liraglutid* eine gewisse Resorptionsverzögerung prinzipiell möglich, der klinische Beleg einer verminderten Wirkung anderer oraler Medikationen existiert aber nicht.

Sonstige unerwünschte Wirkungen

■ **Lokale Reaktionen** wie Rötungen und Juckreiz im Bereich der Injektionsstelle traten in den DURATION-Studien bei knapp einem Fünftel der Patienten während der ersten *Ex(ow)*-Injektionen auf. Im Verlauf nahm die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen bis auf etwa 4% ab [22]. Eine selbstlimitierende lokale subkutane Knötchenbildung als Ausdruck einer Fremdkörperreaktion nach der subkutanen Injektion von *Ex(ow)* [3] tritt in der klinischen Praxis öfter auf, wurde in den Phase-III-Studien aber nicht als unerwünschte Wirkung gewertet, so dass keine statistischen Daten hierzu vorliegen. Lokale Reaktionen auf *Liraglutid* waren selten.

■ Die Häufigkeit einer **Antikörperbildung** gegen *Exenatid* war in der DURATION-1-Studie beim Einsatz von *Ex(ow)* mit knapp 75% aller Patienten deutlich höher als bei unretardiertem *Exenatid* (rund 48%), wobei überwiegend niedrige Antikörpertiter gemessen wurden und kein klarer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von *Exenatid*-Antikörpern und der klinischen Wirkung von *Ex(ow)* berichtet wurde. In einer aktuellen Zusammenfassung von 12 Studien ergab sich eine leichte Abschwächung der *Exenatid*-Wirkung nur bei hochtitriger Antikörperbildung, die unter *Ex(ow)* bei etwa 12% der

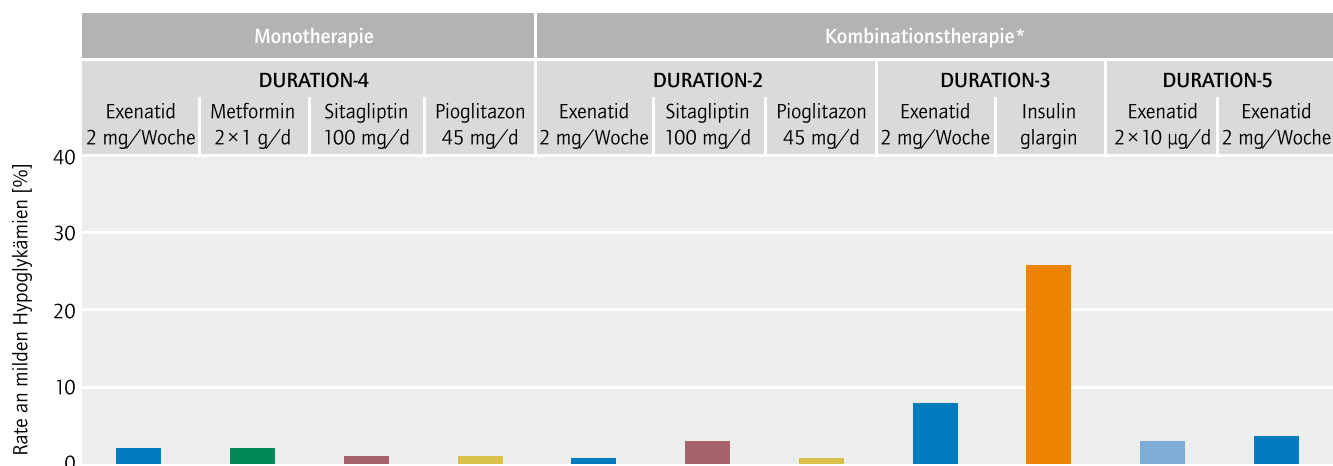


Abb. 5. Rate an milden Hypoglykämien im DURATION-Studienprogramm [5, 6, 8, 32]

*DURATION-2: in Kombination mit Metformin, DURATION-3: in Kombination mit Metformin ± Sulfonylharnstoff, DURATION-5: zusätzlich zu oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, Thiazolidindion) (vgl. Tab. 1)

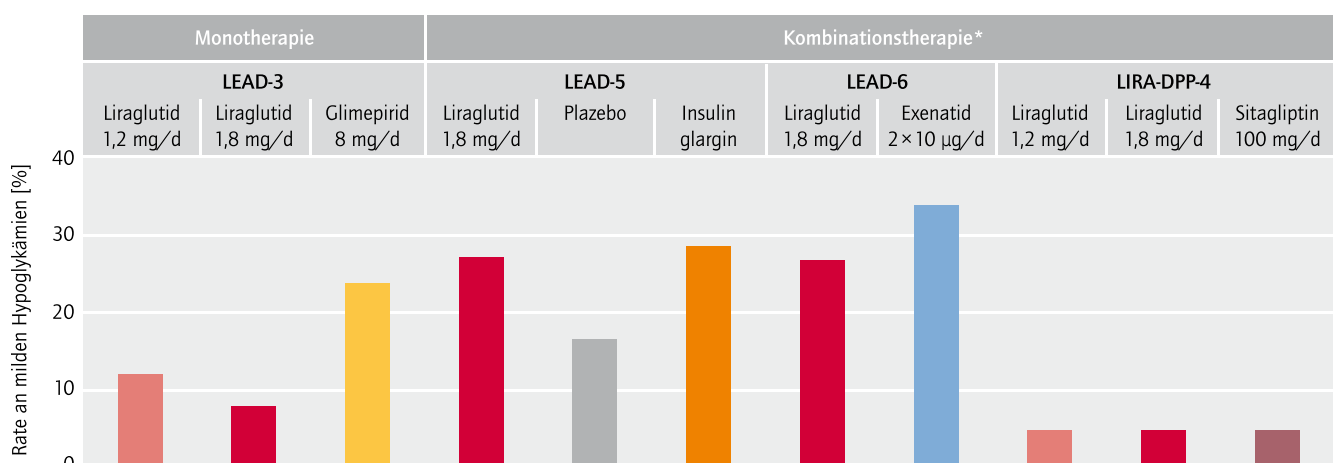


Abb. 6. Rate an milden Hypoglykämien im LEAD-Studienprogramm [10, 13, 15, 29]

* LEAD-5: in Kombination mit Metformin und Glimepirid, LEAD-6: in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff, LIRA-DPP-4: in Kombination mit Metformin (vgl. Tab. 1)

behandelten Patienten beobachtet wurde [25]. Eine (niedrigtitrige) Antikörperbildung trat im LEAD-Studienprogramm mit einer Inzidenz von 4 bis 13 % auch unter Liraglutid auf; ein Einfluss auf die klinische Wirkung konnte bislang nicht festgestellt werden.

- In Tierversuchen ist eine C-Zell-Stimulation durch GLP-1-Agonisten beschrieben worden. In den Zulassungsstudien stieg der Calcitoninspiegel jedoch weder unter Ex(ow) noch unter Liraglutid an, so dass – zumindest während der Studiendauer – kein Hinweis auf eine C-Zellhyperplasie bestand. In Anbetracht der vom Hersteller vorgelegten Daten könnte ein Spezies-spezifischer Effekt vorliegen, da Nager eine deutlich höhere GLP-1-Expression auf den C-Zellen zeigen und eine sehr hoch dosierte Liraglutid-Gabe bei Cynomolgusaffen nicht zu einer C-Zellhyperplasie führte [26]. Die Auswirkung einer langfristigen Exposition gegenüber GLP-1-Agonisten bleibt jedoch unklar, so dass Patienten mit multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN-2) oder familiärer Belastung für medulläre Schilddrüsenkarzinome keine GLP-1-Agonisten erhalten sollten. Bei unter einer Therapie mit GLP-1-Agonisten neu auftretenden Beschwerden im Be-

reich der Schilddrüse erscheint eine sofortige Abklärung mittels Sonographie sowie gegebenenfalls Szintigraphie und Feinnadelpunktion sinnvoll.

- Beachtenswert erscheint noch eine geringe Steigerung der Herzfrequenz unter Exenatid (etwa 3 bis 5 Schläge/Minute unter Ex(ow)) und – zumindest in manchen Studien – in vergleichbarem Umfang unter Liraglutid, deren klinische Relevanz weiter beobachtet werden sollte. In sehr kleinen Studien hatte sich bislang kein Hinweis auf negative kardiale Wirkungen von GLP-1 ergeben [39].

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Insgesamt können beide zugelassenen GLP-1-Agonisten bei entsprechender Indikation bei der überwiegenden Mehrzahl der erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Folgende Ausnahmen sind den Fachinformationen zu entnehmen [27, 28]:

- Die therapeutischen Erfahrungen bei älteren Patienten (mehr als 75 Jahre) sind begrenzt, für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind Liraglutid und Exenatid nicht zugelassen.

- Ex(ow) kann bei *eingeschränkter Nierenfunktion* bis zu einer Creatinin-Clearance von 50 ml/min, Liraglutid bis zu einer Creatinin-Clearance von 60 ml/min verwendet werden.
- Patienten mit *eingeschränkter Leberfunktion* sollten nicht mit Liraglutid behandelt werden, da dazu bislang keine Daten vorliegen; für Ex(ow) werden hier in der Fachinformation keine Einschränkungen angegeben.
- In der *Schwangerschaft* oder *Stillzeit* sollten GLP-1-Agonisten nicht eingesetzt werden. In der Beratung ist zu bedenken, dass Frauen mit Kinderwunsch daher nicht mit den Präparaten behandelt werden sollten. Laut Fachinformation müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter während einer Therapie mit Ex(ow) Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen und Ex(ow) mindestens 3 Monate vor einer geplanten Konzeption absetzen.

Vergleichsstudien: Exenatid vs. Liraglutid

Zur besseren Einordnung von konkurrierenden Pharmaka mit gleichem Wirkungsprinzip sind „head-to-head“-Studien nötig, die die Vor- und Nachteile der einzelnen Präparate im direkten Vergleich besser erkennen lassen. Im Gegensatz zu vielen anderen Medikamentengruppen liegen solche Untersuchungen für die neuen GLP-1-Agonisten zumindest zum Teil vor:

In der *LEAD-6-Studie* wurden unretardiertes Exenatid (2-mal 10 µg/Tag) und Liraglutid (1,8 mg/Tag) parallel in einem offenen Studiendesign verglichen; die weitere orale antidiabetische Therapie wurde nicht verändert [29] (Tab. 1). Es zeigte sich eine stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Liraglutid als unter Exenatid (–1,12 vs. –0,79 Prozentpunkte; $p < 0,0001$); die mittlere Gewichtsreduktion betrug in beiden Gruppen etwa 3 Kilogramm (Abb. 4). Die Parameter der Inselzellfunktion und die Plasma-Glukagonkonzentration waren in beiden Gruppen vergleichbar. Das Hypoglykämierisiko war in der Liraglutid-Gruppe mit 1,93 Ereignissen pro Patient und Jahr niedriger als unter Exenatid (2,6 Ereignisse/Patient/Jahr; $p = 0,0131$); die Rate an milden Hypoglykämien ist in **Abbildung 6** dargestellt. Übelkeit wurde in den ersten Studienwochen in beiden Gruppen bei rund 12% der Patienten angegeben, die Häufigkeit nahm aber unter Liraglutid im Verlauf stärker ab (Woche 26: 2 bis 3% unter Liraglutid, etwa 10% unter Exenatid).

Auch das retardierte Exenatid-Präparat wurde gegen Liraglutid 1,8 mg/Tag geprüft. Die Daten der *DURATION-6-Studie* mit über 900 Patienten (Tab. 1) sind jedoch noch nicht publiziert; es liegen lediglich Kongressdaten vor [40]: Liraglutid war auch hier mit einer HbA_{1c}-Senkung um 1,5 vs. 1,3 Prozentpunkte effektiver als Ex(ow). Die Rate geringgradiger Hypoglykämien war mit etwa 10% vergleichbar. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden in der Ex(ow)-Gruppe weniger oft angegeben. So trat beispielsweise Übelkeit unter Liraglutid bei etwa 20% und unter Ex(ow) bei rund 9% der Patienten auf. Aus den vorliegenden Daten ist nicht ersichtlich, ob diese Unterschiede während des gesamten Studienzeitraums bestanden. Die Rate an Studienabbrüchen wegen Unverträglichkeit war unter Ex(ow) mit 2,6% niedriger als unter Liraglutid (5,3%). Soweit bislang beurteilbar scheint damit Liraglutid in der Höchstdosis etwas effektiver, aber etwas weniger gut verträglich zu sein als Ex(ow).

Neuere langwirkende GLP-1-Agonisten

Albiglutid besteht aus zwei an Albumin gekoppelten GLP-1-Anteilen. In Phase-II-Studien zeigten sich eine HbA_{1c}-Senkung von knapp 0,9 Prozentpunkten und eine Gewichtsreduktion um etwa 1 bis 2 Kilogramm über 16 Wochen [30]. Das langwirkende Präparat wird derzeit als wöchentlich zu applizierende Darreichungsform in Phase-III-Studien geprüft.

LY2189265, ein anderes wöchentlich zu applizierendes GLP-1-Analogon, zeigte in ersten Untersuchungen eine HbA_{1c}-Senkung um 1,0 bis 1,5 Prozentpunkte und ist auch hinsichtlich der Gewichtsabnahme mit den anderen GLP-1-Agonisten vergleichbar [31].

Das Studienprogramm für das Molekül *Taspoglutid* wurde 2010 wegen Hypersensitivitätsreaktionen gestoppt.

Weitere Präparate sind in Vorbereitung, bis zur endgültigen Bewertung müssen aber die ausstehenden Studiendaten abgewartet werden. Es scheint durchaus möglich, dass in einigen Jahren mehrere subkutane Inkretinmimetika mit wöchentlicher oder sogar monatlicher Applikation zur Verfügung stehen.

Klinische Wertung

Mit Liraglutid und Exenatid stehen zwei Antidiabetika zur Verfügung, die sich direkt gegen den abgeschwächten Inkretineffekt, einen wesentlichen Pathomechanismus beim Diabetes mellitus Typ 2, richten. Wann sollen Liraglutid und Exenatid differenzialtherapeutisch eingesetzt werden? Angesichts der langjährigen Erfahrung und der vorhandenen Langzeitdaten zur Veränderung von mikro- und makroangiopathischen Komplikationen bleibt Metformin das Erstlinienmedikament für jeden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Kontraindikationen. Bei unzureichender HbA_{1c}-Senkung unter Lebensstiländerung und Metformin oder bei Kontraindikationen gegen Metformin wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) eine Kombinations- bzw. Differenzialtherapie mit anderen „Nicht-Insulin-Antidiabetika“ empfohlen, sofern der HbA_{1c}-Wert nicht deutlich höher als 8,5% ist. Die GLP-1-Agonisten werden in der Leitlinie gleichberechtigt mit den anderen Antidiabetika aufgeführt. Ein Versuch der klinischen Wertung kann beispielsweise entsprechend dem STEPS-Schema (Safety – tolerability – efficacy – price – simplicity) vorgenommen werden, das Aspekte der Sicherheit und Verträglichkeit noch vor die klinische Wirksamkeit und ökonomische Gesichtspunkte setzt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Beide zugelassenen GLP-1-Agonisten zeichnen sich durch ein niedriges Hypoglykämierisiko aus und sind in dieser Hinsicht sicherer als Sulfonylharnstoffe oder Glinide bzw. eine Insulin-Therapie. An substanzspezifischen Nebenwirkungen stehen sich die mögliche Assoziation zu Pankreatitiden und die fragliche kausale Verknüpfung zu Pankreas- und Schilddrüsenneoplasien bei GLP-1-Agonisten und beispielsweise die fraglich erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen

und Glitazonen gegenüber, so dass sich in der Summe kein sicherer Vorteil einer Substanz ergibt. GLP-1-Agonisten sind auch in der Daueranwendung mit potenziellen gastro-intestinalen Nebenwirkungen verknüpft und hier den klassischen oralen Antidiabetika unterlegen; im Vergleich der GLP-1-Agonisten untereinander ist Ex(ow) hier wohl der am besten verträgliche.

Wirksamkeit

GLP-1-Agonisten bewirken in der Monotherapie und in Kombination mit Metformin eine mittlere HbA_{1c}-Senkung um etwa 1,0 bis 1,5 Prozentpunkte (ausgehend von einem HbA_{1c}-Wert um 8,5%). Sie sind diesbezüglich in etwa vergleichbar mit einer supportiven basalen Insulin-Therapie, Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Thiazolidindionen und wirken stärker als DPP-IV-Inhibitoren. Im direkten Vergleich erscheint Liraglutid etwas wirksamer zu sein als Ex(ow), wobei die Steigerung der Effektivität zwischen der 1,2- und der 1,8-mg-Dosis gering ist. Die Gewichts-senkung zeichnet beide GLP-1-Agonisten gegenüber den Komparatoren aus. Von den beiden Substanzen ist nur Liraglutid auch in Kombination mit einem Basalinsulin (Insulin detemir; Levemir®) zugelassen und bewirkt dann eine weitere mäßige Verbesserung des HbA_{1c}-Werts.

Preis

Beide GLP-1-Agonisten sind laut „Roter Liste“ mit Tages-therapiekosten von 3,87 bis 5,80 Euro/Tag (Victoza® 1,2 bis 1,8 mg/Tag) bzw. 3,87 Euro/Tag (Bydureon®) deutlich teurer als beispielsweise Glimepirid (rund 0,27 Euro für 4 mg/Tag) oder Repaglinid (rund 1,14 Euro/Tag für 3-mal 2 mg); dies entspricht in etwa den Kosten für eine Insulin-Therapie mit etwa 90 bis 110 I. E. Insulin/Tag, wenn beispielsweise zwei Blutzucker-Teststreifen/Tag unter einer konventionellen Insulin-Therapie mitberücksichtigt werden.

Anwendung

GLP-1-Agonisten werden subkutan appliziert, was einerseits für einige Patienten eine Belastung darstellt, andererseits in manchen klinischen Situationen auch eine zuverlässigere Darreichungsform darstellen kann. Aufgrund der wöchentlichen Gabe ist Ex(ow) sicherlich für viele Anwender von Interesse.

Fazit

Die spezifischen Vorteile der GLP-1-Agonisten im Vergleich zu den anderen Antidiabetika sind das sehr geringe Hypoglykämierisiko und die zumindest mäßige Gewichtsabnahme. Sie sind daher besonders bei Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko (z. B. bei unsicherer Nahrungsaufnahme) oder besonderem beruflichen Risiko bei Hypoglykämien (z. B. bei Fahrzeugführern) und Patienten mit deutlichem Übergewicht und Insulinresistenz, die von einer Gewichtsabnahme besonders profitieren, sinnvoll.

Wenn die Entscheidung für ein GLP-1-Analogon gefallen ist, kann die Auswahl des Präparats in Abwägung der oben dargestellten Vor- und Nachteile individuell erfolgen. Bei beiden Substanzen müssen Kontraindikationen wie eine Gastroparese, Pankreatitiden in der Vorgeschichte, MEN-2

oder höhergradige Niereninsuffizienz beachtet werden; Ex(ow) kann bei Leberinsuffizienz eingesetzt werden. Zudem sollte die Effektivität der Therapie nach spätestens drei Monaten überprüft und bei fehlendem Ansprechen umgestellt werden. Eine Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen und die sofortige ärztliche Kontrolle bei unklaren Bauchschmerzen oder B-Symptomatik ist nötig. Frauen im gebärfähigen Alter sind über das sofortige Absetzen beim Eintreten einer Schwangerschaft (Liraglutid) bzw. die Notwendigkeit einer Kontrazeption (Ex(ow)) aufzuklären. Die Möglichkeit einer Kombination von Liraglutid bzw. unretardiertem Exenatid mit Insulin detemir bzw. Basalinsulin eröffnet neue Therapieoptionen, deren Effektivität aber bei vielen Patienten relativ begrenzt bleibt.

In den nächsten Jahren werden wahrscheinlich weitere GLP-1-Agonisten zugelassen werden, deren klinischer Stellenwert im Wesentlichen in ihrer langen Wirksamkeit und damit der potenziellen Verbesserung der Patientencompliance liegen dürfte. Inwiefern die zugelassenen oder die in der „Pipeline“ befindlichen GLP-1-Agonisten im klinischen Alltag zur Vermeidung sogenannter patientenrelevanter Endpunkte beitragen, ist jedoch noch nicht klar. Vor einer noch breiteren Anwendung sollten daher Langzeitstudien zu relevanten makro- und mikrovaskulären Endpunkten abgewartet werden.

New developments in type 2 diabetes therapy with GLP-1 agonists

GLP-1 agonists enhance the endogenous incretin effect and are commonly used as a new treatment option for type 2 diabetes. The first GLP-1 agonist to be used in diabetes therapy, exenatide, has recently been approved in a slow release formulation which is injected subcutaneously once weekly instead of twice daily. This review focuses on the pharmacology, efficacy and safety of the new formulation and compares it to the alternative GLP-1 agonist liraglutide. New GLP-1 agonists in the pharmaceutical pipeline are introduced.

Key words: GLP-1 agonists, exenatide once weekly, liraglutide

Interessenkonflikte

Die Autoren erhielten Vortragshonorare und finanzielle Unterstützung für klinische und grundlagenwissenschaftliche Studien von Sanofi, Novartis und Lilly.

Literaturverzeichnis

1. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. http://profil.diabetesde.org/fileadmin/users/Fachleute_und_Mediziner/Gesundheitsberichte/Gesundheitsbericht_2011_Implimatur_20_10_2010.pdf (letzter Zugriff am 20.03.2012).
2. Gallwitz B. Stellenwert Inkretin-basierter Therapieformen. Dtsch Med Wochenschr 2009;134:1062–6.
3. DeYoung M, MacConell L, Sarin V, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2011;13:1145–54.
4. Buse J, Drucker D, Taylor K, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. Diabetes Care 2010;33:1255–61.
5. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1301–10.
6. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): A 26-week double-blind study. Diabetes Care 2012;35:252–8.
7. Bergenstal R, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. Lancet 2010;376:431–9.

8. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, et al. DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med* 2011;28:705–14.
9. Best J, Rubin R, Peyrot M, et al. Weight-related quality of life, health utility, psychological well-being, and satisfaction with exenatide once weekly compared with sitagliptin or pioglitazone after 26 weeks of treatment. *Diabetes Care* 2011;34:314–9.
10. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473–81.
11. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:348–56.
12. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84–90.
13. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046–55.
14. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1163–72.
15. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:2046–56.
16. Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397–407.
17. Davies M, Pratley R, Hammer M, et al. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet Med* 2011;28:333–7.
18. Cechin SR, Perez-Alvarez I, Fenjves E, et al. Anti-inflammatory properties of exenatide in human pancreatic islets. *Cell Transplant* 2011, June 7 [Epub ahead of print].
19. Mari A, Degen K, Brock B, et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta-cell function in normal living conditions. *Diabetes Care* 2007;30:2032–3.
20. Vilsboll T, Brock B, Perrild H, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008;25:152–6.
21. Best J, Hoogwerf B, Herman W, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care* 2011;34:90–5.
22. Taylor K, Gurney K, Han J, et al. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycaemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocr Disord* 2011;11:9.
23. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:559–66.
24. Elashoff M, Matveyenko A, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150–6.
25. Fineman MS, Mace KF, Diamant M, et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. *Diabetes Obes Metab* 2012, DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01561.x.
26. Bjerre K, Madsen L, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473–86.
27. Novo Nordisk A/S Danmark. Fachinformation Victoza®; Stand: November 2011.
28. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Bydureon®; Stand: Juni 2011.
29. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39–47.
30. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, et al. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009;32:1880–6.
31. Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:418–25.
32. Diamant M, Van G, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234–43.
33. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268–78.
34. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidindione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30.
35. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124:S3–18.
36. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Byetta®; Stand: November 2011.
37. Drucker DJ, Buse JB, Taylor C, Kendall DM, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240–50.
38. Assessment report “Levemir”, EMA/CHMP/528602/2011, 22. September 2011; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000528/WC500120033.pdf (letzter Zugriff am 20.03.2012).
39. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies – review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2027–31.
40. Buse JB, Nauck MA, Forst T, Sheu WHH, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus liraglutide in subjects with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Abstract 75. 47th EASD Annual Meeting, Lissabon, 14. September 2011.
41. Pressemitteilung “Neue Therapiemöglichkeiten bei Typ 2 Diabetes: Byetta® als erster und einziger GLP-1-Rezeptor-Agonist in Kombination mit allen Basalinsulinen zugelassen”, Lilly Deutschland GmbH, 26.03.2012.

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu den Wirkungen von GLP-1 (Glucagon-like-peptide-1) ist falsch?

- A Es wird aus den L-Zellen des Dünndarms sezerniert
- B Es stimuliert die frühe Glucose-abhängige Insulinsekretion
- C Es beschleunigt die Magenentleerung
- D Es hemmt die Glukagonsekretion

2. Pharmakologie – welche Aussage ist falsch?

- A Unretardiertes Exenatid hat eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 2,4 Stunden
- B Retardierte Exenatid (Ex(ow)) wird nach s. c. Gabe über bis zu 7 Tage aus den Mikrosphären freigesetzt
- C Retardierte Exenatid wird einmal wöchentlich appliziert
- D Liraglutid wird einmal täglich subkutan injiziert

3. Phase-III-Studien zu Ex(ow) – was ist falsch?

- A Ex(ow) (2 mg/Woche) senkte den HbA_{1c}-Wert stärker als unretardierte Exenatid ($2 \times 10 \mu\text{g/d}$)
- B In der Monotherapie senkte Ex(ow) den HbA_{1c}-Wert besser als Metformin und Pioglitazon
- C In Kombination mit Metformin senkte Ex(ow) den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker als Sitagliptin plus Metformin
- D Besonders deutlich war die HbA_{1c}-Senkung unter Ex(ow) bei therapie-naïven Patienten

4. Welche Aussage zu Liraglutid ist richtig?

- A Die Wirkung setzt üblicherweise erst nach 4 Wochen ein
- B Im Laufe von 2 Jahren lässt die HbA_{1c}-senkende Wirksamkeit deutlich nach
- C Es darf nicht in Kombination mit Insulin detemir angewendet werden
- D In Phase-III-Studien ergab sich eine mäßige Abnahme von Gewicht und Fettmasse

5. Beeinflussung von kardiovaskulären Risiken durch GLP-1-Agonisten – welche Aussage stimmt nicht?

- A In der DURATION-2-Studie senkte Ex(ow) den systolischen Blutdruck bei Hypertonie-Patienten um etwa 11 mm Hg
- B Liraglutid senkte im LEAD-Studienprogramm den systolischen Blutdruck um durchschnittlich 1 bis 7 mm Hg
- C Unter einer Ex(ow)-Langzeittherapie wurde eine leichte Reduktion des Plasma-Gesamtcholesterols beobachtet
- D In einer Langzeitstudie sank die kardiale Morbidität und Mortalität von Typ-2-Diabetikern mit Hypertonie deutlich

6. Welche unerwünschte Wirkung von Ex(ow) und Liraglutid ist eher selten zu erwarten?

- A Übelkeit
- B Erbrechen
- C Pankreatitis
- D Diarrhö

7. Hypoglykämierisiko – welche Aussage ist richtig?

- A Schwere Hypoglykämien wurden in den Ex(ow)-Zulassungsstudien nicht gesehen
- B Bei Kombination von Ex(ow) mit Sulfonylharnstoffen nimmt das Hypoglykämierisiko ab
- C Bei Kombination von Liraglutid mit Metformin steigt das Hypoglykämierisiko deutlich an
- D Stärkere Hypoglykämien traten in den Zulassungsstudien unter Liraglutid plus Sulfonylharnstoff bei ca. 10% der Patienten auf

8. Welche Einschränkung in der Anwendung von GLP-1-Agonisten trifft nicht zu?

- A Sie sind bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen
- B Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Liraglutid behandelt werden
- C Patienten mit einer Creatinin-Clearance von $\leq 80 \text{ ml/min}$ sollten nicht mit Ex(ow) behandelt werden
- D Patienten mit Pankreatitiden in der Vorgeschichte sollten nicht mit Ex(ow) oder Liraglutid behandelt werden

9. Welche Aussage zu derzeit in Entwicklung befindlichen GLP-1-Agonisten ist falsch?

- A HbA_{1c}-Senkungen um 1,0–1,5 Prozentpunkte sind möglich
- B Es wurden durchschnittliche Gewichtsabnahmen von 5 bis 6 kg in 16 Wochen erzielt
- C Möglicherweise wird es in einigen Jahren eine monatlich subkutan zu applizierende Darreichungsform geben
- D Das Taspoglutid-Studienprogramm wurde wegen Hypersensitivitätsreaktionen abgebrochen

10. Klinische Wertung von GLP-1-Agonisten – welche Aussage trifft nicht zu?

- A In der deutschen Diabetes-Leitlinie werden die GLP-1-Agonisten als gleichberechtigt neben den anderen Antidiabetika aufgeführt
- B Die Tagestherapiekosten liegen unter denen für eine Insulin-Therapie mit etwa 100 I.E./Tag
- C Sie sind in der Mono- und in der Kombinationstherapie mit Metformin hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung mit einer supportiven basalen Insulin-Therapie vergleichbar
- D Das Hypoglykämierisiko ist geringer als unter Gliniden

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 2/2012:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit GLP-1-Agonisten

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 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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.

Name, Vorname

Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen
selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

(Zeitraum:

1. April 2012 bis

15. Mai 2012)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2012 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

Pharmakovigilanz**Porträt eines Enzyms – CYP2C9**

Das Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzym 2C9 ist am Metabolismus von etwa 15 bis 20 % aller klinisch relevanten Arzneistoffe beteiligt, darunter viele nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einige Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, zahlreiche Antidiabetika sowie alle Vitamin-K-Antagonisten und Phenytoin. Der Metabolismus dieser Substrate kann durch genetische Polymorphismen sowie durch Inhibitoren und Induktoren von CYP2C9 signifikant verändert werden.

In dieser Übersicht werden Substrate, Inhibitoren und Induktoren des Isoenzym CYP2C9 vorgestellt, die Bedeutung genetischer Polymorphismen angesprochen und die klinische Relevanz einiger Interaktionen beschrieben.

Das Cytochrom-P450-(CYP-)Isoenzym 2C9 stellt etwa 10 % aller in der Leber vorhandenen Cytochrome und ist am Metabolismus von fast 20 % der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe beteiligt [11]. Auch endogene Substanzen wie Arachidonsäurederivate werden durch CYP2C9 metabolisiert. CYP2C9 wird unter anderem im Endothel exprimiert und bewirkt dort durch die Produktion von EDHF (Endothelium-derived hyperpolarizing factor) eine Vasorelaxation [4]. Das Vorhandensein bestimmter CYP2C9-Allele (s. unten), die mit einer verminderten Enzymaktivität verbunden sind, wird beispielsweise mit einem verminderten Herzinfarktrisiko in Verbindung gebracht [4].

Pharmakogenetik

Varianten im CYP2C9-Gen sind meist mit einer verminderten Enzymaktivität assoziiert, wobei das Vorliegen der Allele CYP2C9*2 und CYP2C9*3 die häufigste genetische Ursache für eine Enzymdefizienz bei Europäern darstellt. Bei Afrikanern und Ostasiaten kommen diese Allele hingegen praktisch nicht vor. In der kaukasischen Bevölkerung beträgt der Anteil der „poor metabolizer“ (langsamen Metabolisierer) 1 bis 4%, „intermediate metabolizer“ (intermediäre Metabolisierer) machen einen Anteil von etwa 30% aus. Bei beiden Phänotypen kann es bei einer normalen Dosierung von verschiedenen CYP2C9-Substraten zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen im Sinne

Es stand in der AMT

Porträt eines Enzyms – CYP1A2.
Arzneimitteltherapie 2011;29:269–73.

einer Überdosierung kommen. Eine Dosisreduktion kann in diesen Fällen erforderlich sein.

In einer Übersichtsarbeit von Kirchheiner et al. finden sich Dosisempfehlungen für verschiedene CYP2C9-Substrate auf der Grundlage von Daten zur Clearance oder Arzneistoffkonzentration bei langsamen, normalen oder intermediären Metabolisierern (Abb. 1) [6]. Derzeit liegen allerdings keine Ergebnisse großer randomisierter Studien zu Nutzen und Kosteneffizienz solcher Dosisanpassungen und der damit verbundenen Genotypisierung vor. Es sind jedoch Untersuchungen im Gange, um festzustellen, ob genetische Tests zur Aktivität von CYP2C9 sinnvoll sind, beispielsweise vor der Einleitung einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten [9, z. B. 14].

Die wichtigsten Arzneistoffe, die durch CYP2C9 metabolisiert werden, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Enzyminduktion und -inhibition

CYP2C9 ist, wie andere Cytochrom-P450-Enzyme, durch Arzneimittel induzierbar. Diese Induktion wird bei den meisten Induktoren durch die nukleären Rezeptoren PXR (Pregnane x receptor) und CAR (Constitutive androstane receptor) vermittelt; eine Induktion über den Glucocorticoid-Rezeptor wurde

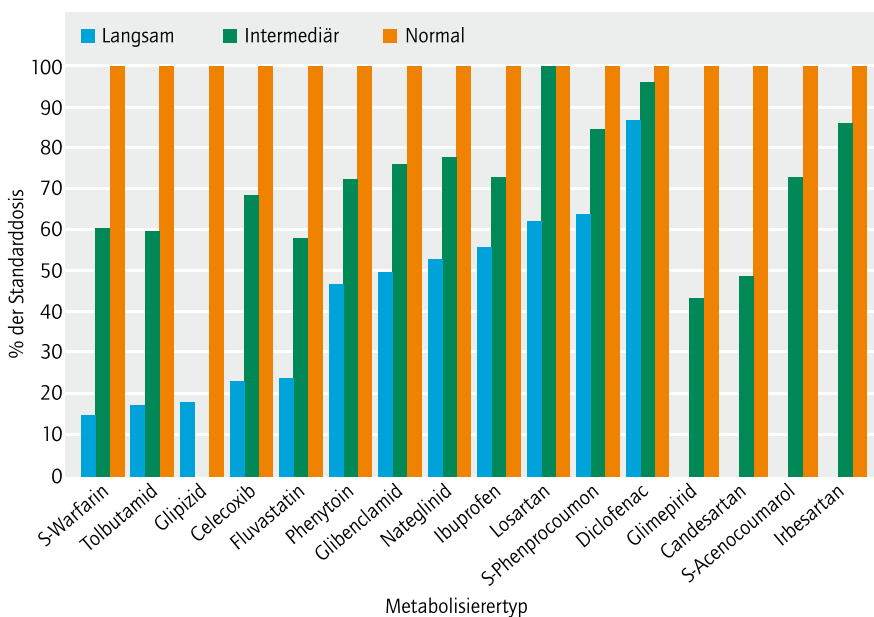


Abb. 1. Dosisanpassung für CYP2C9-Substrate bei Vorliegen des CYP2C9*3-Allels [nach 6]
CYP2C9*3/*3: langsamer Metabolisierertyp, CYP2C9*1/*3: intermediärer Metabolisierertyp, CYP2C9*1/*1: normaler Metabolisierertyp

Prof. Dr. Wolfgang Kämmerer, Apotheke der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden, E-Mail: wolfgang.kaemmerer@hsk-wiesbaden.de

Tab. 1. CYP2C9-Substrate (Auswahl)

Arzneistoffgruppen	Arzneistoffe
NSAR	Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen, Parecoxib, Piroxicam
Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid, Glimepirid
Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisten	Irbesartan, Losartan
Vitamin-K-Antagonisten	Phenprocoumon, Warfarin
Andere	Amiodaron, Benzbromaron, Fluoxetin, Fluvastatin, Montelukast, Nateglinid, Phenytoin, Sulfamethoxazol, Terbinafin (systemisch), Torasemid, Valproinsäure, Voriconazol

NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika

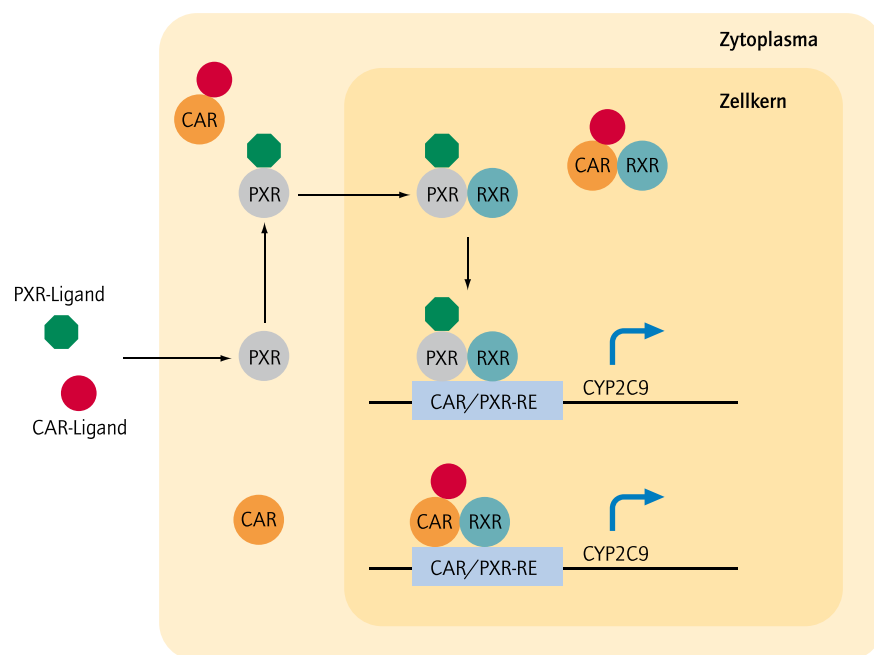


Abb. 2. Schematische vereinfachte Darstellung der Induktion von CYP2C9 über PXR oder CAR

Nach der Bindung eines Liganden an PXR (Pregnane x receptor) oder CAR (Constitutive androstane receptor) findet eine Translokation in den Zellkern statt. Dort bildet PXR oder CAR ein Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR), das dann an das CAR/PXR-Response-Element (CAR/PXR-RE) des CYP2C9-Gens bindet; dadurch kommt es zu einer vermehrten Transkription.

ebenfalls beschrieben [1]. Die PXR- und CAR-vermittelte Induktion ist schematisch in **Abbildung 2** dargestellt. In **Tabelle 2** sind einige klinisch relevante Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 aufgeführt.

CYP2C9-Substrate

Nachfolgend werden die wichtigsten CYP2C9-Substrate (**Tab. 1**) samt relevanter Arzneimittelinteraktionen vorgestellt.

Celecoxib

Rifampicin und *Johanniskraut* vermögen den Metabolismus von Celecoxib über CYP2C9 zu induzieren, so dass es zu einer Wirkungsabschwächung

des COX(Cyclooxygenase)-2-Hemmers kommen kann. So waren bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Celecoxib eine deutliche Plasmaspiegelsenkung (AUC [Area under the curve] –64%) und eine stark erhöhte Clearance (180%) zu verzeichnen, was eine Dosisanpassung nötig machen kann [15]. Beim Absetzen des Induktors steigt das Risiko unerwünschter Wirkungen. In einer klinischen Studie kam es nach Gabe von 200 mg *Fluconazol* zu einer Verdopplung der Celecoxib-Plasmakonzentrationen. Bei Kombination sollte daher die Celecoxib-Dosis halbiert werden [13]. Prinzipiell sind ähnliche Wechselwirkungen auch mit anderen NSAR mög-

lich, die über CYP2C9 metabolisiert werden. Hierzu liegen jedoch keine Hinweise für eine klinische Relevanz vor.

Fluvastatin

Fluvastatin ist ein Substrat und ein Inhibitor von CYP2C9. Eine relevante Erhöhung der AUC-Werte und der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Fluvastatin sind bei gleichzeitiger Gabe von *Fluconazol* beobachtet worden, eine Reduktion der Bioverfügbarkeit von Fluvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von *Rifampicin* [3].

Bei paralleler Gabe anderer CYP2C9-Inhibitoren bzw. -induktoren sind ähnliche Auswirkungen möglich und wahrscheinlich.

Phenytoin

Phenytoin wird hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert. Es sind Fälle einer Phenytoin-Toxizität bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C9-Inhibitoren berichtet worden. So wird durch *Sulfamethoxazol* aber auch durch den Kombinationspartner *Trimethoprim* (Kombination: *Cotrimoxazol*) die hepatische Clearance von Phenytoin signifikant gesenkt [16]. Ist eine Kombination mit Inhibitoren klinisch geboten, so sollten die Phenytoin-Dosis entsprechend reduziert und die Plasmaspiegel überwacht werden.

CYP2C9-Induktoren wie *Rifampicin* vermögen den Plasmaspiegel von Phenytoin zu senken. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden.

Sulfonylharnstoffe

Die oralen Antidiabetika aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe werden vornehmlich über CYP2C9 metabolisiert. Interaktionen bei dieser Arzneistoffgruppe wurden aufgrund der hohen Proteinbindung früher häufig mit einer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung erklärt. Anhand pharmakokinetischer Modelle lässt sich aber erkennen, dass die Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, wenn überhaupt, nur einen geringen Effekt besitzt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die meisten Interaktionen, die bei Sulfonylharnstoffen beobachtet wurden, über eine Hemmung von CYP2C9 erklärt werden können.

Die *Azol-Antimykotika* Fluconazol, Miconazol und Voriconazol sind Hemm-

Tab. 2. Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9

CYP2C9-Induktoren	CYP2C9-Inhibitoren
• Carbamazepin • Johanniskraut • Phenobarbital • Rifampicin • Ritonavir	• Amiodaron • Cotrimoxazol • Fluconazol • 5-Fluorouracil • Fluoxetin • Fluvastatin • Leflunomid • Metronidazol • Miconazol • Noscadin • Valproinsäure • Voriconazol

stoffe von CYP2C9. Bei gleichzeitiger systemischer Gabe sind Wirkungsverstärkungen der Antidiabetika möglich und zum Teil auch dokumentiert. So hemmt beispielsweise Fluconazol den Metabolismus von Glimepirid und führt so zu einer Wirkungsverstärkung von Glimepirid und einem 2-fach erhöhten Hypoglykämierisiko [2]. Eine Kombination sollte daher nur zurückhaltend erfolgen. Bei lokaler Applikation der Antimykotika spielt diese Interaktion keine Rolle.

Laut Herstellerangaben konnte in einer klinischen Studie gezeigt werden, dass C_{max} , AUC und $t_{1/2}$ (Halbwertszeit) von Glibenclamid bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluvastatin (2-mal täglich 40 mg über 14 Tage) um etwa 50%, 69% und 121% steigen [3]. Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Glibenclamid und Fluvastatin sollten daher genau auf unerwünschte Wirkungen hin überwacht und ihr Blutzucker häufiger kontrolliert werden.

Die Hemmung von CYP2C9 durch Cotrimoxazol führt zu einem Plasmaspiegelanstieg beispielsweise von Glimepirid und einem erhöhten Risiko für (schwere) Hypoglykämien. Besonders gefährdet sind Patienten mit bestehenden Nierenfunktionsstörungen sowie ältere Patienten [11, 17]. Wenn die parallele Gabe zwingend erforderlich ist, sollte der Blutzucker engmaschig überwacht und die Glimepirid-Dosis entsprechend angepasst werden.

Die Hemmung von CYP2C9 durch Fluoxetin kann zu einem Plasmaspiegelanstieg von Glimepirid führen. So wurden unter Fluoxetin Hypo- und nach dem Absetzen von Fluoxetin Hyperglykämien beobachtet [3, 11, 13]. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle wird empfohlen.

Enzyminduktoren (Tab. 2) wie Rifampicin und Johanniskraut können den Metabolismus der Sulfonylharnstoffe erhöhen und zu unzureichenden Plasmaspiegeln mit Hyperglykämien führen. Eine Kombination ist daher kritisch zu beurteilen und zu vermeiden. Vorsicht ist bei bestehender Paralleltherapie auch beim Absetzen des Induktors geboten.

Vitamin-K-Antagonisten

Die Hydroxylierung der wirksamen S-Enantiomere der derzeit auf dem Markt befindlichen Vitamin-K-Antagonisten erfolgt über CYP2C9. Bei gleichzeitiger Gabe von Inhibitoren oder Induktoren dieses Enzyms sind daher – aufgrund der geringen therapeutischen Breite – klinisch relevante Interaktionen zu erwarten.

Bekannt ist eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Einnahme mit Amiodaron, Cotrimoxazol, Fluconazol, 5-Fluorouracil, Leflunomid, Metronidazol und Valproinsäure. Diese Arzneistoffe sowie Noscadin sollten daher nicht parallel eingesetzt werden [5, 8, 13]. Es sollte, sofern klinisch vertretbar, auf eine wechselwirkungsfreie Alternative ausgewichen werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Enzyminduktoren (Tab. 2) kommt es zu einer Wirkungsabschwächung. Diese Interaktionen sind gut dokumentiert [5, 8, 13] und sollten daher vermieden werden.

Weitere Substrate (Tab. 1)

Bei der Kombination mit CYP2C9-Induktoren und -Inhibitoren (Tab. 2) sind relevante Arzneimittelinteraktionen zu erwarten. Hierzu existieren momentan jedoch keine klinischen Daten.

Fazit

Die beschriebenen Interaktionen belegen die klinische Relevanz pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen, die infolge einer Induktion oder Hemmung von CYP2C9 auftreten können. Bei vielen der genannten Kombinationen ist mit einer Wirkungsminde- rung, einem Wirkungsverlust oder eventuell sogar einer Toxizität zu rechnen.

Auch Polymorphismen im CYP2C9-Gen besitzen einen Einfluss auf

den Metabolismus von CYP2C9-Substraten. Die genauen Auswirkungen sowie der Stellenwert und Nutzen einer Genotypisierung vor Beginn einer Therapie sind nicht abschließend geklärt.

Portrait of an enzyme – CYP2C9

CYP2C9 is involved in the metabolism of 15–20% of clinically relevant drugs. Among these are the Vitamin K antagonists (VKA), the sulfonylurea antidiabetic drugs and phenytoin. Metabolism of these substrates can be significantly altered due to inhibition, induction and polymorphisms in the CYP2C9 gene. Substrates, inhibitors and inducers of CYP2C9 and relevant genetic polymorphisms are reviewed and the clinically relevant drug-drug interactions are demonstrated.

Key words: CYP2C9, substrates, inhibition, induction, pharmacokinetic interactions, polymorphisms

Literatur

- Chen Y, Goldstein JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab* 2009;10:567–78.
- Fachinformation Amaryl®. Stand Juni 2011.
- Fachinformation Locol®. Stand März 2010.
- Funk M, et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles confer a lower risk for myocardial infarction. *Clin Chem* 2004;50:2395–8.
- Horn JR, Hansten PD. Get to know an enzyme: CYP2C9. *Pharmacy Times* 2008;3:37.
- Kirchheiner J, et al. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:1–16.
- <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> (letzter Zugriff am 31.01.2012).
- Kettie AE, Jones JP. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: Drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:477–94.
- Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: Ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93–109.
- Shimada T, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414–23.
- Tirkkonen T, et al. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010;268:359–66.
- www.kardiolog.ch/CYP450_2JSL.html (letzter Zugriff am 31.01.2012).
- www.mediq.ch (letzter Zugriff am 31.01.2012).
- European pharmacogenetics of anticoagulant therapy – warfarin (EU-PACT), NCT01119300; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119300?term=NCT01119300&rank=1> (letzter Zugriff am 13.03.2012).
- Jayasagar G, et al. Influence of rifampicin pretreatment on the pharmacokinetics of celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 2003;19:287–95.
- Hansen JM, et al. The effect of different sulfonylureas on phenytoin metabolism in man. *Acta Med Scand Suppl* 1979;624:106–10.
- Strevel EL, et al. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis* 2006;6:178–82.

Klinische Studie

Uterusmyome

Erweiterung der medikamentösen Therapieoptionen durch Ulipristalacetat

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Uterusmyomen umfassen in erster Linie chirurgische oder auch radiologische Interventionen; medikamentöse Therapieoptionen sind limitiert. Zwar können myombedingte verlängerte und verstärkte Blutungen mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Agonisten gestoppt werden, aufgrund ihrer Nebenwirkungen können diese jedoch nur kurzzeitig eingesetzt werden. In zwei aktuellen Studien war der Progesteron-Rezeptormodulator Ulipristalacetat besser wirksam als Placebo und erwies sich gegenüber dem GnRH-Agonisten Leuprorelinacetat – bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil – als nicht unterlegen. Seit Februar 2012 ist Ulipristalacetat (Esmya®) in Europa zur präoperativen Behandlung moderater bis schwerer Symptome bei Uterusmyomen zugelassen.

Uterusmyome sind gutartige, hormonabhängige Tumoren, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter ausgehen und bei etwa 20 bis 40% der Frauen im gebärfähigen Alter auftreten. Die häufigsten Symptome sind verlängerte und verstärkte Blutungen und dadurch bedingte Eisenmangelanämien sowie Schmerzen. Die Therapie erfolgt überwiegend chirurgisch. In Abhängigkeit von Lokalisation und Größe des Befunds, Symptomatik und möglicherweise bestehendem Kinderwunsch kommen eine Myomenukleation oder eine Hysterektomie infrage – Uterusmyome sind die häufigste Ursache für Hysterektomien. Ein noch relativ neues radiologisch-interventionelles Therapieverfahren ist die Myomembolisation. Medikamentöse Therapieoptionen sind bislang limitiert. Präoperativ werden oftmals GnRH-Agonisten eingesetzt, um die Blutungen zu kontrollieren und eine Reduktion der Myomgröße zu erreichen. Sie verursachen aber häufig Hitzewallungen und vermindern die Knochendichte und sind daher nur für die kurzfristige Therapie zugelassen. Neben Estrogen scheint auch Progesteron für das Wachstum von Myomen verantwortlich zu sein. In mehreren kleinen, nichtkontrollierten Studien zeigten selektive Progesteron-Rezeptormodulatoren wie Ulipristalacetat einen

positiven Effekt auf Uterusmyome. Sie wirken auf Progesteron-Rezeptoren im Myo- und Endometrium und unterdrücken die Ovulation, ohne den Estradiolspiegel im Blut zu beeinflussen.

Studiendesign

PEARL-I

In der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie PEARL I (PGL4001 [ulipristal acetate] efficacy assessment in reduction of symptoms due to uterine leiomyomata) wurde die Wirksamkeit von Ulipristalacetat mit Placebo verglichen [1]. Eingeschlossen wurden Frauen zwischen 18 und 50 Jahren mit

- einem PBAC-Score von >100 während der Tage 1–8 der Menstruation (PBAC: pictorial blood-loss assessment chart; monatliche Scores zwischen 0 und >500; je höher, desto stärker die Blutung),
- Eisenmangelanämie ($Hb \leq 10,2$ g/dl),
- einem Uterus myomatosus mit einer Größe entsprechend maximal der 16. Schwangerschaftswoche,
- mindestens einem Myom mit einem Durchmesser von ≥ 3 cm und keinem Myom mit einem Durchmesser von >10 cm und
- einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 40.

Sie erhielten oral 5 oder 10 mg Ulipristalacetat pro Tag oder Placebo (2:2:1).

Zusätzlich bekamen alle Patientinnen eine Eisensubstitution. Mit der Behandlung wurde innerhalb der ersten 4 Zyklostage begonnen. Nach drei Monaten wurde die medikamentöse Therapie beendet und die Patientinnen konnten sich, falls erforderlich, operieren lassen. Die letzte Nachuntersuchung erfolgte nach einem 6-monatigen behandlungsfreien Intervall.

Die beiden primären Studienendpunkte waren der Anteil der Patientinnen, bei denen in Woche 13 anhand des PBAC-Scores eine Verbesserung der Blutungssymptomatik festgestellt werden konnte ($PBAC < 75$), und die Veränderung des Myomvolumens zwischen Studienbeginn und Woche 13 (gemessen mittels MRT).

PEARL-II

In der auf Nichtunterlegenheit ausgelegten PEARL-II-Studie wurde Ulipristalacetat mit Leuprorelinacetat, einem GnRH-Agonisten, der zur präoperativen Blutungskontrolle bei symptomatischen Uterusmyomen eingesetzt wird, verglichen [2]. Die Einschlusskriterien entsprachen denen der PEARL-I-Studie. Die Patientinnen erhielten entweder täglich 5 bzw. 10 mg Ulipristalacetat und einmal pro Monat eine Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung oder täglich ein Placebo und einmal pro Monat 3,75 mg Leuprorelinacetat intramuskulär (1:1:1). Das Studiendesign war ähnlich dem der PEARL-I-Studie, ob die Patientinnen eine Eisensubstitution erhielten, blieb jedoch dem behandelnden Arzt überlassen.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patientinnen, die in Woche 13 einen PBAC-Score von <75 erreicht hatten. Primäre Sicherheitsendpunkte waren die Serum-Estradiolspiegel in Woche 13 und der Anteil der Patientinnen mit mäßig bis stark ausgeprägten Hitzewallungen unter der Behandlung – Ziel war es, für Ulipristalacetat ein gegenüber Leuprorelinacetat überlegenes Nebenwirkungsprofil nachzuweisen. Weitere sekundäre Sicherheitsendpunkte waren beispielsweise verschiedene Marker des Knochenstoffwechsels.

Studienergebnisse

PEARL-I

Unter Ulipristalacetat hatten bei Studienende 91% (5 mg) bzw. 92% (10 mg) der Frauen einen PBAC-Score von <75 erreicht, in der Placebo-Gruppe gelang dies nur in 19% der Fälle (jeweils $p < 0,001$). In den beiden Ulipristalacetat-Gruppen betrugen die Amenorrhö-Raten 73% (5 mg) bzw. 82% (10 mg) im Vergleich zu 6% in der Placebo-Gruppe. Bei einem Großteil der mit Ulipristalacetat behandelten Patientinnen stellte sich die Amenorrhö innerhalb von 10 Tagen ein. Das Volumen der Myome nahm unter Ulipristalacetat um 21% (5 mg) bzw. 12% (10 mg) ab, während es in der Placebo-Gruppe um 3% zunahm.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Ulipristalacetat waren Kopfschmerzen und Schmerzen/Beschwerden im Bereich der Brust, diese traten allerdings nicht signifikant häufiger auf als unter Placebo. Die Nebenwirkungsrate unterschied sich insgesamt nicht signifikant zwischen den drei Behandlungsgruppen. Auch die Rate an Hitzewallungen war in allen drei Gruppen gleich niedrig (<3%). In den Ulipristalacetat-Gruppen wurden bei etwa 60% der Frauen nach Behandlungsende Veränderungen des Endometriums festgestellt, die als benigne eingestuft wurden und sich sechs Monate später von selbst zurückgebildet hatten (Placebo: 6%).

PEARL-II

In den Ulipristalacetat-Gruppen hatte sich der PBAC-Score nach 12 Wochen bei 90% (5 mg) bzw. 98% (10 mg) und in der Leuprorelinacetat-Gruppe bei 89% der Patientinnen auf <75 verbessert. Damit hatte Ulipristalacetat die

Kriterien der Nichtunterlegenheit erfüllt. Starke Blutungen wurden mit Ulipristalacetat in beiden Dosierungen schneller kontrolliert als mit Leuprorelinacetat (jeweils $p < 0,001$). Die mediane Dauer bis zum Eintreten einer Amenorrhö betrug unter Ulipristalacetat 7 bzw. 5 Tage im Vergleich mit 21 Tagen unter Leuprorelinacetat. In allen drei Behandlungsgruppen kam es zu einer Größenabnahme der drei größten Myome (-36 bzw. -42% unter 5 bzw. 10 mg Ulipristalacetat vs. -53% unter Leuprorelinacetat). Leuprorelinacetat reduzierte das Uterusvolumen signifikant stärker als Ulipristalacetat (47% vs. 20 bzw. 22%). Folgte auf die medikamentöse keine operative Therapie, begannen die Myome nach Absetzen der Therapie in der Leuprorelin-Gruppe innerhalb eines Monats wieder zu wachsen, während sie bei den meisten Patientinnen der Ulipristal-Gruppen innerhalb der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit unverändert blieben. Unter Leuprorelinacetat traten signifikant häufiger Hitzewallungen auf als unter Ulipristalacetat (40% versus 11 bzw. 10%), zudem stieg einer der Knochenresorptionsmarker (CTX) an (jeweils $p < 0,001$).

Kommentar

Ulipristalacetat war zur präoperativen Behandlung symptomatischer Uterusmyome besser wirksam als Placebo. Im Vergleich zur gängigen Behandlung mit Leuprorelinacetat war es nicht unterlegen und hatte ein besseres Nebenwirkungsprofil. Die histologisch festgestellten Veränderungen des Endometriums schienen keine Vorstufen maligner Tumoren zu sein und bildeten sich innerhalb von 6 Mo-

naten nach Absetzen der Behandlung komplett zurück. Da die Behandlung nur über drei Monate erfolgte, lässt sich über die langfristige Sicherheit des Medikaments noch keine Aussage treffen.

Abgesehen von der kurzen Studiendauer weisen die beiden Studien noch einige weitere Limitationen auf: Zum einen waren im Vergleich zu anderen Studien mit innovativen Medikamenten zur Myomtherapie nur wenige Frauen mit schwarzer Hautfarbe eingeschlossen, die ein höheres Myomrisiko, häufiger ausgeprägtere Befunde und ein geringeres Erkrankungsalter haben als weiße Frauen. Zum anderen waren die Patientinnen tendenziell schlanker als der Durchschnitt der Myom-Patientinnen und auch die Größe der Uteri bei Studienbeginn war vergleichsweise mäßig. Dennoch sind die Studienergebnisse vielversprechend. Ob sich Ulipristalacetat für eine dauerhafte, intermittierende Therapie eignet oder ob sich eine Vorbehandlung mit Ulipristalacetat auf die Operationsergebnisse auswirkt, muss in weiteren Studien geklärt werden [3].

Quellen

1. Donnez J, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409–20.
2. Donnez J, et al. Ulipristal acetate versus Leuproreline acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012;366:421–32.
3. Stewart EA. Uterine fibroids and evidence-based medicine – not an oxymoron. *N Engl J Med* 2012;366:471–3.

Dr. med. Dr. med. vet. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Aus Forschung und Entwicklung

Akute Lungenembolie

Idrabiotaparinux als mögliche Alternative zu Warfarin

In der Cassiopea-Studie war einmal wöchentlich subkutan verabreichtes Idrabiotaparinux im Anschluss an eine initiale Behandlung mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie eine wirksame und sichere Alternative zu Warfarin.

In den Industrieländern wird jedes Jahr bei einer von 1 000 Personen die Diagnose einer akuten symptomatischen Lungenembolie mit den dazugehörigen Risiken gestellt. Die derzeitige Standardtherapie für die Lungenembolie sowie für tiefe Bein- und Beckenvenenthrombosen besteht aus einer initialen schnell wirksamen, parenteral verabreichten Kurzzeittherapie mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Enoxaparin [z.B. Clexane®]), gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin [Coumadin®] oder Phenprocoumon [z.B. Marcumar®]). Zwar ist dieser Therapieansatz wirksam, aber die Langzeitanwendung von Vitamin-K-Antagonisten wird durch zahlreiche Einschränkungen begrenzt. Dazu zählen ihre geringe therapeutische Breite und die häufig erforderlichen Dosisanpassungen sowie der damit verbundene hohe Überwachungsaufwand, die schlechte Langzeit-Compliance, der Einfluss von Nahrungs-, Genuss- und Arzneimitteln oder Probleme der oralen Wirkstoffaufnahme.

Auf der Suche nach innovativen Strategien zur Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten wird derzeit auch die „Idra“-Familie getestet. Idraparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid, das spezifisch den aktivierten Faktor Xa inhibiert. Im Unterschied zu den anderen Faktor-Xa-Hemmern zeichnet sich Idraparinux durch eine deutlich längere Halbwertszeit aus, was eine einmal wöchentliche subkutane Verabreichung ermöglicht. Die Nachteile der langen Halbwertszeit liegen in einem erhöhten Blutungsrisiko, weshalb ein schnell wirksames Antidot zur Verfügung stehen sollte. Durch

das Anhängen einer Biotin-Sequenz an das Idraparinux-Molekül entsteht Idrabiotaparinux, das wiederum mit Avidin neutralisiert werden kann. Bei Avidin handelt es sich um ein Glykoprotein, das aus Hühnereiweiß gewonnen wird. Es hat keine prothrombotische Wirkung und zeichnet sich durch eine hohe Affinität zu Biotin sowie eine sehr kurze Halbwertszeit aus. Im Vergleich zu Idraparinux zeigte Idrabiotaparinux in einer kleinen Studie mit Patienten mit tiefer Venenthrombose eine gleichwertige antikoagulatorische Aktivität und erwies sich als ebenso sicher.

Studienziel und -design

In der randomisierten, doppelblinden Cassiopea-Studie wurde die Nichtunterlegenheit von Idrabiotaparinux gegenüber Warfarin bei Erwachsenen mit einer dokumentierten akuten symptomatischen Lungenembolie untersucht. Zwischen August 2006 und Januar 2010 wurden in 291 klinischen Zentren in 37 Ländern 3 202 Patienten im Alter zwischen 18 und 96 Jahren rekrutiert. Ausgeschlossen waren Schwangere, Patienten mit aktiven Blutungen, Nierenversagen oder maligner Hypertonie sowie Patienten mit einem hohen Sterblichkeits-, Blutungs- oder Nebenwirkungsrisiko. Alle Teilnehmer erhielten zunächst für fünf bis zehn Tage Enoxaparin in einer Dosierung von zweimal täglich 1,0 mg/kg Körpergewicht. Anschließend erhielten die Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Befund für 3 oder 6 Monate entweder

■ Idrabiotaparinux einmal wöchentlich 3,0 mg subkutan (n=1 599) oder

■ Warfarin mit einem Ziel-INR (International normalised ratio) von 2,0 bis 3,0 (n=1 603).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren erneute symptomatische venöse Thromboembolien innerhalb von 99 Tagen nach der Randomisierung. Wichtigste Sicherheitsendpunkte waren klinisch relevante Blutungen und Tod aufgrund gleichlicher Ursache.

Studienergebnis

Nach drei Monaten lag die Rate erneuter symptomatischer venöser Thromboembolien im Idrabiotaparinux-Arm bei 2% gegenüber 3% in der Warfarin-Gruppe (Odds-Ratio [OR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,50–1,25; p=0,0001 [Nichtunterlegenheit]).

Gleichzeitig wurden unter Idrabiotaparinux mit 5% weniger klinisch relevante Blutungen beobachtet als unter Warfarin mit 7% (OR 0,67; 95%-KI 0,49–0,91; p=0,0098 [Überlegenheit]). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Patienten festgestellt, die sechs Monate behandelt wurden (erneute venöse Thromboembolien bei 2 vs. 3%; OR 0,80; 95%-KI 0,49–1,31; p=0,0001 [Nichtunterlegenheit]).

55 (3%) der 1 599 Patienten aus der Idrabiotaparinux-Gruppe erhielten aus unterschiedlichen Gründen wie Blutungen oder zur Vorbereitung auf invasive Maßnahmen Avidin; dabei traten keine Nebenwirkungen auf.

Kommentar

Für die Langzeitbehandlung von Lungenembolien könnte Idrabiotaparinux eine attraktive Alternative zu Warfarin sein, die weiter untersucht werden sollte. Interessant ist die Beobachtung in der vorliegenden Cassiopea-Studie, dass das Risiko erneuter venöser Thromboembolien auch nach Absetzen von Idrabiotaparinux reduziert war. So hatten von den Patienten, die mit Idrabiotaparinux behandelt worden waren, nach einem Jahr nur neun eine erneute venöse Thromboembolie gegenüber 47 Patienten der Warfarin-Gruppe. Dies ist wahrschein-

lich auf die lange terminale Halbwertszeit von Idrabiotaparinux zurückzuführen. Möglicherweise hat Idrabiotaparinux jedoch auch eine modifizierende Wirkung auf den Verlauf venöser Thromboembolien. Um dazu weitere Erkenntnisse gewinnen zu können, sind weitere Studien erforderlich. Idrabiotaparinux bringt gegenüber Warfarin zahlreiche Vorteile mit sich, beispielsweise die einmal wöchentliche Verabreichung, die kein Monitoring erfordert, die rasche Antagonisierbarkeit mit Avidin und das Fehlen von Inter-

aktionen. Sein Stellenwert in der Behandlung venöser Thromboembolien wird jedoch durch die neuen oralen Antikoagulanzen limitiert. Da diese allerdings ein- bis zweimal täglich verabreicht werden müssen, könnte Idrabiotaparinux bei solchen Patienten von Vorteil sein, die eine schlechte Compliance bei einer oralen Medikation zeigen oder die schlecht schlucken können. Außerdem sollte die Sicherheit von Idrabiotaparinux bei Schwangeren genauer untersucht werden; in diesem Patientenkollektiv

könnte durch ein lang wirksames Antikoagulans die Therapie rationalisiert und modernisiert werden.

Quelle

Büller HR, et al. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:123–9.

Eikelboom JW, Weitz JI. Idrabiotaparinux treatment for venous thromboembolism. *Lancet* 2012;379:96–8.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Therapiehinweise

Autoimmunerkrankungen

Rate von schweren Infektionen unter TNF- α -Antagonisten und DMARDs vergleichbar

Patienten mit schweren Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis oder ankyloisierender Spondylitis haben unter der Gabe von Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Antagonisten einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie zufolge ein vergleichbar hohes Risiko für schwere Infektionen wie unter der Gabe von Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Das Risiko für schwere Infektionen durch TNF- α -Antagonisten wurde bisher möglicherweise überschätzt.

Der Einsatz von Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Antagonisten hat die Behandlungsoptionen der schweren rheumatoiden Arthritis deutlich erweitert. Allerdings erhöht diese Therapie das Risiko für schwere Infektionen. Metaanalysen haben dieses deutlich erhöhte Infektionsrisiko weitgehend bestätigt. Dabei scheint das Risiko zu Beginn der Behandlung besonders hoch zu sein und mit zunehmender Therapiedauer abzuflachen. Mögliche Gründe für diesen Risikoverlauf sind Veränderungen in der Komedikation, Veränderungen der Krankheitsschwere oder aber eine Selektion, bei der die empfindlichen Patienten aus der Studie/Behandlung ausscheiden.

Noch liegen keine direkten Vergleichsstudien zum Infektionsrisiko unter TNF- α -Antagonisten und nichtbiologischen krankheitsmodifizierenden Vergleichsmitteln (Disease-modifying drugs, DMARDs) vor. Den bisher publizierten Einzelstudien fehlt es an statistischer Power, um diesen Sicherheitsaspekt mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit beurteilen zu können. Einen direkten Vergleich der Infektionsrisiken von Biologika versus Non-Biologika ermöglichte jetzt das SABER(Safety assessment of biologic therapy)-Projekt als Teil einer großen staatlich geförderten Initiative, in dem Daten aus vier großen US-amerikanischen Datenbanken in einer retro-

Tab. 1. Biologika und krankheitsmodifizierende Arzneistoffe (DMARDs), die in der vorliegenden Kohortenstudie betrachtet wurden [1]

Arzneistoff	Handelsname® (Beispiel)
TNF-α-Antagonisten	
Adalimumab	Humira
Etanercept	Enbrel
Infliximab	Remicade
DMARDs	
Azathioprin	Imurek
Hydroxychloroquin	Quensyl
Leflunomid	Arava
Mercaptopurin	Puri-Nethol*
Methotrexat	Lantarel
Sulfasalazin	Azulfidine

*Zulassung bei akuter lymphatischer Leukämie

spektiven Kohortenstudie ausgewertet wurden [1].

Methodik

Die Daten für die Kohortenstudie stammten von US Medicaid/Medicare, Tennessee Medicaid, Kaiser Permanente Northern California und dem Arzneimittelversorgungsprogramm für Ältere und Bedürftige (PAAD/PACE) in New Jersey und Pennsylvania. Aus den Akten der Jahre 1998 bis 2007 wurden insgesamt 236 531 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), chro-

nisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) oder Psoriasis, Psoriasisarthritis oder ankylosierender Spondylitis ermittelt. Patienten mit mehr als einer Autoimmunerkrankung blieben unberücksichtigt.

Für die weitere Analyse wurden diejenigen Patienten herangezogen, die neu auf einen TNF- α -Antagonisten oder eine nichtbiologische Vergleichssubstanz (Tab. 1) eingestellt worden waren, das heißt, zuvor ein Jahr lang keine Verordnung für diese Studienmedikation erhalten hatten.

Die Analyse erfolgte getrennt für die genannten Erkrankungen, da je nach Krankheit unterschiedliche DMARDs eingesetzt wurden: Bei rheumatoider Arthritis waren es Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Azathioprin oder Mercaptopurin und bei Psoriasis/Spondylarthropathie Methotrexat, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin oder Leflunomid.

Aus den Patienten mit einer Erstverordnung einer Studienmedikation wurden mithilfe von krankheitsspezifischen „Propensity-Scores“ die eigentlichen Studienkohorten ausgewählt. Ziel war es dabei, für jedes Mitglied der TNF- α -Antagonisten-Kohorte ein Gegenstück in der DMARD-Kohorte zu finden, das ihm in einer Reihe von unabhängigen Variablen möglichst ähnlich war. Der Glucocorticoid-Verbrauch wurde als getrennte Ko-Variable behandelt. Primäre Zielgröße war ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer schweren Infektion während der ersten zwölf Monate nach Beginn einer Behandlung mit TNF- α -Antagonisten oder Nicht-Biologika.

Ergebnisse

Die vier Studienkohorten umfassten 10484 Paarungen von Patienten mit rheumatoider Arthritis, 2323 Paarungen mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und 3215 Paarungen mit Psoriasis und Spondylarthropathien.

Insgesamt traten im Untersuchungszeitraum 1172 schwere Infektionen auf, am häufigsten waren Pneumonien sowie Haut- und Weichgewebsinfektionen (53%). Zwischen den Kohorten ergab sich dabei kein Unterschied: Die Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer Infektionen betrug bei Be-

handlung mit TNF- α -Antagonisten bzw. Vergleichssubstanzen

- in der RA-Gruppe 8,16 versus 7,78 pro 100 Personenjahre (adjustiertes Hazard-Ratio [aHR] 1,05; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,91–1,21),
- in der CED-Gruppe 10,91 versus 9,60 pro 100 Personenjahre (aHR 1,10; 95%-KI 0,83–1,46) und
- in der Gruppe mit Psoriasis und Spondylarthropathien 5,41 versus 5,37 pro 100 Personenjahre (aHR 1,05; 95%-KI 0,76–1,45).

Innerhalb der TNF- α -Antagonisten zeigten sich bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis signifikant häufiger schwere Infektionen bei Gabe von Infliximab im Vergleich mit Etanercept (aHR 1,26; 95%-KI 1,07–1,47) und Adalimumab (aHR 1,23; 95%-KI 1,02–1,48). Mit steigenden Glucocorticoid-Dosen stiegen in der RA-Gruppe und der Gruppe mit Psoriasis/Spondylarthropathie auch die Raten von schweren Infektionen. Die erhöhte Glucocorticoid-Dosis war ein unabhängiger Risikofaktor und nicht nur ein Hinweis auf eine besonders schwere Erkrankung.

Diskussion

In dieser großen Kohortenstudie mit retrospektiv erhobenen Daten zeigten sich keine Unterschiede in den Raten schwerer Infektionen unter der Einnahme von TNF- α -Antagonisten oder Nicht-Biologika. Dieses Ergebnis wurde konsistent in allen Einzelkohorten mit Patienten mit rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen oder Psoriasis, Psoriasisarthritis und ankylosierender Spondylitis ermittelt. Eine erhöhte Anfälligkeit für schwere Infektionen ergab sich in der Gruppe der RA-Patienten für Infliximab im Vergleich zu anderen TNF- α -Antagonisten. Die Rate von schweren Infektionen war zusätzlich assoziiert mit steigenden Dosen von Glucocorticoiden als Begleitmedikation.

Die Ergebnisse stehen teilweise im Widerspruch mit bisherigen Studien. Der in dieser Studie gewählte Ansatz einer „Feldrekrutierung“ von Daten außerhalb von Studien könnte einige der Differenzen zu klinischen Studien erklären. So werden bei klinischen Studien Patienten mit erhöhter Infektionsanfälligkeit von der Studie ausgeschlossen. In der Praxis werden solche Patienten trotz der relativen Kontra-

indikation in Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses noch eher behandelt. Auch wurde in manchen Studien der Schweregrad der Infektionen nicht differenziert dargestellt, so dass die Vergleichbarkeit mit den hier präsentierten Daten erschwert ist.

In einem Kommentar wird noch auf Besonderheiten aufmerksam gemacht, die bei der Interpretation der Studienergebnisse einfließen sollten [2]. So bezogen sich die Propensity-Scores, die zur Auswahl der Paarungen verwendet wurden, auf das Jahr vor Beginn der Indexbehandlung; offen ist also, inwiefern sich die einbezogenen Variablen in der Beobachtungsphase geändert haben könnten. Das gilt auch für die getrennt betrachtete Glucocorticoid-Dosierung, die nur zu Beginn der Beobachtungsphase registriert wurde. Weiterhin fällt eine sehr hohe Drop-out-Rate in allen Gruppen auf: Nach zwei Monaten mussten bereits rund 15% der TNF- α -Antagonisten-Datensätze und 40% der Vergleichsdatsätze zensiert werden, nach 120 Tagen waren es mehr als 30% bzw. mehr als 50%. Das könnte bewirkt haben, dass das zu Beginn der Untersuchung ausgewogene Matching mit der Zeit außer Balance geriet.

Fazit

Im SABER-Projekt wurde an einer großen Patientenkohorte gezeigt, dass unter Alltagsbedingungen die Behandlung von Patienten mit schweren Autoimmunerkrankungen mit TNF- α -Antagonisten möglicherweise kein höheres Risiko für schwere Infektionen birgt als die Behandlung mit DMARDs. Schwere Infektionen als Nebenwirkung einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten oder DMARDs sollten gleichwohl ernst genommen und die Zusammenhänge und Ursachen weiter untersucht werden.

Quellen

1. Grijalva CG, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. JAMA 2011;306:2331–9.
2. Dixon W, Felson DT. Is anti-TNF-therapy safer than previously thought? JAMA 2011;306:2380–1

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Antibiotika bei älteren Patienten**Kombination von Spironolacton mit Cotrimoxazol erhöht das Hyperkaliämie-Risiko**

Ältere Patienten, die langfristig Spironolacton einnehmen, sollten nicht mit Cotrimoxazol behandelt werden. Das ist das Ergebnis einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie, bei der über 18 Jahre hinweg Klinikeinweisungen wegen Hyperkaliämie untersucht wurden.

Spironolacton (z.B. Aldactone®) verdrängt das Mineralkortikoid Aldosteron kompetitiv von seinem Rezeptor und bewirkt dadurch eine *kaliumsparende Diurese*. Es wird eingesetzt bei Patienten mit Herzinsuffizienz, therapieresistentem Bluthochdruck, Ödemen oder Hyperaldosteronismus. Die Verordnungszahlen von Spironolacton stiegen deutlich, nachdem in mehreren Studien gezeigt wurde, dass es die Morbidität und Letalität von Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion senken kann. Das kaliumsparende Diuretikum wird meist gut vertragen, aber es kann *schwere Hyperkaliämien* verursachen. Diese können mit Muskellähmungen oder Herzrhythmusstörungen einhergehen und lebensbedrohlich verlaufen. Das Risiko einer Hyperkaliämie ist besonders hoch, wenn zusätzlich Medikamente eingenommen werden, die gleichsinnig wirken.

Cotrimoxazol (z.B. Kepinol®) ist eine feste Kombination der Antibiotika Trimethoprim und Sulfamethoxazol. Der eine Bestandteil, *Trimethoprim*, ähnelt strukturell und pharmakologisch dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid. Trimethoprim vermindert die Kaliumausscheidung im Urin um fast 40%, es wirkt also ebenfalls *antikaliuretisch*. In einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie wurde nun untersucht, ob die gleichzeitige Verordnung von Spironolacton und Cotrimoxazol das Risiko für eine Krankenhauseinweisung aufgrund einer Hyperkaliämie erhöht. Weil Trimethoprim in Kanada nur in fester Kombination mit Sulfamethoxazol zur Verfügung steht, konnte der Einfluss einer antibiotischen Monotherapie mit Trimethoprim auf das Hyperkaliämie-Risiko nicht ermittelt werden.

Methodik

Die Autoren analysierten die Daten aller Einwohner von Ontario, die zwi-

schen 1992 und 2010 mindestens 66 Jahre alt waren und unter Dauertherapie mit Spironolacton standen. Innerhalb dieser Kohorte identifizierten sie alle Patienten, die wegen einer Hyperkaliämie in ein Krankenhaus eingewiesen wurden und denen in den 14 Tagen vor der Klinikeinweisung Cotrimoxazol, Norfloxacin, Nitrofurantoin oder Amoxicillin verordnet worden war. Den Fällen wurden jeweils bis zu vier Kontrollen mit vergleichbaren Charakteristika gegenübergestellt: Sie wurden ebenfalls mit Spironolacton und dem jeweiligen Antibiotikum behandelt, aber nicht aufgrund einer Hyperkaliämie in eine Klinik eingewiesen. Fälle, denen keine vergleichbaren Kontrollen gegenübergestellt werden konnten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Anschließend wurde mittels bedingter logistischer Regression berechnet, wie stark die Hyperkaliämie-bedingten Klinikeinweisungen mit der Verordnung von Cotrimoxazol assoziiert waren. Dabei diente Amoxicillin als Referenz, da die Autoren davon ausgingen, dass dieses Antibiotikum keinen relevanten Einfluss auf das Hyperkaliämie-Risiko hat.

Ergebnisse

Während der 18-jährigen Studienperiode gab es 6903 Fälle einer Klinikeinweisung aufgrund einer Hyperkaliämie unter Spironolacton. 306 Fälle

ereigneten sich, nachdem den Patienten eines der Antibiotika verordnet worden war. In 248 Fällen konnte mindestens eine Kontrolle zugeordnet werden.

Nach einer Verordnung von Cotrimoxazol war das Risiko einer Hyperkaliämie-bedingten Klinikeinweisung mehr als zwölfmal so hoch wie nach einer Verordnung von Amoxicillin (Tab. 1). Auch die Verordnung von Nitrofurantoin war mit einem, wenn auch geringen, Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos verbunden. Bei Verordnung von Norfloxacin fand sich dagegen keine signifikante Erhöhung des Risikos.

Weitere Auswertungen ergaben, dass ungefähr 10% der Patienten im Verlauf der Studienperiode mindestens einmal Cotrimoxazol verordnet wurde. Die Autoren schätzen, dass etwa 60% der Hyperkaliämie-Fälle bei älteren Patienten unter Spironolacton vermieden werden könnten, wenn ihnen für eine notwendige antibakterielle Therapie nicht Cotrimoxazol, sondern ein anderes Antibiotikum verschrieben würde.

Fazit

Bei älteren Patienten, die dauerhaft Spironolacton einnehmen, ist das Risiko einer Hyperkaliämie deutlich erhöht, wenn sie gleichzeitig mit Cotrimoxazol behandelt werden. Wenn möglich sollte bei ihnen daher auf andere Antibiotika ausgewichen werden.

Quelle

Antoniou T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ* 2011;343:d5228 (doi: 10.1136/bmj.d5228.).

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Tab. 1. Risiko für eine Klinikeinweisung aufgrund einer Hyperkaliämie nach Verordnung verschiedener Antibiotika bei älteren Patienten mit Spironolacton-Dauertherapie [1]

Antibiotikum Wirkstoff (Handelsname)	Fälle mit Klinikeinweisung (n=248)	Kontrollen ohne Klinikeinweisung (n=783)	Adjustiertes Odds-Ratio* (95%-KI)
Cotrimoxazol (z.B. Kepinol®)	161	162	12,4 (7,1–21,6)
Nitrofurantoin (z.B. Nifurantin®)	34	159	2,4 (1,3–4,6)
Norfloxacin (z.B. Norflosal®)	17	137	1,6 (0,8–3,4)
Amoxicillin (z.B. Amoxyphen®)	36	325	1,0 (Referenz)

* Adjustiert unter anderem nach Alter, Vorliegen von Herz-, Leber-, Nierenerkrankungen, Unterbringung im Heim, Anzahl der verordneten Arzneimittel pro Jahr, Dauer der Spironolacton-Therapie und Einnahme anderer Arzneimittel mit Einfluss auf den Kalium-Haushalt; KI: Konfidenzintervall

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Nosokomiale MRSA-Pneumonie

Linezolid klinisch und mikrobiologisch erfolgreicher als Vancomycin

Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Verdacht auf MRSA-Infektion muss rasch und zielsicher über die initiale antibiotische Therapie entschieden werden. In der ZEPHYR-Studie hat sich das Oxazolidinon Linezolid dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin, das bisher weitgehend als Goldstandard in dieser Indikation galt, signifikant überlegen gezeigt. Die Ergebnisse der Studie wurden bei einer von Pfizer veranstalteten Pressekonferenz im Februar 2012 in Berlin vorgestellt.

Risikopatienten bei Hospitalisierung auf MRSA screenen

Eine zentrale Rolle als Erreger nosokomialer Infektionen spielen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA). So gelten seit Jahren knapp ein Viertel der *Staphylococcus aureus*-Stämme in deutschen Kliniken als resistent [1]. Drei Viertel dieser MRSA-Stämme bringen Patienten ins Krankenhaus mit, meist zunächst als symptomlose Kolonisation. Deshalb sollten ältere, schwerkranke, häufig oder lange hospitalisierte Menschen, Patienten nach Operation oder mit chronischen Wunden sowie weitere Risikogruppen bei jeder Klinikaufnahme auf MRSA-Besiedelung gescreent werden, mindestens mit einem Nasen-Rachen-Abstrich.

Linezolid steigert klinische und mikrobiologische Erfolgsraten

Lange Zeit galt Vancomycin als Standard-Antibiotikum zur Behandlung von MRSA-Pneumonien. In diversen Linezolid-Vancomycin-Vergleichsstudien fanden sich lediglich Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit von Linezolid bei MRSA-Pneumonien. Mit der ZEPHYR-Studie liegt nun ein Vergleich der beiden Antibiotika bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und kulturellem Nachweis von MRSA in Atemwegsproben vor.

In die multizentrische randomisierte Doppelblindstudie ZEPHYR wurden prospektiv 1184 Patienten mit nosokomialer Pneumonie und einer wahr-

scheinlichen Überlebenszeit von mindestens 72 Stunden eingeschlossen. Bei 448 der Patienten bestätigte sich im mikrobiologischen Nachweis der Verdacht einer MRSA-Infektion (modifiziertes Intention-to-treat-Kollektiv, mITT). Die Daten von 348 Patienten gingen in die Per-Protocol(PP)-Auswertung ein.

Die Patienten wurden protokollgemäß 7 bis 14 Tage lang (bei Bakteriämie 21 Tage) intravenös alle zwölf Stunden mit 600 mg Linezolid (Zyvoxid®; n=172) oder mit Vancomycin (z.B. Vancomycin „Lederle“; n=176) in gewichts-, talspiegel- und nierenfunktionsadaptierter Dosis behandelt. Zusätzlich erhielten alle ein Antibiotikum mit Wirksamkeit ausschließlich im gramnegativen Bereich ohne eigene MRSA-Wirksamkeit. Bei Vancomycin-Versagen konnte auf Linezolid umgestellt werden.

Primärer Studienendpunkt war das klinische Ansprechen in der PP-Population bei Studienende, das war 7 bis 30 Tage nach Therapieende – in der Regel bei Verlegung oder Dehospitalisierung. Zu den sekundären Studienendpunkten zählten beispielsweise das Ansprechen bei Therapieende sowie das mikrobiologische Ansprechen bei Therapie- bzw. Studienende.

Das klinische Ansprechen bei Studienende war in der Linezolid-Gruppe mit 57,6% signifikant höher als in der Vancomycin-Gruppe mit 46,6% (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] der Differenz 0,5–21,6; p=0,042).

Auch in sekundären Studienzielen zeigte Linezolid Überlegenheit, so beispielsweise im klinischen Erfolg des PP-Kollektivs direkt bei Therapieende (83,3 vs. 69,9%; 95%-KI der Differenz 4,9–22,0; p=0,002). Ein negativer mikrobiologischer Erregernachweis konnte zum Studienende bei 61,4 versus 50,0%, zum Therapieende bei 82,6 versus 54,1% der Patienten unter Linezolid bzw. Vancomycin erzielt werden.

Mortalität vergleichbar – mehr Nephrotoxizität unter Vancomycin

Die Gesamtmortalität war nach 60 Tagen vergleichbar, jedoch war die Studie nicht auf den Nachweis eines Mortalitätsunterschieds angelegt. Auch die Möglichkeit einer Salvage-Therapie mit Linezolid bei Vancomycin-Versagen könnte hier zu einer Verzerrung der Ergebnisse zur Gesamtmortalität beigetragen haben. Insgesamt waren Art und Häufigkeit schwerer sowie klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse in beiden Studienarmen ähnlich. Auf die Studienmedikation bezogene unerwünschte Wirkungen traten allerdings unter Vancomycin häufiger auf. Insbesondere Nierenfunktionseinschränkungen wurden mit Vancomycin fast doppelt so häufig verzeichnet [2].

Quelle

Dr. Béatrice Grabein, München, Dr. Frank-Rainer Klefisch, Berlin, Dr. Peter Walger, Bonn. Pressegespräch „Neue klinische Daten zur Therapie von MRSA-Pneumonien – die ZEPHYR-Studie“, Berlin, 14. Februar 2012, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH.

Literatur

1. Antibiotika Resistenz Surveillance, Robert Koch-Institut; <https://ars.rki.de/CommonReports/Resistenzuebersicht.aspx> (Zugriff am 1.3.2012).
2. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2012;54:621–9.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Diabetes mellitus Typ 2

Sitagliptin in allen Stadien einer Niereninsuffizienz anwendbar

Der DPP-(Dipeptidylpeptidase-)IV-Hemmer Sitagliptin hat Ende Dezember 2011 seitens der europäischen Arzneimittelbehörde die Empfehlung zur Zulassung für den Einsatz bei Typ-2-Diabetikern mit mäßiger bis schwerer (einschließlich terminaler) Niereninsuffizienz erhalten. Im Rahmen einer im Februar von der Firma Berlin Chemie in München veranstalteten Pressekonferenz wurde die Therapie mit Sitagliptin den anderen therapeutischen Möglichkeiten bei Typ-2-Diabetikern mit Niereninsuffizienz gegenübergestellt.

Exakte Zahlen darüber, wie viele Typ-2-Diabetiker in Deutschland eine chronische Nierenerkrankung haben, existieren nicht; eine aktuelle amerikanische Erhebung beziffert den Anteil auf knapp 40%. Die oralen therapeutischen Möglichkeiten für diese Patienten sind begrenzt, eine Insulin-Therapie ist aufgrund unerwünschter Wirkungen wie Gewichtszunahme, Gefahr der Hypoglykämie und nicht zuletzt wegen der häufigen Injektionen in vielen Fällen nicht erwünscht.

Orale Therapiemöglichkeiten bei Typ-2-Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz

Metformin (z.B. Glucophage®) ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 60 ml/min aufgrund der erhöhten Gefahr einer Lactatazidose kontraindiziert. **Glitazone** (Pioglitazon, z.B. Actos®) werden seit Ende 2011 aufgrund von Sicherheitsbedenken grundsätzlich nur noch in Ausnahmefällen empfohlen. Von den **Gliniden** ist nur Repaglinid (z.B. NovoNorm®) ohne den Kombinationspartner Metformin zugelassen. Bei den **Sulfonylharnstoffen** sind Glimepirid (z.B. Amaryl®) und Glibenclamid (z.B. Euglucon®) nicht bei schwerer Niereninsuffizienz zugelassen; Gliquidon (Glurenorm®) ist zudem für gesetzlich krankenversicherte Patienten mit einem hohen Eigenanteil belastet, da der Preis den geltenden Festbetrag deutlich überschreitet. Außerdem besteht bei allen Sulfonylharnstoffen ein hohes Hypoglykämierisiko. Dieses ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in besonderem Maße erhöht. Hintergrund ist neben der verminderten renalen Ausscheidung blut-

zuckersenkender Wirkstoffe auch eine verminderte Gluconeogenese, die bei Nierengesunden zu etwa einem Drittel in der Niere abläuft. Diese körpereigene Gegenregulation im Falle einer drohenden Unterzuckerung ist bei Niereninsuffizienz gestört, was zu häufigeren und schwerer ausgeprägten Hypoglykämien führt.

Eine orale Therapieoption für Typ-2-Diabetiker mit Niereninsuffizienz sind die **DPP-IV-Hemmer** Saxagliptin (Onglyza®), Sitagliptin (Xelevia®, Januvia®) und Vildagliptin (Galvus®, Jabra®). **Sitagliptin** verfügt über den breitesten Anwendungsbereich: Es ist zur Monotherapie (bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Metformin), zur oralen Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion, zur oralen Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin bzw. einem Thiazolidindion und Metformin sowie zur zusätzlichen Gabe zu Insulin zugelassen. **Saxagliptin** ist bislang nicht als Monotherapie zugelassen, **Vildagliptin** nicht in Kombination mit Insulin.

Sitagliptin darf in allen Stadien der Niereninsuffizienz angewendet werden. Bei einer Creatinin-Clearance von ≥ 30 bis 50 ml/min wird eine Dosierung von 50 mg/Tag empfohlen, bei einer Clearance von weniger als 30 ml/min eine Reduktion auf 25 mg/Tag; diese Dosierung kann auch bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden. **Saxagliptin** sollte bei schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und wird bei terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei **Vildagliptin** gilt bei terminaler Niereninsuffizienz der Hinweis „mit Vorsicht“.

Wirkungsmechanismus

Dipeptidylpeptidase-(DPP)-IV-Hemmer

DPP-IV-Hemmer blockieren den Abbau von Inkretinhormonen im Körper. Inkretine werden nach einer Mahlzeit freigesetzt und regen das Pankreas zur Insulinproduktion an. Durch Erhöhung des Inkretinhormonspiegels im Blut wird die Bauchspeicheldrüse stimuliert, bei hohem Blutzuckerspiegel mehr Insulin zu produzieren. Ist der Blutzuckerspiegel niedrig, erfolgt auch keine Stimulation. Außerdem wird die von der Leber gebildete Glucose-Menge reduziert, indem der Insulinspiegel erhöht und der Spiegel des Hormons Glucagon gesenkt wird. Zusammen führen diese Prozesse zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels und tragen zur Kontrolle des Typ-2-Diabetes bei.

Sitagliptin bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Es wurden zwei Studien mit Sitagliptin speziell bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt. In einer Studie wurden 426 Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR: 30 bis < 50 ml/min/1,73 m²), in der anderen Studie 129 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Dialysedauer ≥ 6 Monate) mit Sitagliptin 50 bzw. 25 mg/Tag behandelt. In beiden Studien wurde Sitagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid verglichen.

Der **HbA_{1c}-Wert** sank nach gut einem Jahr gegenüber dem individuellen Ausgangswert in beiden Studien und jeweils beiden Gruppen vergleichbar:

- Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz sank der Wert in der Sitagliptin-Gruppe um 0,75 und in der Glipizid-Gruppe um 0,64 Prozentpunkte (Ausgangswerte je 7,8%)
- Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz reduzierte sich der HbA_{1c}-Wert um 0,72 Prozentpunkte mit Sitagliptin und um 0,87 Prozentpunkte mit Glipizid (Ausgangswerte 7,9% bzw. 7,8%)

Hypoglykämien kamen unter Sitagliptin in der Studie mit Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz signifikant seltener vor als mit Glipizid (6,2% versus 17,0%). In der Studie mit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz betrug die Hypoglykämierate 6,3% mit Si-

tagliptin im Vergleich zu 10,8% mit Glipizid; der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Ausblick: Senken DPP-IV-Hemmer das kardiovaskuläre Risiko?

Das Streben nach einer optimalen Blutzuckerkontrolle verdrängt in der Diskussion um die „richtige Therapie“ für Typ-2-Diabetiker zuweilen das eigentliche Hauptproblem der Erkrankung: das erhöhte kardiovaskuläre Risiko. Es ist aktuellen Daten

zufolge in gleichem Maße erhöht, wie das Risiko eines Nichtdiabetikers mit vorangegangenen Herzinfarkt. Ziel einer antidiabetischen Therapie sollte daher nicht nur eine effektive Blutzuckerkontrolle, sondern auch die Reduktion des kardiovaskulären Risikos sein. Zu DPP-IV-Hemmern gibt es vielversprechende Daten, die eine Verminderung arteriosklerotischer Plaques im Tiermodell zeigen. Von großem Interesse sind laufende Studien mit kardiovaskulären Endpunkten zu DPP-

IV-Hemmern, zum Beispiel die TECOS-Studie mit Sitagliptin (TECOS: trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with Sitagliptin).

Quelle

Dr. Axel Versen, Friedrichshafen, Priv.-Doz. Dr. Martin Fuchtenbusch, München. „Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz: Zusammenhänge – Herausforderungen – Therapieoptionen.“, Pressekonferenz, veranstaltet von der Firma Berlin Chemie am 23. Februar 2012 in München.

Bettina Christine Martini,
Legau

Diabetes mellitus Typ 2

Monotherapie mit Vildagliptin bei Metformin-Kontraindikation

Der DPP-(Dipeptidylpeptidase)-IV-Hemmer Vildagliptin wurde von der Europäischen Kommission Anfang Februar dieses Jahres zur Monotherapie bei Typ-2-Diabetikern zugelassen, die Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen, zum Beispiel einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min), nicht anwenden können. Bisher war Vildagliptin als Ergänzungstherapie zu Metformin oder in Kombination mit anderen oralen Arzneimitteln für Typ-2-Diabetiker zugelassen. Die aktuellen Studiendaten wurden im Februar auf einer Pressekonferenz der Firma Novartis in München vorgestellt.

Derzeit leben in Deutschland mehr als 5 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, Tendenz steigend. Bei den 75- bis 80-Jährigen geht die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) von einer Prävalenz von über 20% aus. Das Management dieser Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar, denn zusätzliche Risikofaktoren wie Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und geriatrische Syndrome führen zu einer erhöhten Sterblichkeit dieser Patientengruppe. Hinzu kommt, dass viele Therapien aufgrund der Komorbiditäten der Patienten kontraindiziert sind, so zum Beispiel Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als 60 ml/min. Vildagliptin (Galvus®, Jalra®) wurde speziell bei diesen Patienten untersucht.

Patienten mit Niereninsuffizienz

An der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie nahmen 294 Patienten mit mäßiger Nierenschädigung

(GFR ≥ 30 bis 50 ml/min/1,73 m²) und 221 Patienten mit schwerer Nierenschädigung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) teil. Die Patienten bekamen über 24 Wochen *einmal täglich 50 mg* Vildagliptin oder Placebo zusätzlich zur bisherigen Therapie (meist Sulfonylharnstoffe).

Vildagliptin senkte im Vergleich zu Placebo den HbA_{1c}-Wert signifikant sowohl bei Patienten mit mäßiger als auch mit schwerer Nierenerkrankung:

- Die Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung hatten zu Beginn der Studie im Mittel einen HbA_{1c}-Wert von 7,9%. Dieser sank in der Vildagliptin-Gruppe um 0,74 Prozentpunkte gegenüber 0,21 Prozentpunkten in der Placebo-Gruppe.
- Bei schwerer Niereninsuffizienz betrug der Ausgangswert 7,7% und wurde mit Vildagliptin um 0,88 gegenüber 0,32 Prozentpunkten mit Placebo gesenkt ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche).

Unerwünschte Wirkungen, einschließlich schwerwiegender Ereignisse, traten mit der Vildagliptin-Therapie nicht häufiger auf als mit Placebo. Insbesondere kam es nicht häufiger zu schwerwiegenden Hypoglykämien.

Aufgrund der Ergebnisse wird für Patienten mit mehr als leichten Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) eine Dosis von 50 mg Vildagliptin *einmal täglich* empfohlen; bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird wegen begrenzter Erfahrungen Vorsicht angeraten.

Monotherapie mit Vildagliptin

Bei 79 Patienten mit einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,4% senkte die Monotherapie mit *zweimal täglich 50 mg* Vildagliptin den HbA_{1c}-Wert im Vergleich zu Placebo signifikant um 0,73 Prozentpunkte ($p \leq 0,001$).

Auch bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,0% oder weniger ($n=180$; durchschnittlicher HbA_{1c}: 6%) senkte Vildagliptin den HbA_{1c}-Wert um 0,6 Prozentpunkte. Im Vergleich dazu senkte Metformin (2×1000 mg/d) den Wert um 0,7 Prozentpunkte.

Vildagliptin bei älteren Patienten

Daten zu einer Vildagliptin-Monotherapie speziell bei Patienten über 75 Jahre wurden aus 38 Phase-II- und -III-Studien extrahiert ($n=62$). Es zeigte sich, dass in dieser Patientengruppe der HbA_{1c}-Wert (Ausgangswert: 8,3%) mit der Monotherapie signifikant um 0,9 Prozentpunkte gesenkt werden konnte. Dabei traten keine schweren hypoglykämischen Ereignisse auf und das Körpergewicht verringerte sich geringfügig um 0,9 kg.

Ältere Patienten sind häufig multimorbide und benötigen verschiedene Pharmakotherapien. Vildagliptin wird im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln nicht über das Cytochrom-P450-Enzym abgebaut, was zahlreiche Wechselwirkungen ausschließt. Es

verursacht zudem keine schweren Hypoglykämien. In der Fachinformation wird für die Anwendung bei Patienten über 65 Jahre explizit darauf hingewiesen, dass eine Dosisreduktion nicht erforderlich ist.

Quelle

Prof. Dr. Matthias Blüher, Leipzig, Dr. Michael Dietlein, Augsburg. Pressekonferenz „Monotherapie mit Vildagliptin: Neue Option bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Metformin-Kontraindikation“, München, 15. Februar 2012, veranstaltet von Novartis.

Bettina Christine Martini, Legau

Mantelzell-Lymphom

Auf dem Weg zur zielgerichteten Therapie

Temsirolimus (Torisel®) ist in Europa seit 2009 für die Behandlung des refraktären und/oder rezidivierenden Mantelzell-Lymphoms zugelassen. Eine Therapie mit Temsirolimus in der Dosierung 175/75 mg verlängert das progressionsfreie Überleben bei Patienten, bei denen bereits verschiedene Therapieoptionen versagt haben, signifikant gegenüber einer Standardtherapie. Auf einer Veranstaltung der Firma Pfizer Oncology im Rahmen der DGHO-Jahrestagung am 3. Oktober 2011 wurden die zulassungsrelevanten Studienergebnisse nochmals aufgezeigt und derzeit durchgeführte Studien zum früheren Einsatz beim Mantelzell-Lymphom oder zur Anwendung bei aggressiveren Tumoren vorgestellt.

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist ein B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Es hat die schlechteste Prognose aller Lymphome. Die jährliche Inzidenz des Mantelzell-Lymphoms liegt bei 2 bis 3 pro 100 000 Einwohner. Aufgrund der unauffälligen Klinik in der frühen Erkrankungsphase wird die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Charakteristisch für das Mantelzell-Lymphom ist die Translokation t(11;14) (q13;q32), die zu einer Überexpression von Cyclin D1, eines zentralen Mediators der Zellzyklusprogression, führt. Die Translation von Cyclin D1 wird durch mTOR (mammalian target of rapamycin) reguliert. Zur Diagnosestellung des Mantelzell-Lymphoms ist insbesondere der immunhistochemische Nachweis einer Überexpression von Cyclin D1 als Abgrenzungskriterium gegenüber anderen B-Zell-Lymphomen erforderlich.

Die aktuelle Therapiesituation

Das Alter (≤65 Jahre bzw. >65 Jahre) und der Allgemeinzustand der Patienten gelten zunächst als Entscheidungskriterium für die Therapie. Bei den jüngeren Patienten ist zurzeit in der Erstlinie eine intensiviertere Therapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin,

Vincristin und Prednison (CHOP), eventuell in Kombination mit Rituximab (R-CHOP), Standard. Direkt daran oder in zweiter Linie schließen sich bei gutem Allgemeinzustand nach Möglichkeit eine Hochdosis-Chemotherapie und eine allogene Blutstammzelltransplantation mit nachfolgender dosisreduzierter Konsolidierung an. Dies stellt bei fortgeschrittener Erkrankung den einzigen kurativen Therapieansatz dar. Für die Behandlung eines wiederholt rezidierten Mantelzell-Lymphoms gibt es dagegen noch keine Standardtherapie. Als vielversprechende *zielgerichtete Therapien* stehen der mTOR-Inhibitor *Temsirolimus*, der Proteasom-Inhibitor *Bortezomib* oder *Thalidomid* bzw. *Lenalidomid* zur Verfügung, wovon Temsirolimus derzeit der einzige in Deutschland spezifisch für die Behandlung des Mantelzell-Lymphoms zugelassene Arzneistoff ist. Bei älteren oder komorbiden Patienten ist in der Regel keine allogene, sondern allenfalls eine autologe Stammzelltransplantation (PBSCT) möglich. Nach der Immunchemotherapie (R-CHOP, R-FC [Rituximab/Fludarabin/Cyclophosphamid] oder R-Benda [Rituximab/Bendamustin]) erwies sich eine Rituximab-Erhaltungstherapie als wirksam [2]. Nach einer Progression

Es stand in der AMT

Mantelzell-Lymphom. „Proof of principle“ für mTOR-Inhibition im fortgeschrittenen Stadium. Arzneimitteltherapie 2008;26:388-9.

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

bieten sich wiederum zielgerichtete Therapien wie Temsirolimus an.

Signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit Temsirolimus

Seit August 2009 ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) in Europa für die Behandlung des rezidivierenden und/oder refraktären Mantelzell-Lymphoms zugelassen. Das mTOR-Protein nimmt eine Schlüsselposition in der intrazellulären Signaltransduktionskaskade für Zellproliferation, Apoptose und Angiogenese ein und ist an der Regulation des Zellmetabolismus maßgeblich beteiligt. Temsirolimus inhibiert mTOR und somit die Translation Zellzyklus-regulierender Gene (z. B. des Proteins Cyclin D1), die entscheidend für das Tumorwachstum sind.

In die zulassungsrelevante dreiarmlige, multizentrische, offene Phase-III-Studie wurden 161 Patienten eingeschlossen, bei denen bereits mehrere Therapiealternativen ausgeschöpft waren [3]. Die Studienteilnehmer waren mit zwei bis sieben Therapien vorbehandelt. In den Armen 1 und 2 (je n=54) erhielten die Patienten zunächst 175 mg Temsirolimus als wöchentliche Induktionstherapie über drei Wochen, gefolgt von entweder 75 mg (Arm 1) oder 25 mg (Arm 2) Temsirolimus wöchentlich. Zur Behandlung der Teilnehmer in der Kontrollgruppe (Arm 3; n=53) wählten die behandelnden Ärzte eine Chemotherapie aus vorgegebenen Monotherapien aus: am häufigsten Gemcitabin (42%) oder Fludarabin (26%).

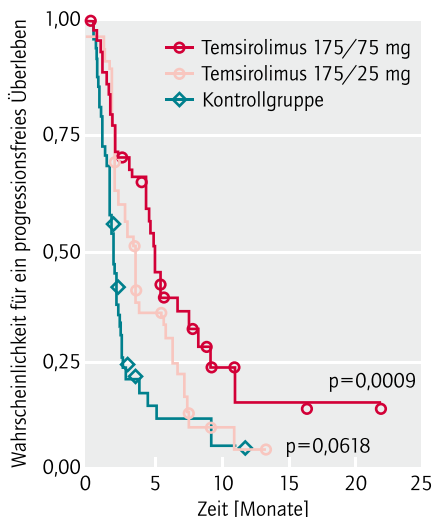


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben bei intensiv vortherapierten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Studienendpunkt) betrug 4,8 Monate bei Patienten, die Temozolimus in der höheren Dosis erhielten (175/75 mg), 3,4 Monate bei Patienten, die die niedrigere Temozolimus-Dosis erhielten (175/25 mg), und 1,9 Monate in der Kontrollgruppe (p-Wert vs. Kontrolle 0,0009 bzw. 0,0618).

Es zeigte sich, dass Temozolimus das progressionsfreie Überleben (PFS) der vorbehandelten Patienten statistisch

und klinisch signifikant mehr als verdoppeln konnte (Abb. 1). Dieser Vorteil zeigte sich unabhängig von Alter, Karnofsky-Status und Anzahl der Vortherapien. Die objektive Ansprechrates wurde von median 2% in Arm 3 auf 22% in Arm 1 gesteigert ($p=0,0019$). Auch das mediane Gesamtüberleben war in der Gruppe mit der höheren Temozolimus-Dosierung gegenüber dem Kontrollarm verlängert, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (12,8 vs. 9,7 Monate; $p=0,3519$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Grade 3/4 waren unter der Therapie mit Temozolimus Thrombozytopenie (59%), Anämie (20%), Neutropenie (15%) und Asthenie (13%). Diese waren aber insgesamt gut beherrschbar.

Pläne für die Zukunft

Aufgrund der guten Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie mit Temozolimus wird in weiteren Studien der frühere Einsatz in Kombinationstherapien geprüft. In der BERT(Bendamustin/Rituximab/Temozolimus)-Studie wird die Kombination von Bendamustin, Rituximab und

Temozolimus bei Patienten mit follikulärem und Mantelzell-Lymphom nach einem bis drei Rückfällen geprüft. Die sogenannte STORM(Salvage therapy with mTOR inhibitor and MabThera)-Studie schließt Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ein. Sie werden mit einem Kombinationsregime aus Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Ara-C (Cytarabin) und Temozolimus behandelt.

Literatur

1. Prof. Dr. Martin Dreyling, München, Dr. Georg Heß, Mainz. Interaktives Pressefrühstück „MCL zielgerichtet therapieren mit Torisel® 175/75 – Ein Blick in die Praxis“, veranstaltet von Pfizer Oncology im Rahmen der DGHO-Jahrestagung 2011, Basel, 3. Oktober 2011.
2. Dreyling MH, et al. Rituximab maintenance after combined immuno-chemotherapy significantly prolongs duration of remission in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Onkologie* 2011;34(Suppl 6):1-305; Abstract V679.
3. Hess G, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-9.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Bronchialkarzinom

Personalisierte Krebstherapie auf dem Weg in die tägliche Praxis

Während des interdisziplinären europäischen Krebskongresses, der am 25. September 2011 in Stockholm stattfand, standen wiederum die Fortschritte in der personalisierten Krebsmedizin, die bei verschiedenen Entitäten zu einer deutlichen Lebensverlängerung führen, im Fokus des Interesses. Für die Praxis relevant ist ein flächendeckendes Netz an qualifizierten Zentren, die eine umfassende und sichere Diagnostik und nachfolgende Therapie gewährleisten können. Im Rahmen der Qualitätssicherungs-Initiative „QuIP“ der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und des Bundesverbands Deutscher Pathologen (BDP) werden Ringversuche zur immunhistochemischen Bestimmung verschiedener therapeutischer Zielmoleküle durchgeführt, um sicherzustellen, dass reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden.

Lungenkrebs ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit rund 1,4 Millionen Todesfällen pro Jahr weltweit die führende krebserkrankte Todesursache. Bei 85% handelt es sich um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Viele Patienten weisen bereits bei der

Diagnosestellung eine metastasierte, unheilbare Erkrankung auf. Behandlungsziele sind eine Verbesserung der Symptomatik und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei angemessener Lebensqualität. Mit der heutigen Standardtherapie überleben allerdings nur

EML4-ALK:

EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4

ALK: Anaplastic lymphoma kinase

EML4-ALK ist ein Fusionsgen, das durch Translokation (Inversion) eines kleinen Abschnitts von Chromosom 2p entsteht. Das dadurch kodierte Protein EML4-ALK, eine onkogene Tyrosinkinase, wird bei 3 bis 5% der NSCLC-Patienten gefunden.

wenige Patienten länger als zwei Jahre; die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 9 Monate.

Noch bis vor Kurzem war es üblich, sich bei der Kategorisierung des NSCLC auf den histologischen Typ zu beschränken und zwischen Adenokarzinomen, Plattenepithelkarzinomen und großzelligen Karzinomen zu differenzieren. Inzwischen ist aber deutlich geworden, dass anhand genetischer Veränderungen noch weiter differenziert werden kann.

Frühe Bestimmung von Mutationen als Herausforderung verstehen

Zur Behandlung des NSCLC gehören bisher Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Bei 10 bis 20% der NSCLC liegt eine aktivierende Mutation der EGFR (Epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinase vor; für die betroffenen Patienten besteht mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren seit einiger Zeit eine weitere Behandlungsoption. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat zudem im August 2011 das bei NSCLC-Patienten mit einer EML4-ALK-Fusion (siehe **Kasten**) hochwirksame Crizotinib (Xalkori®) zugelassen. In Europa wird die Zulassung für 2012 erwartet. In Zukunft sind jedoch noch weitere innovative zielgerichtete therapeutische Ansätze zu erwarten:

Im Hinblick auf das Bronchialkarzinom sind vom *Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC)* zunächst die folgenden zehn „driver“-Mutationen identifiziert worden: K-ras, EGFR, HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, NRAS, MEK1, EML4-ALK und MET-Amplifikationen. Bei etwa zwei Dritteln aller Bronchialkarzinom-Patienten kann eine solche Mutation gefunden werden [2].

Letztlich wird eine Biomarker-gesteuerte Therapie nicht nur den Behandlungserfolg verbessern, sondern könnte auch kosteneffektiv sein, da nur die Patienten mit einer bestimmten Therapie behandelt werden, die auch darauf ansprechen.

Nach Ansicht der Experten, sollte das Ziel sein, alle Patienten mit Bronchialkarzinomen nach der Operation routinemäßig im Hinblick auf genetische Veränderungen zu untersuchen, um sie dann direkt gezielt behandeln oder entsprechenden Studienprotokollen zuführen zu können. Ein solches „Multiplex-Testing“ ist sicher auch auf andere Tumorentitäten wie Darmkrebs übertragbar, bei dem routinemäßig die K-ras-Gene überprüft werden sollten.

Vorgehen in der Praxis

Eine ganz wesentliche Rolle im interdisziplinären onkologischen Team spielt der Pathologe. Seine Aufgabe besteht darin, das Gewebe – bevor es auf genetische Veränderungen untersucht wird – manuell zu mikrodissizieren. Ohne manuelle Mikrodissektion kann die Fehlerquote allein aufgrund unzureichend präparierter Proben bis zu 8% betragen. In diesem Zusammen-

hang ist die Qualitätsüberprüfung der Pathologen besonders wichtig. Dazu bietet die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) die Teilnahme an Ringversuchen an. Gemeinsam mit dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) wurde die Qualitätssicherungs-Initiative „QuIP“ gegründet. Durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen kann beurteilt werden, ob ein Institut reproduzierbare Ergebnisse bei der Bearbeitung von komplexen Geweben liefert und entsprechend zertifiziert werden kann. Auf der Homepage der DGP (<http://www.dgp-berlin.de/>) kann der Kliniker dann ermitteln, welches pathologische Institut für welche Mutation erfolgreich an Ringversuchen teilgenommen hat und zertifiziert ist.

Quellen

1. Pfizer Oncology Symposium, European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, 25. September 2011.
2. Kris MG, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: the NCI's lung cancer mutation consortium (LCMC). *Proceed. Am Soc Clin Oncol* 2011; abstr. CRA 7506.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Colitis ulcerosa bei Kindern

Zulassungserweiterung für Infliximab

Der TNF- α -Inhibitor Infliximab darf seit 2007 auch bei Kindern ab sechs Jahren mit schwerem aktivem Morbus Crohn eingesetzt werden, die auf eine konventionelle Therapie nicht angesprochen haben bzw. bei denen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber einer solchen Therapie vorliegen. Seit März 2012 ist Infliximab in Europa auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit mäßig schwerer bis schwerer Colitis ulcerosa zugelassen.

Grundlage der Zulassung von Infliximab (Remicade®) zur Behandlung von Kindern ab sechs Jahren mit (mäßig) schwerer Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie einschließlich Glucocorticoiden und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin nicht ausreichend ansprechen bzw. bei denen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen diese Therapien vorliegen, sind die Ergebnisse einer Phase-III-Studie.

Studiendesign

Behandelt wurden insgesamt 60 Kinder zwischen 6 und 17 Jahren mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa (medianes Alter: 14,5 Jahre; mediane Krankheitsdauer: 1,4 Jahre), die auf eine konventionelle Therapie mit 5-ASA (5-Aminosalicylsäure), Glucocorticoiden, Azathioprin oder Methotrexat nicht ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten. Der Mayo-Score (siehe **Kasten**) als Maß für die Krankheitsak-

tivität lag zwischen 6 und 12 (median: 8,0) mit einem endoskopischen Subscore von ≥ 2 . Die Patienten erhielten als Induktionstherapie 5 mg/kg Infliximab zu Beginn der Studie sowie nach zwei und sechs Wochen. Patienten, die innerhalb von acht Wochen auf die Therapie ansprachen, wurden für die weitere Erhaltungstherapie in zwei Gruppen randomisiert und erhielten 5 mg/kg Infliximab alle acht (n=22) oder alle zwölf Wochen (n=23) über eine Gesamtstudiendauer von 54 Wochen. Bei Patienten, die Infliximab alle zwölf Wochen erhielten, die aber innerhalb von acht Wochen nach der letzten Infusion nicht mehr ansprachen (Definition „Ansprechen“ s. u.), wurden die Dosis auf 10 mg/kg erhöht und das Intervall auf acht Wochen verkürzt (n=8). Bei Patienten derselben Gruppe, die zwischen Woche acht und zwölf nicht die Response verloren, wurde die Dosis beibehalten, das Applikationsintervall aber auf acht Wochen

Mayo-Score

Der Score zur Aktivitätsbeurteilung der Colitis ulcerosa berücksichtigt die Kriterien Stuhlfrequenz/d, rektale Blutungen, endoskopischer Befund und globale Beurteilung durch den Arzt, wobei jeweils zwischen 0 und 3 Punkte vergeben werden. Eine Gesamtpunktzahl von 2 bis 5 entspricht einer milden Erkrankung, bei ≥ 6 Punkten liegt eine moderate bis schwere Erkrankung vor.

reduziert ($n=6$). Bei Patienten, die Infliximab im achtwöchigen Intervall erhielten und nicht mehr ansprachen, konnte die Dosis auf 10 mg/kg erhöht werden ($n=9$). Die Begleitmedikation musste zu Beginn der Studie stabil sein, ein Ausschleichen war möglich.

Ergebnisse

Auf die Induktionstherapie mit Infliximab zeigten 73,3% der Patienten innerhalb von acht Wochen ein klinisches Ansprechen und erreichten damit den primären Endpunkt. Dieser war definiert als Rückgang des Mayo-Scores

um mindestens 30% und mindestens drei Punkte bei gleichzeitigem Rückgang des Subscores für rektale Blutungen um mindestens einen Punkt bzw. einem Subscore von 0 oder 1. Bei 68,3% der Patienten lag eine mukosale Heilung mit einem Endoskopie-Score von 0 oder 1 vor. Eine klinische Remission nach Mayo-Score (Score ≤ 2) wurde bei 40%, eine klinische Remission nach PUCAI (Pediatric ulcerative colitis activity index < 10) bei 33,3% der Patienten beobachtet.

In der Erhaltungstherapie erwies sich die achtwöchentliche Infliximab-Gabe mit einer höheren Rate an Remissionen (PUCAI < 10 ; 38,1% versus 18,2%; $p=0,146$) als effektiver als die Applikation alle zwölf Wochen. Etwa 38% der Patienten (5/13), die zu Beginn der Studie noch Glucocorticoide erhielten und auf Infliximab ansprachen, waren nach einjähriger Therapie in glucocorticoidfreier Remission.

Insgesamt entwickelte jeder Patient, der eine Erhaltungstherapie erhielt, mindestens eine Nebenwirkung.

Schwere Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen mit 18,2% unter achtwöchentlicher Applikation und 21,7% unter zwölfwöchentlicher Applikation etwa vergleichbar. Während des Beobachtungszeitraums traten keine Todesfälle auf. Auch Malignome, opportunistische Infektionen, Tuberkulose oder verzögerte allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Quelle

Prof. Dr. med. Michael Radke, Potsdam, Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko, München, Prof. Dr. med. Axel Dignatz, Frankfurt; MEDialog „Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED): Aktuelle Strategien bei Kindern und Erwachsenen“, München, 20. Januar 2012, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH. Hyams JS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011, December 7. Epub ahead of print.

Dr. Beate Fessler,
München

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. med. Mirjam Tessmer, Dr. Tanja Liebing und
Birgit Hecht
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (022 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

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

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahrs erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahrs beim Verlag eingegangen sein. 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 Red-

daktion 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.



© 2012 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **5-Aminolävulinsäure** (Ameluz, Biofrontera Bioscience) bei aktinischen Keratosen (siehe Notizen Heft Nr. 12/2011).
- **Nomegestrolacetat/Estradiol** (Zoely, IOA, Merck Serono, Organon) als orales Kontrazeptivum (siehe Notizen Heft Nr. 5/2011).

Zulassungsempfehlung für Granisetron als transdermales System (Sancuso, ProStrakan): Der selektive Serotonin-antagonist (5-HT₃-Rezeptoren) ist indiziert zur Prävention von Chemotherapie-bedingter Übelkeit und Erbrechen bei moderat oder hoch emetogener Chemotherapie über 3 bis 5 Tage, wenn eine orale antiemetische Therapie, zum Beispiel durch Schluckbeschwerden, erschwert wird. Bisher steht der Wirkstoff zur oralen oder zur intravenösen Applikation zur Verfügung. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Zulassungsempfehlung für Meningokokkenimpfstoff (Nimenrix, GlaxoSmith-Kline): Der konjugierte Impfstoff richtet sich gegen Infektionen mit *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W135 und Y und darf ab einem Alter von zwölf Monaten angewendet werden. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Bedingte Zulassungsempfehlung für Pixantron (Pixuvri, CTI Life Sciences): Der Anthracyclin-Abkömmling soll als Monotherapie bei Patienten mit mehrfach rezidiertem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) eingesetzt werden. Der Wirkstoff entfaltet antineoplastische Aktivität, indem er das Enzym Topoisomerase II hemmt. Die Zulassung wurde an die Bedingung geknüpft, dass weitere Daten erhoben werden, insbesondere zur Wirksamkeit bei mit Rituximab vorbehandelten Patienten. Bis dahin soll eine jährliche Überprüfung der Zulassung erfolgen. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Bedingte Zulassungsempfehlung für die Fixkombination Pyronaridin/Artesunat (Pyramax, Shin Poong Pharmaceutical) außerhalb der europäischen Union: Die Fixkombination soll bei unkomplizierten Malariainfektionen mit Plas-

modium falciparum oder Plasmodium vivax bei Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg in Gebieten mit geringer Übertragungsrate und bekannter Resistenz gegen Artemisin als Monotherapie eingesetzt werden.

Die Fixkombination enthält das bekannte Schizontozid Artesunat und den neuen Wirkstoff Pyronaridin. Pyronaridin hemmt die Bildung von β -Hämatin und verhindert so die Neutralisierung der Häm-Moleküle durch die Parasiten im Blut. Die Zulassung wurde an die Bedingung geknüpft, dass weitere Daten – insbesondere zur Lebertoxizität – erhoben werden. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, Abbott) empfohlen: Der TNF-alpha-Antikörper soll zukünftig auch bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt werden, die auf eine konventionelle Behandlung mit Glucocorticoiden, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin nicht ausreichend ansprechen oder diese Therapien nicht vertragen bzw. wenn Kontraindikationen vorliegen. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Zulassungserweiterung für Exenatid (Byetta, Eli Lilly) empfohlen: Das subkutan zu applizierende Antidiabetikum ist ein GLP-1-Rezeptoragonist und kann zukünftig auch bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit einem Basalinsulin und gegebenenfalls Metformin und/oder Pioglitazon behandelt werden, aber dennoch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Bisher war Exenatid nur in Kombination mit oralen Antidiabetika zugelassen. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Zulassungserweiterung für Peginterferon alpha-2b bzw. Ribavirin (PegIntron, ViraferonPeg, Schering Plough bzw. Rebetol, Schering Plough) empfohlen: Pegyliertes Interferon alpha-2b und Ribavirin sollen zukünftig als Dreierkombination mit Boceprevir bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose angewendet werden, wenn die Patienten entweder noch nicht vorbehandelt sind oder aber bisherige Therapien versagt haben. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Abschließende Sicherheitsbewertung zu Aliskiren (Rasilez, Novartis): Die Kombination mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten gilt bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mäßiger bis starker Nierenfunktionseinschränkung wegen des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen wie Hypotension, Schlaganfall oder Hyperkaliämie als kontraindiziert. Für alle anderen Patienten wird ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen und die Kombination nicht empfohlen. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Abschließende Sicherheitsbewertung zu Orlistat (Xenical, Roche, alli, GlaxoSmith-Kline): Der Einsatz des Lipasehemmers bei Fettleibigkeit oder Übergewicht ab einem Body-Mass-Index von 28 kg/m² wurde aufgrund sehr seltener leberschädigender unerwünschter Wirkungen seit dem Jahr 2001 überwacht. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird abschließend als positiv beurteilt, die Fachinformationen sollen entsprechend harmonisiert werden. Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

**Aufhebung des Zulassungszugs für Apro-
tinin** (z. B. in Artiss, Baxter) empfohlen:
Die Sicherheitsüberprüfung des Anti-
fibrinolytikums, das zur Vermeidung
großer Blutverluste bei Bypass-Opera-
tionen eingesetzt wird, hat ergeben,
dass der Nutzen die Risiken überwiegt
und deshalb der vorübergehende Ent-
zug der Zulassung aufgehoben werden
kann. Hintergrund des Zulassungsent-
zugs waren vorläufige Ergebnisse einer
Studie, in der es nach der Verabrei-
chung von Aprotinin zu einer Häufung
von Todesfällen kam. Die Ergebnisse
wurden aber in anderen Studien nicht
bestätigt, zudem wurden verschiedene
methodische Mängel der Studie festge-
stellt.

Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

**Sicherheitshinweis zu Wechselwirkun-
gen mit Boceprevir** (Victrelis, MSD):
Bei gleichzeitiger Therapie mit den
Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-
hemmern Atazanavir, Darunavir oder
Lopinavir kommt es zu erniedrigten
Plasmaspiegeln sowohl von Bocepre-
vir als auch der Proteasehemmer. Die
Produktinformationen sollen entspre-
chend erweitert werden, Studien zur
Relevanz dieser Interaktion laufen
weiter.

Mitteilung der EMA vom 17.02.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Ivacaftor (Kalydeco,
Vertex): Der Wirkstoff wurde für die
Behandlung der zystischen Fibrose
(Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jah-
ren zugelassen. Voraussetzung für
die Anwendung ist eine spezifische
G551D-Mutation im CFTR-Gen (CFTR:
cystic fibrosis transmembrane regu-
lator). Etwa 4% aller Mukoviszidose-

Patienten sind vermutlich von dieser
Mutation betroffen.

Mitteilung der FDA vom 31.01.2012

Zulassung für Vismodegib (Erivedge,
Roche): Der oral applizierbare Wirk-
stoff wurde für die Behandlung von
Patienten mit fortgeschrittenem Ba-
salzellkarzinom zugelassen, bei denen
der Hautkrebs bereits metastasiert
oder nach einer Operation erneut auf-
getreten ist bzw. wenn Operation oder
Strahlentherapie nicht möglich sind.
Vismodegib hemmt selektiv die über-
aktive Signalgebung im Hedgehog-
Signalweg. Dieser gilt als zentraler
molekularer Mechanismus bei der Ent-
wicklung des Basalzellkarzinoms.

Mitteilung der FDA vom 30.01.2012

**Sicherheitshinweis zu Protonenpum-
penhemmern** (z. B. Omeprazol, Pan-
toprazol, Esomeprazol, Lansoprazol,
Rabeprazol): Die Einnahme von Pro-
tonenpumpenhemmern geht mögli-
cherweise mit einem erhöhten Risiko
für eine Clostridium-difficile-assozii-
erte Diarrhö (CDAD) einher. Bei Pati-
enten, die unter der Einnahme eines
Protonenpumpenhemmers anhalten-
den Durchfall entwickeln, sollte an
eine CDAD gedacht werden. Die FDA
prüft derzeit, ob das Risiko für eine
CDAD bei Einnahme von H₂-Blockern
ebenfalls erhöht ist.

Mitteilung der FDA vom 08.02.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

**Einstufung von „Ukrain“ als bedenkliches
Arzneimittel:** Ukrain wird nach dem
BfArM vorliegenden Informationen
von der Firma Nowicky Pharma (mit
wechselndem Geschäftssitz, derzeit
in Lviv, Ukraine, in Österreich oder in

den Vereinigten Arabischen Emiraten)
vertrieben. Es wird mit Aussagen be-
worben wie „Ukrain kann die Chemo-
therapie bei fast allen Krebsarten
ersetzen“ oder „Krebs kann rückgän-
gig gemacht werden“. Für diese und
ähnliche Aussagen sind keine Belege
bekannt, die einer wissenschaftlichen
Nachprüfung standhalten. Bei Ukra-
in dürfte es sich um ein semisynthe-
tisches Mischpräparat aus dem Zyto-
statikum Thiotepa und Alkaloiden des
Schöllkrauts (Chelidonium majus L.)
handeln. Bezüglich der Zusammen-
setzung macht der Vertreiber selbst
unterschiedliche Angaben.

Nach aktuellem Stand der wissen-
schaftlichen Erkenntnisse besteht der
begründete Verdacht, dass Ukrain bei
dem vom Hersteller vorgesehenen Ge-
brauch schädliche Wirkungen hat, die
über ein nach den Erkenntnissen der
medizinischen Wissenschaft vertret-
bares Maß hinausgehen. Die Einstu-
fung als bedenkliches Arzneimittel hat
zur Folge, dass Ukrain in Deutschland
weder als Arzneimittel in Verkehr ge-
bracht noch bei Patienten angewendet
werden darf. Das BfArM weist insbe-
sondere Angehörige von Heilberufen
darauf hin, dass damit auch der Import
von Ukrain verboten ist.

Mitteilung des BfArM vom 09.02.2012

**Stufenplanverfahren zu Amoxicillin und
Ampicillin bei Keuchhusten (Pertussis)
eingeleitet:** Aufgrund mangelnder Wirk-
samkeit bei der oralen Anwendung
zur Behandlung von Keuchhusten hat
das BfArM ein Stufenplanverfahren
der Stufe II zur Streichung des Anwen-
dungsgebiets Keuchhusten bei der
oralen Anwendung von Amoxicillin
und Ampicillin eingeleitet.

Mitteilung des BfArM vom 17.02.2012

Bettina Christine Martini,
Legau