

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger



- Opioide in der Anästhesie**
- Neue Arzneimittel: Talimogen laherparepvec**
- HOPE-3-Studie: Blutdrucksenkung bei Patienten mit mittelhohem Risiko**
- Behandlungserfolge mit Baricitinib bei rheumatoider Arthritis**
- Polycythaemia vera: Hauttoxizität bei Hydroxyurea-Intoleranz**
- Notizen**

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

7/8

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 7/8
Juli/August 2016

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Heidelberg
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die „Droge“ Arzt 233

Übersicht

Angelo Ippolito, Florian Raimann, Joanna Warszawska, Kai Zacharowski
und Andreas Pape, Frankfurt a. M.

Opioide in der Anästhesie 235



Zertifizierte Fortbildung 243

Neue Arzneimittel in der Diskussion

My-Hanh Nguyen, Berlin

Talimogen laherparepvec 245

Onkolytische Immuntherapie beim nicht resezierbaren metastasierten Melanom

Elisabeth Livingstone und Alexander Roesch, Essen

Talimogen laherparepvec zur Behandlung des metastasierten Melanoms (Stad. IIIB-IV M1c) 249

• Aus Expertensicht

Klinische Studie

Hans-Christoph Diener, Essen

HOPE-3-Studie/Schlaganfallprävention 251

• Blutdrucksenkung bei Patienten mit mittelhohem Risiko
ohne kardiovaskuläre Erkrankungen

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 252

Rheumatoide Arthritis: Behandlungserfolge mit Baricitinib – Ovarialkarzinom:
Cediranib in der Erhaltungsphase verlängert progressionsfreies Überleben –

• Kopfschmerz: AMG 334, ein monoklonaler Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der episodischen Migräne

Therapiehinweise 256

• Schmerztherapie: Botulinumtoxin A zur Behandlung chronisch neuropathischer peripherer Schmerzen – • Blutungen: Intrazerebrale Blutungen unter neuen Antikoagulanzen – • Zerebrale Blutungen: Erhöhen Statine das Risiko zerebraler

Blutungen nach ischämischem Insult? – Vorhofflimmern/intrakranielle Blutung: Orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und intrakranieller Blutung – Schlaganfall: Therapie Antikoagulanzen-induzierter intrakranieller Blutung – Neue Cholesterolsenker: Evolocumab bei Patienten mit Statin-induzierten Muskelbeschwerden – Herzinsuffizienz: Inkretinbasierte Arzneimittel erhöhen nicht das Herzinsuffizienz-Risiko – Nierenzellkarzinom: Adjuvantes Sunitinib und Sorafenib ohne Wirkung beim nichtmetastasierten Nierenzellkarzinom

Kongresse, Symposien, Konferenzen 265

Thromboseprophylaxe und -therapie: Certoparin ist einfach und sicher anwendbar – Arterielle Hypertonie: Initiale Kombinationstherapie ist sinnvoll – Chronische obstruktive Lungenerkrankung: Inhalierbare Glucocorticoide sind keine Silver-Bullets – Bakterielle und virale Infektionen: Neue Herausforderungen erfordern innovative Medikamente und Strategien

Pressekonferenz 271

Adipositas: Neue Therapieoption zur medikamentös unterstützten Gewichtsreduktion – Polycythaemia vera: Hauttoxizität bei Hydroxyurea-Intoleranz – Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie: MASCC/ESMO-Leitlinien interprofessionell umsetzen – Moderate bis schwere Plaque-Psoriasis: Frühe und effektive Therapie kann Aufsummieren von Krankheitslast verhindern – Mukoviszidose: Inhalatives Levofloxacin zur Therapie chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen – TNF- α -Blocker: Infliximab-Biosimilar ist wirksam, sicher und preiswert

Notizen 280

Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

Impressum 282

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firmen Otsuka Pharma GmbH, 60323 Frankfurt, und die Beilage AMT express Nr. 128 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die „Droge“ Arzt

Sicherlich werden Sie überrascht, ja sogar verwundert sein, dass eine Zeitschrift wie die Arzneimitteltherapie, die sich ja nahezu ausschließlich mit der Wirksamkeit innovativer Medikamente beschäftigt, in einem Editorial einmal das Thema „Placebo“ aufgreift, zumal die Gabe eines „reinen“ Placebos aus ethischen und juristischen Gründen nicht zulässig ist. Aber es soll dabei gar nicht um die direkte Wirkung eines Scheinmedikaments gehen, sondern vielmehr darum, wie sich eine Placebo-Wirkung erklären lässt und ob und wie wir solche Mechanismen in unsere tägliche Arbeit einfließen lassen können, ja sogar nutzen sollten, um die Adhärenz und damit den Erfolg einer Behandlung zu verbessern.



[Foto: privat]

Unter Placeboeffekten versteht man positive physiologische und psychologische Veränderungen nach der Einnahme von Medikamenten ohne spezifischen Wirkstoff oder nach Scheineingriffen. Der aus klinischen Studien bekannte Placeboeffekt setzt sich aus einer Reihe unterschiedlicher Faktoren wie dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, nämlich spontanen Fluktuationen oder statistischen Phänomenen wie der Regression zur Mitte zusammen. „Wir wissen heute, dass aber auch neuropsychologische Phänomene wie Erwartungshaltung der Patienten bezüglich der Wirkung einer Therapie, assoziative Lernprozesse und die Qualität der Arzt-Patientenbeziehung für den Placeboeffekt entscheidend sind“, so Professor Ulrike Bingel von der Neurologischen Universitätsklinik in Essen. Diese die Placeboantwort steuernden Prozesse induzieren komplexe psycho-neurobiologische Phänomene im ZNS, die wiederum peripher-physiologische Abläufe und Endorganfunktionen modulieren.

Erwartung verspricht Erfolg

Der zum Teil sehr ausgeprägte Benefit einer Placebobehandlung selbst gegenüber einer medizinischen Standardbehandlung konnte in der *GERAC-Akupunktur-Studie* dokumentiert werden, einer großen kontrollierten, randomisierten Untersuchung bei 1000 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Es ergab sich kein Unterschied zwischen der Verum- und der Scheinakupunktur, aber ein signifikanter positiver Unterschied für beide Akupunkturstrategien gegenüber der medizinischen Standardbehandlung. „Die Studie zeigt, dass eine Scheinbehandlung durchaus wirksam sein kann, wenn der Patient eine Wirksamkeit erwartet“, so Bingel. Bei Placeboeffekten gehe es nicht um die Wirksamkeit von Milchkuckertabletten, Kochsalzlösungen oder Scheinakupuncturen, sondern um die daran geknüpfte positive Erwartung auf Befindlichkeit oder Symptomminde- rung wie Schmerzlinderung. Kurzum: Wer an etwas glaubt, dem hilft es auch.

Auch Lernvorgänge beeinflussen die Wirkung

Aber nicht nur die Erwartung, sondern auch Lernvorgänge gehören zu den psychologischen Schlüsselmechanismen von Placebo-, aber auch Noceboantworten. So führt die wiederholte Assoziation eines neutralen Stimulus wie Aussehen oder Geschmack einer Tablette, was als konditionierter Reiz fungiert, mit der pharmakologischen Wirkung der Tablette zu einer „konditionierten“ Reaktion. Das heißt, nach wiederholter Einnahme der Tablette kann die Wirkung auch schon durch die wirkstofffreie Tablette ausgelöst werden. Solche konditionierten Effekte konnten beispielsweise nach wiederholter Gabe von intranasalem Insulin im Hinblick auf die körpereigene Insulinsekretion beziehungsweise den Blutzuckerspiegel nachgewiesen werden.

Sehr interessant auch für die Schmerzforschung ist die „Placeboanalgesie“. Der Einfluss kognitiv-emotionaler Faktoren auf die zentrale Schmerzwahrnehmung respektive -modulation und die spinale Schmerzverarbeitung und somit auf die Schmerzchronifizierung ist belegt. Das bedeutet, kognitiv-emotionale Faktoren

können die Schmerzleitung im Rückenmark hemmen oder begünstigen. „In die Placeboantworten sind dieselben physiologischen Systeme involviert, die auch Angriffspunkte pharmakologischer Therapien sind“, so Bingel.

Empfehlungen für den praktischen Alltag

Auch wenn Placebobehandlungen durchaus wirksam sein können, so verbietet sich die Gabe „reiner“ Placebos doch sowohl aus ethischen als auch aus juristischen Gründen, solange der Patient nicht über das Wesen der Placebobehandlung informiert ist. „Doch die zugrundeliegenden Placebo-Mechanismen wie Erwartung und Lernen und auch eine gezielte Arzt-Patienten-Kommunikation sollten genutzt werden, um die Wirkung von pharmakologischen und anderen Behandlungen zu optimieren“, so die Empfehlung von Bingel. Der Einsatz solcher „Placebomechanismen“ verletze keinerlei ethische Grenze. Dazu gehören:

- Patientenverständliche Aufklärung über Grunderkrankung und Behandlung
- Formulierung individueller Therapieziele
- Vermeiden unrealistischer Erwartungen
- Berücksichtigung individueller Präferenzen bei der Wahl der Medikamente beziehungsweise Behandlung
- Kopplung der Medikamentenbehandlung mit sensorischen Ereignissen (Gefühl, Geschmack, Geruch)
- Kombination von Medikamenten mit nicht-medikamentösen Maßnahmen wie zum Beispiel Entspannungstechniken bei der Schmerztherapie
- Behandlung der Komorbiditäten Angst und Depression
- Empathische und authentische Arzt-Patienten-Kommunikation

Quelle

Professor Dr. Ulrike Bingel, Essen, Vortrag „Hot Topic: Placeboeffekte“ im Rahmen des Praxis Update, 29.04.2016, Köln.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*



Opioide in der Anästhesie

Angelo Ippolito, Florian Raimann, Joanna Warszawska, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt a. M.

Opioide sind die ältesten und bis heute potentesten Mittel zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen. Ihr Einsatz in der Anästhesie führte zu einer deutlichen Zunahme der Patientensicherheit während der Allgemeinanästhesie. Vor allem kardiovaskulär nachteilige Wirkungen, wie sie aus Narkoseverfahren mit hoch dosiertem Einsatz von Barbituraten und volatilen Anästhetika bekannt sind, lassen sich durch ihre Anwendung reduzieren. Opioide binden an G-Protein gekoppelte Rezeptoren (μ -, δ - und κ -Rezeptoren) im zentralen und peripheren Nervengewebe und induzieren einen analgetischen Effekt. Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Remifentanyl und Morphin sind in der Anästhesie die am häufigsten verwendeten Opioide. In der vorliegenden Arbeit werden die pharmakologischen Eigenschaften der Opioide beschrieben und ihre potenziellen Einsatzbereiche in der Anästhesie diskutiert.

Arzneimitteltherapie 2016;34:235–42.

Geschichte der Opioide

Opiate sind die natürlich vorkommenden Alkaloide, die aus dem Schlafmohn gewonnen werden. In Abgrenzung dazu umfasst die Bezeichnung Opioide eine heterogene Gruppe von synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Substanzen, die an den bekannten Opioidrezeptoren wirksam sind.

Im Jahre 1804 gelang es dem deutschen Apothekergehilfen Friedrich Sertürner, das Alkaloid Morphin aus dem getrockneten Saft zu isolieren [27]. Der erste kontrollierte Versuch, Opioide in der Anästhesie einzusetzen, geht auf Schneiderlein im Jahre 1900 zurück [54]. Die Identifizierung der endogenen Opioide Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin, β -Endorphin und Dynorphin erfolgte in den Jahren 1975 bis 1981. Sie binden an dieselben Opioidrezeptoren und dienen der körpereigenen Schmerzabwehr. Ein weiterer Meilenstein in der Erforschung der Opioide wurde 1970 mit der Entdeckung der unterschiedlichen Opioidrezeptoren erreicht, wodurch die verschiedenartige Wirkung der Substanzen aufgeklärt werden konnte [44].

Rezeptoren und Wirkungsmechanismus

Die bekannten Opioidrezeptoren werden nach ihrer Spezifität gegenüber den verschiedenen Agonisten bzw. Antagonisten in δ -, κ - und μ -Rezeptoren eingeteilt und gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Strukturell bestehen sie aus sieben hydrophoben transmembranen Domänen mit einem extrazellulären N-terminalen Ende und einem intrazellulären C-terminalen Ende [64]. Ein weiterer Rezeptor mit ähnlichen Eigenschaften wird aufgrund seiner niedrigen Affinität zu den üblichen Opioidagonisten als *opioid receptor like* (ORL1) klassifiziert.

Opioidrezeptoren befinden sich im zentralen Nervensystem bevorzugt im Kortex, Thalamus und Hypothalamus sowie in Strukturen des limbischen Systems und des Hirnstamms. Im Rückenmark sind Opioidrezeptoren bevorzugt im Bereich des Hinterhorns zu finden, wo die synaptische Umschaltung zwischen sensorischen und zentralen Neuronen erfolgt [1]. Die analgetische Wirkung von Opioiden bei lokaler Applikation erfolgt durch Opioidrezeptoren an peripheren Nervenendigungen. Diese werden in den Spinalganglien synthetisiert und entlang des Axons zum peripheren Nervenende transportiert. Liegen pathologische Bedingungen vor, wie etwa eine lokale Entzündung, erhöht sich der axonale, peripher gerichtete Transport der Rezeptoren, was eine mögliche Erklärung für die bessere Wirksamkeit von Opioiden unter pathologischen Bedingungen ist [39].

Pharmakodynamik

Analgesie

Die Modulation der Schmerzimpulse durch Opioide kann in Abhängigkeit zur Darreichungsform auf allen Ebenen der Neuraxis (peripher, spinal, supraspinal) erfolgen. An peripheren sensorischen Nervenendigungen bewirkt die Aktivierung der Opioidrezeptoren eine Hemmung der Erregungsbildung und -weiterleitung sowie eine verminderte Freisetzung exzitatorischer, proinflammatorischer Neuropeptide [50]. Im Hinterhorn des Rückenmarks wird nach Aktivierung der präsynaptischen Opioidrezeptoren

Angelo Ippolito, Florian Raimann, Dr. Joanna Warszawska, PhD, Univ.-Prof. Dr. Kai Zacharowski, FRCA, Priv.-Doz. Dr. Andreas Pape, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. M., E-Mail: Angelo.Ippolito@kgu.de

Abkürzungsverzeichnis

GABA	Gamma-aminobutyric acid
GPCR	G protein-coupled receptor
i. v.	Intravenös
Leu	Leucin
MAO	Monoaminoxidase
Met	Methionin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ORL1	Opioid receptor like 1
PCA	Patient controlled analgesia
SVR	Systemic vascular resistance

die Impulsweiterleitung gehemmt. Eine durch Agonisten hervorgerufene Aktivierung von Opioidrezeptoren in bestimmten Regionen des Hirnstamms induziert zudem die Stimulierung von deszendierenden, inhibitorischen Nervenbahnen, wodurch die Weiterleitung der im Hinterhorn des Rückenmarks eintreffenden Schmerzsignale gehemmt wird [41]. Opioidrezeptoren in subkortikalen Regionen des limbischen Systems führen zu einer Dämpfung der emotional-affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung [50].

Sedierung

Die für eine Analgesie gebräuchlichen Dosierungen von Opioiden haben nur einen geringen sedierenden Effekt (subanästhetische Potenz). In Abhängigkeit von der Substanz, Darreichungsform, Dosis und Medikationsdauer kann die Opioid-induzierte Dämpfung des zentralen Nervensystems jedoch bis zu einem tiefen Koma führen. Eine verlängerte Medikationsdauer hat einen Toleranzeffekt und damit einhergehend eine Abnahme der sedierenden Wirkung zur Folge [50].

Atemdepression

Die durch μ -Agonisten induzierte Atemdepression erfolgt über Opioidrezeptoren im Atemzentrum. Die Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf CO₂ und die Stimulation bei Hypoxie sind dabei dosisabhängig reduziert. Opioide bewirken eine Abnahme der Atemfrequenz, eine verzögerte Expiration, eine Zunahme respiratorischer Pausen und einen irregulären Atemrhythmus. Hohe Dosen eines Opioids können zu einem Atemstillstand ohne Bewusstseinsverlust führen [50]. Durch intravenöse Gabe von Naloxon in kleinen Fraktionen kann die atemdepressorische Wirkung antagonisiert werden, ohne gleichzeitig die analgetische Wirkung aufzuheben.

Antitussive Wirkung

Der Hustenreflex ist von der Regulation der Atmung unabhängig [50]. Opioide unterdrücken den Hustenreflex vermutlich durch direkte Effekte auf die Hustenzentren der Medulla oblongata [13, 53]. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit der antitussiven Wirkung könnten die am Nervus vagus exprimierten μ -Opioidrezeptoren liefern [2]. Therapeutisch wird dieser Effekt häufig bei der Anwendung von Codein, Dextromethorphan und Noscapin ausgenutzt.

Psychomimetische Effekte

Die partiellen Opioidantagonisten Nalorphin, Pentazozin und Buprenorphin können in hohen Dosierungen psychomimetische Nebenwirkungen (Schwindel, Dysphorie, Alpträume, Halluzinationen) auslösen. Verursacht werden die unerwünschten Wirkungen über eine Aktivierung von κ -Rezeptoren oder von dopaminergen Neuronen, die in den Nucleus accumbens projizieren [22, 40, 50]. Psychomimetische Effekte sind potenziell von allen κ -Agonisten in hohen Dosierungen zu erwarten, werden aber in erhöhtem Maße bei Substanzen beobachtet, die gleichzeitig eine antagonistische Wirkung an μ -Rezeptoren aufweisen [45].

Nausea und Emesis

Opioide verursachen Übelkeit und Erbrechen durch direkte Interaktion mit der Triggerzone der Area postrema im Hirnstamm [6, 61]. Dieser Effekt kann durch vestibuläre Faktoren verstärkt werden, sodass mobilisierte Patienten häufiger an Erbrechen leiden als immobilisierte [64]. Durch höhere Dosierungen oder Anwendung von Fentanyl kann der Brechreiz jedoch verhindert werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Aktivierung von Opioidrezeptoren im Nucleus tractus solitarii [50]. Opioid-induzierte Übelkeit kann mit Serotoninantagonisten, Dexamethason und Droperidol behandelt werden [6].

Herz-Kreislauf-System

Hohe Dosen von Morphin, Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil und Alfentanil können Bradykardie und Hypotension hervorrufen, die in seltenen Fällen auch zur Asystolie führen können [10]. Dieser Effekt wird besonders bei schneller Gabe eines Opioids als i. v. Bolus beobachtet [50]. Dabei werden ein reduzierter Sympathikotonus und ein erhöhter Parasympathikotonus festgestellt, weshalb als möglicher Mechanismus die zentrale Stimulation des Nervus vagus im Nucleus ambiguus diskutiert wird [50]. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass auch Opioidrezeptoren im Bereich des lokalen Nervengeflechts des Herzens bei diesem Mechanismus eine Rolle spielen [37, 38].

Opioidrezeptoren auf den Endothelzellen des Herzens bewirken zusätzlich über eine vermehrte NO-Freisetzung eine Vasodilatation [50]. Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil bewirken eine Hypotension hauptsächlich über die Verlangsamung der Herzfrequenz. Bei Remifentanil tritt zusätzlich eine Abnahme des systemischen Widerstands (SVR) auf. Morphin führt schon in geringen Dosierungen zu einer Hypotension, die auf einer Histamin-Freisetzung beruht [50].

Obstipation

Die Wirkungen der Opioide auf den Magen-Darm-Trakt erfolgen sowohl über zentrale (Nervus vagus) als auch über periphere Opioidrezeptoren. Die Reduktion der Magensaftsekretion, Propulsion und Motilität sowie die vermehrte Kontraktion der intestinalen Ringmuskeln resultieren in einer Obstipation, was bei einer Diarrhö therapeutisch genutzt werden kann (Loperamid). Die Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation erfolgt mit Laxanzien, kann aber auch mit Naloxon durchgeführt werden [64].

Muskelrigidität

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Muskelrigidität der quergestreiften Muskulatur ist bei der Anwendung von N₂O in der Allgemeinanästhesie erhöht. Der genaue Mechanismus dafür ist nicht bekannt, allerdings besteht ein klarer Zusammenhang zur Dosis und zur Schnelligkeit der Injektion. Die Muskelrigidität betrifft bevorzugt die Thorax-, Abdominal- und Kehlkopfmuskulatur und resultiert in einer erschwerten Ventilation [50]. Die Rigidität kann zu einer Reduktion der Lungencompliance, der funktionellen Residualkapazität und im Endeffekt zu Hyperkapnie und Hypoxie führen [63]. Als ursächliche Mechanismen werden α_2 - bzw. NMDA-Rezeptor-vermittelte Effekte im Locus coeruleus oder eine Stimulation von GABA-ergen Interneuronen im Striatum diskutiert [63]. Eine Opioid-Applikation führt vermutlich über eine Hemmung der Tyrosinhydroxylase zu einem verstärkten Abbau von Dopamin im Striatum, wodurch cholinerge Wirkungen in diesem Bereich die Überhand gewinnen und einen erhöhten Muskeltonus bis hin zur Rigidität verursachen können [17, 18].

Pruritus

Die Entstehung eines Opioid-induzierten Juckreizes ist abhängig von der Applikationsart. Nach intrathekaler Anwendung kommt es in bis zu 50 % der Fälle zu Pruritus, während nach parenteraler Gabe die Inzidenz bei lediglich 1 % liegt [52]. Als Mechanismus werden zentrale Interaktionen vermutet. Histamin-Freisetzung scheint kein entscheidender Faktor zu sein. Therapeutisch kann die Opioid-Wirkung mit einem Antagonisten (Naloxon) aufgehoben werden, aber auch die Gabe subanästhetischer Dosen von Propofol kann den Juckreiz reduzieren [51].

Hyperalgesie

Die paradoxe Beobachtung einer Hyperalgesie durch Opiode kann sich klinisch durch einen gesteigerten Schmerzmittelbedarf oder eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit äußern [65]. Der genaue Mechanismus ist derzeit unbekannt und auch die klinische Relevanz wird unterschiedlich bewertet [16, 28]. Mögliche Erklärungsansätze beinhalten kompensatorische Mechanismen beim Opioid-Entzug oder eine Abnahme der Wirksamkeit durch Toleranz. Auch die neuroexzitatorische Wirkung von Morphin-3-Glucuronid und genetische Ursachen werden diskutiert [4, 50, 65]. Trotz zahlreicher Studien ist die klinische Bedeutung der Opioid-induzierten Hyperalgesie bis heute nicht abschließend geklärt [50]. Eine besondere Stellung nimmt dabei Remifentanyl in der Anästhesie ein, da bereits bei einmaligem intraoperativen Einsatz von Remifentanyl eine Zunahme postoperativer Schmerzen auftreten kann [30].

Klinisch gebräuchliche Opiode

Durch den intraoperativen Einsatz von Opioiden lassen sich kardiovaskulär nachteilige Wirkungen reduzieren, wie sie aus Narkoseverfahren mit hoch dosiertem Einsatz von Barbituraten und volatilen Anästhetika bekannt sind. Für den intraoperativen Einsatz von Opioiden werden Substanzen verwendet, die sich durch eine hohe analgetische Wirkstär-

ke, eine geringe Organtoxizität, eine große therapeutische Breite und gute Steuerbarkeit auszeichnen [63].

Die Dissoziationskonstante (K_d) ist ein Parameter für die Affinität des Liganden zum Rezeptor und gleichzeitig ein Ausdruck der Selektivität zum Opioidrezeptor [48]. Intraoperativ werden Substanzen eingesetzt, die eine hohe Affinität und damit Selektivität am μ -Opioidrezeptor aufweisen und aus diesem Grund bereits bei niedrigen Dosierungen eine Wirkung erzielen. Entsprechend der maximal erzielbaren Wirkung werden volle Agonisten von partiellen Agonisten (mit niedrigerer maximaler Wirksamkeit) unterschieden (Tab. 1).

Tab. 1. Relative analgetische Potenz der klinisch relevanten Opiode im Vergleich zu Morphin

Analgetikum	Relative analgetische Potenz	Literatur
Fentanyl	100	[40]
Sufentanil	500-1000	[50]
Remifentanyl	500-750	[20]
Alfentanil	25	[35]
Morphin	1	
Piritramid	0,75	[26]

Morphin

Morphin ist die Leitsubstanz der Opiode. Es hat eine große Präferenz für den μ -Opioidrezeptor, bindet aber in hoher Dosierung auch an δ - und κ -Rezeptoren [50]. Morphin weist eine geringe Fettlöslichkeit auf und wird deshalb nach intravenöser Applikation nicht in fetthaltigem Gewebe akkumuliert [63]. Der metabolische Abbau erfolgt in der Leber zu den aktiven Metaboliten Morphin-3-Glucuronid und Morphin-6-Glucuronid, der eine hohe Aktivität und intrinsisch analgetische Wirkung für den μ -Opioidrezeptor aufweist [32]. Morphin-3-Glucuronid hat hingegen neuroexzitatorische Eigenschaften (Allodynie, Myoklonie, Krampfanfälle) [33]. Die Morphingabe kann zu einer Mastzelldegranulation mit Histamin-Freisetzung, Urtikaria, Pruritus, Hypotension und Tachykardie führen [8]. Es handelt sich dabei um eine nichtimmunologische Reaktion, die sich häufig als lokal begrenzte, juckende und geschwollene Rötung an der Einstichstelle manifestiert [64]. Die intraoperative Gabe von Morphin beschränkt sich auf Patienten, bei denen postoperativ mit erheblichen Schmerzen zu rechnen ist [63].

Fentanyl

Fentanyl ist ein Agonist am μ -Opioidrezeptor mit einer 100-fach stärkeren Wirkung als Morphin. Fentanyl führt im Gegensatz zu Morphin nicht zu einer Histamin-Freisetzung und ist das am meisten angewandte Opioid im intraoperativen Bereich [63]. Es hat eine sehr hohe Lipidlöslichkeit, wodurch die Blut-Hirn-Schranke sehr rasch überwunden wird und schon fünf Minuten nach intravenöser Gabe maximale zentrale Fentanyl-Wirkungen festzustellen sind [40]. Aufgrund seiner Eigenschaften verteilt sich Fentanyl gut im fetthaltigen Gewebe [42]. Sind die Gewebe mit Fentanyl gesättigt, erreicht seine Wirkdauer ungefähr die Werte der Eliminationshalbwertszeit (Tab. 2) [40]. Bei sehr kurzen Infusionszeiten von Fentanyl, Sufentanil und Alfen-

Tab. 2. Pharmakokinetische Daten zu den wichtigsten Opioiden in der Anästhesie

	Fentanyl	Sufentanil	Remifentanyl	Alfentanil
Maximaler Wirkeffekt	4–5 min [9]	3 min [9]	1 min [9]	1 min [9]
Wirkdauer	20–30 min [9]	30 min [9]	2–3 min [9]	15–20 min [9]
Clearance	13 ml/kg/min [50]	13 ml/kg/min [46]	30–40 ml/kg/min [59]	4–9 ml/kg/min [46]
Fettlöslichkeit	816 [50]	1750 [50]	18 [50]	129 [50]
Proteinbindung	84,4 % [50]	92 % [50]	70 % [50]	92,1 % [50]
Eliminationshalbwertszeit	220 min [9]	64 min [50]	6–14 min [50]	70–100 min [9]
Initialdosierung	1–5 µg/kg KG i. v. [9]	0,3–1 µg/kg KG i. v. [9]	0,5–1 µg/kg KG/min i. v. über mind. 30 s [9]	10–30 µg/kg KG i. v. [9]
Dosierung zur Aufrechterhaltung	0,5–2,5 µg/kg KG i. v. [9]	0,1–0,5 µg/kg KG i. v. [9]	0,2–0,5 µg/kg KG/min i. v. [9]	5–10 µg/kg KG i. v. [9]

Glossar

Kontextsensitive Halbwertszeit: Halbwertszeit eines Medikaments in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer [25]

tanil unterscheiden sich die kontextsensitive Halbwertszeit (**Glossar**) nur unwesentlich. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaft liegt jedoch die kontextsensitive Halbwertszeit von Fentanyl bereits nach 120 Minuten Infusionszeit bei fast 100 Minuten. Bei Alfentanil sind es zu diesem Zeitpunkt lediglich 40 Minuten und bei Sufentanil sogar nur 20 Minuten (**Abb. 1**). Fentanyl zeigt deshalb nach langen Infusionszeiten postoperativ noch lange hohe Plasmaspiegel, die eine postoperative Erholung verzögern können [23]. Durch intermittierende Bolusgaben anstatt kontinuierlicher Infusionen bei Operationsdauern über zwei Stunden lässt sich dieser Effekt minimieren.

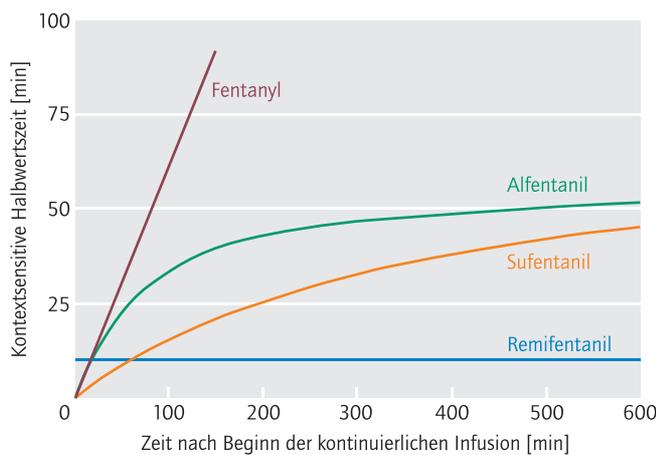


Abb. 1. Kontextsensitive Halbwertszeit von Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanyl [50]

Sufentanil

Sufentanil ist eine modifizierte Variante des Fentanyls in Form eines Thiamylderivats. Es ist 5- bis 10-mal wirksamer als Fentanyl und hat eine höhere therapeutische Breite [63]. Aufgrund der günstigeren kontextsensitiven Halbwertszeit kommt es postoperativ zu einer schnelleren Erholung als nach dem Einsatz von Fentanyl [50].

Remifentanyl

Remifentanyl birgt bei hohen Dosierungen das Risiko von Bradykardie, Hypotonie, Übelkeit und Muskelrigidität. Als kurz wirksames Derivat von Fentanyl zeigt Remifentanyl unabhängig von der Anwendungsdauer eine rasche postoperative Erholung [50]. Die ultrakurze kontextsensitive Halbwertszeit bleibt auch nach mehrstündiger Applikation linearstabil [63]. Es wird keine Histamin-Freisetzung durch i. v. Gabe verursacht [62]. Remifentanyl eignet sich für diagnostische Kurzeingriffe, bei denen nur geringe postoperative Schmerzen zu erwarten sind [63].

Alfentanil

Alfentanil ist ein reiner Agonist am µ-Opioidrezeptor. Es hat eine geringere analgetische Potenz als Fentanyl, zeigt aber einen rascheren Wirkungseintritt und eine höhere Metabolisierung als Fentanyl und Sufentanil. Die relativ kurze Wirkdauer von 30 bis 60 Minuten kann durch das geringe Verteilungsvolumen von 0,06 l/kg erklärt werden [63]. Die kontextsensitive Halbwertszeit ist nach zwei bis drei Stunden linearstabil [63].

Piritramid

Piritramid ist ein Agonist am µ-Opioidrezeptor mit geringem Nebenwirkungspotenzial und längerer Wirkdauer (4–8 Stunden), jedoch geringerer Wirkung als Morphin [40]. Es zeigt bei deutlich höheren Kosten keine Vorteile gegenüber Morphin bezüglich der PCA [63].

Pethidin

Pethidin ist im Vergleich zu Morphin kürzer wirksam und lipophiler. Es führt zwar zu einer stärkeren Histamin-Freisetzung, wirkt jedoch nicht spasmogen auf die glatte Muskulatur, was es für den Einsatz bei Koliken qualifiziert [63]. Repetitive Applikationen bergen die Gefahr der Akkumulation von Norpethidin, welches die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die sympathischen Nervenendigungen blockieren und damit die Wirkung von MAO-Hemmern verstärken kann [50]. Dieser Effekt kann zu einer gesteigerten ZNS-Erregbarkeit, Delirium und Hyperpyrexie sowie zu kardiovaskulärer Dekompensation führen [63]. Pethidin ist bei der Therapie postoperativen Shiveringings deutlich wirksamer als Morphin und Piritramid, weshalb es häufig bei der postoperativen Schmerztherapie zum Einsatz kommt [60].

Pharmakokinetik

Verteilung

Die Verteilung der Wirkstoffe im Blutkreislauf erfolgt nach systemischer Bolusinjektion für lipophile Substanzen ähnlich schnell wie für hydrophile. Die Unterschiede im Onset und der Wirkungsdauer ergeben sich aus der Äquilibrierungsrate zwischen den Konzentrationen im Plasma und im ZNS, sofern die Wirkung der Opioide im ZNS erreicht werden soll [64].

Lipophile Substanzen penetrieren die Blut-Hirn-Schranke schneller als hydrophile Opioide. Da für Fentanyl und Sufentanil ein größeres Verteilungsvolumen als für Alfentanil vorliegt, werden diese zunächst in den peripheren Kompartimenten des Körpers (Fettgewebe, Muskulatur) sequestriert und sie entziehen sich dadurch der Biotransformation durch die Leber [50]. Ihre Eliminationshalbwertszeit ist dadurch verlängert. Remifentanyl ist nur kurz wirksam, da es durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen sofort metabolisiert wird, ein nur geringes Verteilungsvolumen hat und die größte Clearance aufweist [34].

Metabolismus

Fast alle klinisch relevanten Opioide werden durch die Leber metabolisiert [33]. Eine Ausnahme bildet in diesem Fall Remifentanyl, das sehr rasch durch unspezifische Esterasen im Plasma und im peripheren Gewebe hydrolysiert wird [55].

Im Allgemeinen erfährt Morphin, wie seine engen Verwandten, eine Glucuronidierung, während Fentanyl-derivate durch Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme oxidativ metabolisiert werden [64]. Funktionsstörungen der Leber mit fehlender Glucuronidierung resultieren deshalb in einer verlängerten Halbwertszeit [43]. Die Ausscheidung erfolgt nach metabolischem Umbau durch die Leber über die Nieren.

Morphin wird, wie erwähnt, in Morphin-3-Glucuronid und den analgetisch wirksamen Metaboliten Morphin-6-Glucuronid umgewandelt [32]. Obwohl diese Komponente aufgrund ihrer polaren Eigenschaften wahrscheinlich nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert, kann eine analgetische Wirkung durch periphere Opioidrezeptoren erwartet werden [21, 47, 58]. Morphin-3-Glucuronid besitzt keine analgetischen, sondern eher neuroexzitatorische Eigenschaften (s. o.; Allodynie, Myoklonie, Krampfanfälle) [3].

Codein weist eine nur sehr geringe Affinität zu den Opioidrezeptoren auf, wird allerdings, katalysiert durch CYP2D6, zu etwa 10% zu Morphin metabolisiert, das die opioiden Wirkungen vermittelt [40]. Der aktive Metabolit von Pethidin ist das N-demethylierte Norpethidin. Dieser toxische Metabolit hat eine deutlich verlängerte Halbwertszeit (15–20 Stunden) und führt bei Akkumulation zu einer gesteigerten ZNS-Erregbarkeit, Tremor, Hyperreflexie und Krampfanfällen, die durch Naloxon nicht antagonisiert werden können [63]. Die kombinierte Anwendung von Pethidin mit MAO-Hemmern kann aufgrund der Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin in sympathischen Neuronen für den Patienten bedrohlich werden [50].

Exkretion

Die Exkretion der meisten Opioide bzw. ihrer Metabolite erfolgt überwiegend über die Niere. Eine eingeschränkte Nierenfunktion führt deshalb zu einer verlängerten Wirkdauer der Substanzen. Buprenorphin und Nalbuphin werden dagegen überwiegend biliär ausgeschieden [50].

Applikationsformen

Intravenös

Die intravenöse Injektion ist in der perioperativen Phase die zuverlässigste Methode der Opioid-Verabreichung, um eine rasche und kontinuierliche Plasmakonzentration zu erreichen. Sie erfolgt mittels repetitiver Boli oder einer kontinuierlichen, perfusorgestützten Applikation. Bei der intravenösen Opioid-Injektion ist allerdings die Gefahr einer akuten Überdosierung mit Sedation, Atemdepression und Hypotension zu beachten. Lipophilie, Ionisierungsgrad und freie Plasmafraktion bestimmen die ZNS-Gängigkeit des jeweiligen Opioids [50]. Nur die nicht ionisierte, nicht eiweißgebundene Form überwindet die Blut-Hirn-Schranke, weshalb nur etwa 1% der initial applizierten Menge die spezifischen Opioidrezeptoren im ZNS erreicht [63]. Ein substanzieller Anteil an der analgetischen Wirkung ist bei der systemischen Opioid-Verabreichung allerdings auf periphere Opioidrezeptoren zurückzuführen [21, 29, 58].

Epidural

Im Vergleich zur epiduralen Injektion von Lokalanästhetika werden die motorischen und vegetativen Funktionen bei der epiduralen Verabreichung von Opioiden nur geringfügig beeinträchtigt. Nach der Injektion passieren die Opioide in Abhängigkeit vom Octanol-Wasser-Koeffizienten (relatives Potenzial eines Opioids, bei einem pH-Wert von 7,4 ins ZNS aufgenommen zu werden) das epidurale Fettgewebe, die Hirnhäute und den Liquor. Die Passage der Opioide durch die spinalen Hirnhäute verkürzt sich dabei mit zunehmender Lipophilie. Nur bei sehr lipophilen Substanzen verlängert sie sich wieder [63]. Zielorgan sind die sensorischen Hinterwurzelganglien, wo die Wirkung durch die präsynaptische Hemmung der eintreffenden schmerzleitenden Nervenfasern vermittelt wird. Sekundär erreichen Opioide bei dieser Applikationsform im Bereich der thorakalen Segmente auch die Opioidrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks [63]. Da die Opioide im ZNS kaum metabolisiert werden, hängt die Wirkungsdauer von der systemischen Aufnahme des Wirkstoffs durch das epidurale Fettgewebe und den Venenplexus ab [64]. Vor allem lipophile Opioide erreichen hierbei nach epiduraler Applikation Plasmaspiegel, die denen bei der systemischen Injektion vergleichbar sind [50]. Bei hydrophilen Opioiden ist die Transferrate hingegen reduziert und die Diffusion in das Rückenmark erfolgt durch die geringe Fraktion nicht ionisierten Wirkstoffs nur langsam [63]. Hohe Konzentrationen der ionisierten Fraktion können zum rostralen Aufstieg führen und damit Wirkungen auf supraspinale Zentren wie Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen zur Folge haben [19, 63].

Intrathekal

In der unmittelbar perioperativen Phase werden intrathekale Opioide im Rahmen einer Spinalanästhesie überwiegend als Einzeldosis verabreicht [63]. Bei chronischen Schmerzpatienten birgt die kontinuierliche intrathekale Injektion die Vorteile eines regionalen Analgesieniveaus mit geringen systemischen Wirkungen, geringer Opioid-Dosis und einem verbesserten Nebenwirkungsprofil [50]. Das einzige in Deutschland für die intrathekale Applikation zugelassene Opioid ist Morphin. Allerdings sind auch Fentanyl und Sufentanil gängige Opioide zur intrathekalen Anwendung [5, 12, 31]. Die Anwendungsweise stellt jedoch streng betrachtet einen Off-Label-Use dar. Ihre Wirkung erfolgt primär an den prä- und postsynaptischen Rezeptoren im Bereich des Hinterhorns. Wie bei der epiduralen Injektion erfolgt die systemische Aufnahme lipophiler Substanzen über das epidurale Fettgewebe und Gefäße. Hydrophilere Opioide (z. B. Morphin) weisen niedrigere Transferraten auf und bergen die Gefahr eines rostralen Aufstiegs und damit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Atemdepression [50]. Die größere spinale Ausdehnung und die längere Wirkungsdauer machen Morphin trotz des Risikos von Nebenwirkungen zum Mittel der ersten Wahl [50].

Die analgetische Potenz der Opioide erhöht sich bei intrathekaler Anwendung mit sinkender Hydrophilie [24]. In Abhängigkeit vom Einsatzgebiet und gewünschter pharmakologischer Eigenschaften werden neben Morphin auch andere Opioide eingesetzt. Bei ambulanten Operationen wird Fentanyl in Einzeldosen von 10 bis 30 µg verwendet, da die Wirkung rascher einsetzt als bei Morphin (Fentanyl: 10 bis 20 Minuten; Morphin: 30 bis 60 Minuten) und die anästhetische Wirkung weniger lange anhält (Fentanyl: 4 bis 6 Stunden; Morphin: 13 bis 33 Stunden) [24]. Pethidin kann alternativ in einer Dosis zwischen 0,5 und 1 mg/kg KG eingesetzt werden (Wirkungsdauer: 4 bis 6 Stunden) [24]. In der Geburtshilfe werden 0,4 mg Diamorphin für die intrathekale Analgesie empfohlen [49]. Für das Management postoperativer Schmerzen werden hingegen Opioide genutzt, die eine lange Wirkungsdauer aufweisen. Mittel der Wahl ist Morphin in einer Dosis zwischen 0,1 und 0,5 mg, je nach Eingriff [11, 14, 15].

Peripher

Die lokale Applikation von Opioiden bewirkt eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität und des postoperativen Verbrauchs an Schmerzmitteln [57]. Die analgetische Wirkung lokal applizierter Opioide ist praktisch frei von Nebenwirkungen und hält bis zu 24 Stunden an. Durch die Hemmung zentralwärts gerichteter Schmerzimpulse wird der zentralen Sensitivierung, der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses und der Schmerzchronifizierung vorgebeugt [63]. Zentrale Nebenwirkungen (Sedierung, Atemdepression, Euphorie, Abhängigkeit) treten bei der peripheren Applikation nicht auf.

Klinische Anwendung

Die potenziellen Einsatzgebiete der Opioide in der Anästhesie betreffen die Prämedikation und die Narkoseeinleitung sowie die Aufrechterhaltung der Narkose und das Aufwach-

verhalten. Im Rahmen der Prämedikation werden Opioide nur bei starken präoperativen Schmerzen eingesetzt, was aufgrund der Gefahr einer Atemdepression eine adäquate Überwachung des Patienten voraussetzt. Die Ziele der Prämedikation (Anxiolyse, Sedierung, Amnesie) lassen sich durch Benzodiazepine erreichen, während Opioide zwar eine Sedierung, aber keine Anxiolyse induzieren. Darüber hinaus sind Opioide mit einer hohen Inzidenz prä- und postoperativer Übelkeit und Erbrechen assoziiert [50].

Die Unterdrückung autonomer und endokriner Reflexantworten ist vor allem in Bezug auf alte und komorbide Patienten ein wichtiges Kriterium der Narkoseeinleitung. Der Einsatz von Opioiden mindert das Risiko in dieser Hinsicht, vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die intravenöse Gabe von Fentanyl (1–3 µg/kg), Sufentanil (0,4–0,6 µg/kg), Alfentanil (5–25 µg/kg) oder Remifentanil (0,2–0,5 µg/kg) einige Minuten vor Intubation kann einen Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie der endokrinen Stressantwort verhindern [63]. Zur Aufrechterhaltung der Narkose werden unterschiedliche Substanzen (Benzodiazepine, Anästhetika, Muskelrelaxanzien, Opioide) miteinander kombiniert. Durch die synergistischen Effekte in der Wirkung lassen sich die Dosis und damit die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen reduzieren („Balancierte Anästhesie“) [56].

Das Aufwachverhalten hängt im Wesentlichen von der Kombination der verabreichten Substanzen ab. Gut steuerbare Substanzen führen in der Regel zu einer schnellen Erholung und einer frühzeitigen Entlassung aus dem Aufwachraum [63]. Remifentanil und Alfentanil stellen hier die am besten steuerbaren Opioide dar. Dies kann bei neurochirurgischen Patienten, bei denen ein schnelles Aufwachen zur neurologischen Beurteilung wünschenswert ist, essenziell sein [7].

Aufgrund der guten Steuerbarkeit kann die sympathoadrenerge Reaktion bei der Extubation jedoch gesteigert sein und insbesondere beim koronarkranken Patienten zu einer relevanten myokardialen Ischämie führen [63]. Durch das rasche Wirkungsende von Remifentanil muss postoperativ mit Schmerzen gerechnet werden, die durch intraoperativ zusätzlich verabreichte Analgetika kompensiert werden müssen [50]. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Remifentanil eignet sich dieses Opioid zur Analgesedierung bei schmerzhaften interventionellen Eingriffen von kurzer Dauer. Eine Remifentanil-Infusion in der Dosis von 0,12 bis 0,30 µg/kg KG/min, abgestimmt nach physischem Zustand, individuellem Schmerzverhalten und klinischem Behandlungsmuster, verschafft eine ausreichende Sedierung und Analgesie für spontan atmende Patienten [36].

Zusammenfassung für die Praxis

Opioide stellen bis heute die potentesten Analgetika zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen dar. Für den intraoperativen Gebrauch kommen hauptsächlich die Opioide Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Morphin und Remifentanil zum Einsatz. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften wie Wirkpotenz, Pharmakokinetik und potenziellen Nebenwirkungen. Sie

müssen daher den unterschiedlichen klinischen Erfordernissen und dem Patienten angepasst werden. An relevanten Nebenwirkungen sind zu berücksichtigen: Respiratorische- und hämodynamische Nebenwirkungen, Sedierung, Übelkeit/Erbrechen sowie Muskelrigidität. Aufgrund der günstigeren kontextsensitiven Halbwertszeit sollten Remifentanyl und Sufentanyl für längere operative Eingriffe bevorzugt werden.

Angelo Ippolito. Assistenzarzt für Anästhesiologie. Seit 2012 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt. Er verfügt über die Zusatzbezeichnung Notfallmedizin und ist regelmäßig als Notarzt tätig.



Interessenkonflikterklärung

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Opioids in anesthesia

Opioids are the oldest and most effective drugs in the treatment of acute and chronic pain. Since they are used in anesthesia, the risk of cardiovascular effects known from the application of high doses of barbiturates and inhaled anesthetics has significantly decreased. Opioids act through G protein-coupled receptors (μ -, δ - and κ -receptors), expressed in the central and peripheral nervous tissue and induce a potent analgesic effect. The most used opioids in anesthesia are fentanyl, sufentanyl, alfentanil, remifentanyl and morphine. This work reviews the pharmacological properties of opioids and analyzes their clinical use for anesthetic purposes.

Key words: Opioids, opioid receptors, opioid analgesia, opioid pharmacology

Literatur

1. Abbadie C, Lombard MC, Besson JM, Trafton JA, et al. Mu and delta opioid receptor-like immunoreactivity in the cervical spinal cord of the rat after dorsal rhizotomy or neonatal capsaicin: an analysis of pre- and postsynaptic receptor distributions. *Brain Res* 2002;930:150–62.
2. Aicher SA, Goldberg A, Sharma S, Pickel VM. μ -opioid receptors are present in vagal afferents and their dendritic targets in the medial nucleus tractus solitarius. *J Comp Neurol* 2000;422:181–90.
3. Andersen G, Christrup LL, Sjøgren P, Hansen SH, et al. Changing M3G/M6G ratios and pharmacodynamics in a cancer patient during long-term morphine treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:161–4.
4. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia – A qualitative systematic review. *J Am Soc Anesthesiol* 2006;104:570–87.
5. Angster DR. Postoperative Schmerztherapie. In: Rossaint PDR, Werner PDC, Zwißler PDB (Hrsg.). *Die Anästhesiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:1382–431. Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-21125-6_77 (Letzter Zugriff am 24.05.16).
6. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441–51.
7. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, et al. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000;91:163–9.
8. Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci* 1993;53:1391–9.
9. Bause H, Kochs E, Scholz J, Esch JS, et al. *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011:693.
10. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 1998;19:173–89.
11. Bowrey S, Hamer J, Bowler I, Symonds C, et al. A comparison of 0.2 and 0.5 mg intrathecal morphine for postoperative analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia* 2005;60:449–52.
12. Bremerich D, Kaufmann M, Dudziak R. Geburtshilfliche Anästhesie. *Dtsch Arztebl* 2001;98:A834–8 [Heft 13].
13. Chou DT, Wang SC. Studies on the localization of central cough mechanism; site of action of antitussive drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;194:499–505.
14. Devys J-M, Mora A, Plaud B, Jayr C, et al. Intrathecal + PCA morphine improves analgesia during the first 24 hours after major abdominal surgery compared to PCA alone. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2003;50:355–61.
15. Fischer HBJ, Simanski CJ. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for analgesia after total hip replacement. *Anaesthesia* 2005;60:1189–202.
16. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009;10:829–39.
17. Freye E. *Opiode in der Medizin*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008:524.
18. Freye E. Tyrosine hydroxylation in the rat striatum after fentanyl and droperidol in vivo. *Exp Brain Res* 1976;26:541–5.
19. Gerber HR. Nebenwirkungen der spinalen Opioidmedikation. In: Hossli G, Frey P, Kreienbühl G (Hrsg.). *ZAK Zürich* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1986:416–21. (Anaesthesiologie und Intensivmedizin/Anaesthesiology and Intensive Care Medicine). Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-71269-2_63 (Letzter Zugriff am 24.05.16).
20. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999;89(Suppl):7.
21. Hanna MH, Elliott KM, Fung M. Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery. *J Am Soc Anesthesiol* 2005;102:815–21.
22. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 2012;17:81–110.
23. Hill SA. Pharmacokinetics of drug infusions. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2004;4:76–80.
24. Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008;8:81–5.
25. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–41.
26. Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1971;43:1167–71.
27. Kerstner G. Über den Zeitpunkt der Entdeckung des Morphiums durch Sertürner. *DAZ* 1954;94:968–9.
28. Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia – Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007;9:21–34.
29. Labuz D, Mousa SA, Schäfer M, Stein C, et al. Relative contribution of peripheral versus central opioid receptors to antinociception. *Brain Res* 2007;1160:30–8.
30. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145–61.
31. Lierz P, Tüchy G, Felleiter P. Rückenmarksnahe Schmerztherapie, Statuserhebung in Deutschland und Österreich. *Schmerz* 1999;13:127–32.
32. Lötsch J. Morphine metabolites as novel analgesic drugs? *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:449–53.
33. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:10–24.
34. Lötsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(Suppl 5):S90–103.
35. Methods for the synthesis of alfentanil, sufentanyl, and remifentanyl [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.google.com/patents/US7208604> (Letzter Zugriff am 24.05.16).
36. Moser DB, Goedecke A von, Chemelli A, Keller C, et al. Analgosedierung mit Remifentanyl bei spontan atmenden Patienten für Eingriffe in der interventionellen Radiologie. *Anaesthesist* 2005;54:1089–93.
37. Mousa SA, Shaqura M, Schäper J, Huang W, et al. Identification of μ - and κ -opioid receptors as potential targets to regulate parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons within rat intracardiac ganglia. *J Comp Neurol* 2010;518:3836–47.
38. Mousa SA, Shaqura M, Schäper J, Treskatsch S, et al. Developmental expression of δ -opioid receptors during maturation of the parasympathetic, sympathetic, and sensory innervations of the neonatal heart: Early targets for opioid regulation of autonomic control. *J Comp Neurol* 2011;519:957–71.
39. Mousa SA. Cell adhesion molecules: Potential therapeutic and diagnostic implications. *Mol Biotechnol* 2007;38:33–40.
40. Offermanns S, Freissmuth M, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:870.

41. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:3779–87.
42. Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *J Am Soc Anesthesiol* 1999;90:576–99.
43. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287–313.
44. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011–4.
45. Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* 1986;233:774–6.
46. Pharmacokinetics and pharmacology of opioids [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacokinetics/kinobj6.htm> (Letzter Zugriff am 24.05.16).
47. Portenoy RK, Khan E, Layman M, Lapin J, et al. Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology* 1991;41:1457–61.
48. Raynor K, Kong H, Chen Y, Yasuda K, et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* 1994;45:330–4.
49. Saravanan S, Robinson APC, Qayoum Dar A, Columb MO, et al. Minimum dose of intrathecal diamorphine required to prevent intraoperative supplementation of spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth* 2003;91:368–72.
50. Schäfer PDM, Zöllner PDC. Opiode. In: Rossaint PDR, Werner PDC, Zwißler PDB (Hrsg.). *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012: 231–50.
51. Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *Physiology* 2001;16:33–7.
52. Schmelz M. A neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:9–10.
53. Schug DSA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Saf* 2012;7:200–13.
54. Scopolamin-morphin anesthesia in labor. *J Am Med Assoc* 1910;LIV(7):540–1.
55. Servin FS. Remifentanyl; from pharmacological properties to clinical practice. In: Vuyk J, Schraag S (eds.). *Advances in Modelling and Clinical Application of Intravenous Anaesthesia*. Heidelberg, Berlin: Springer, 2003: 245–60.
56. Silver S. Balanced anesthesia. *J Am Dent Soc Anesthesiol* 1959;6:11.
57. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9:1003–8.
58. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, et al. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain J Neurol* 2003;126:1092–102.
59. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnett C. Anaesthesia UK : Pharmacology of opioids II [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100946> (Letzter Zugriff am 24.05.16).
60. Wagner C. Studie zum postoperativen Shivering nach Remifentanylgabe [Internet]. München: Institut für Anästhesiologie der Technischen Universität München, 2002. Verfügbar unter: <https://mediatum.ub.tum.de/doc/602211/602211.pdf> (Letzter Zugriff am 24.05.16).
61. Wang SC, Glaviano VV. Locus of emetic action of morphine and hydergine in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1954;111:329–34.
62. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanyl. *Anaesthesist* 2003;52:473–94.
63. Zöllner C, Schäfer M. Opiode in der Anästhesie. *Anaesthesist* 2008;57:729–42.
64. Zöllner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:31–63.
65. Zöllner C. Induzieren Opiode Hyperalgesie? *Anaesthesist* 2010;59:983–93.

— Bücherforum —

Spannende Fälle aus der Akutmedizin

Von der Notaufnahme zur Intensivstation

Von Marian C. Poetzsch. Springer-Verlag, Berlin, 2015. 177 Seiten. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 19,99 Euro. ISBN 978-3-662-46606-3.

In seinem Buch gibt Dr. Marian C. Poetzsch einen spannenden und unterhaltsamen Einblick in die Akutmedizin. Poetzsch ist Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin, Notfall- und Intensivmediziner und leitet die interdisziplinäre Notaufnahme am Klinikum Landshut. Das Buch eignet sich für angehende Mediziner und junge Ärzte, die ihre Zeit in der Notfallmedizin ableisten und hilft ihnen dabei, sich auf die Zeit in Notaufnahme und Intensivstation vorzubereiten. In fünf fiktiven Fallgeschichten, die aus dem Leben gegriffen sind, begleitet der Leser ein Team aus Ärztinnen, Ärzten und Pflegenden bei der Arbeit. Dabei muss zwischen Rettungsdienst, Notaufnahme und Intensivstation die optimale Behandlung für den jeweiligen Patienten gefunden werden.

Vom ersten Symptom über die Behandlung in der Notaufnahme bis zur Versorgung auf der Intensivstation verpackt Poetzsch die medizinischen Fakten in spannende Geschichten. Dabei wird zuerst der Fall vorgestellt, und man wird aus der Perspektive des Ärzteteams mit den Symptomen konfrontiert. Aus diesen Mosaiksteinchen kann man sich beim Lesen Stück für Stück eine Diagnose erarbeiten und am Ende sehen, ob man genauso entschieden hätte wie die Protagonisten in den Geschichten.

An die Fallgeschichten schließt sich ein Theorieteil („Faktencheck“) an, in dem die entsprechenden Fachbegriffe erläutert werden und man sich Hintergrundwissen erarbeiten kann, beispielsweise wie man einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt erkennt und welche Maßnahmen einzuleiten sind. Überprüfen lässt sich das neu erworbene Wissen beim Fragencheck am Ende des Buchs. Hier werden medizinisches Fachwissen und Tipps für den Klinikalltag unterhaltsam und korrekt vermittelt. Durch die anschaulichen Schilderungen bleibt vieles besser im Gedächtnis



als bei einem reinen Lehrbuch, besonders, wenn man die Gelegenheit zum Mitdenken intensiv genutzt hat. Die handelnden Personen werden mit ihren kleinen Eigenheiten sehr anschaulich geschildert. Dass sich das gesamte Team laufend nach Kaffee sehnt, lässt sich gut nachvollziehen. Und vielleicht kennt Marian Poetzsch ja tatsächlich Kolleginnen, die trotz aller Hektik dauernd darüber nachdenken, ob Lidstrich, Lippenstift und Frisur noch sitzen...

Dr. Bettina Wagner,
Stuttgart

Opioide in der Anästhesie

Fragen zum Thema

1. Was ist falsch? Opioidrezeptoren

- A besitzen sieben Transmembrandomänen
- B befinden sich im ZNS u.a. bevorzugt im Kortex, Thalamus und Hypothalamus
- C können die NO-Freisetzung vermitteln
- D sind an Ionenkanäle gebunden

2. Analgesie. Was ist falsch?

- A An peripheren sensorischen Nervenendigungen bewirkt die Aktivierung der Opioidrezeptoren eine Hemmung der Erregungsbildung
- B Die Aktivierung von Opioidrezeptoren in bestimmten Regionen des Hirnstamms induziert die Stimulierung von inhibitorischen Nervenbahnen
- C Opioidrezeptoren im Kortex führen zu einer Dämpfung der emotional-affektiven Komponente der Schmerzwahrnehmung
- D Die für eine Analgesie gebräuchlichen Dosierungen von Opioiden haben nur einen geringen sedierenden Effekt

3. Was ist richtig?

- A Durch i.v. Gabe von Naloxon kann die atemdepressive Wirkung von Opioiden antagonisiert werden. In gleichem Maße wird auch die analgetische Wirkung aufgehoben
- B Buprenorphin kann in hohen Dosierungen psychomimetische Nebenwirkungen auslösen
- C Eine antagonistische Wirkung an μ -Rezeptoren verringert psychomimetische Nebenwirkungen
- D Eine Inhibition von κ -Rezeptoren verstärkt psychomimetische Nebenwirkungen

4. Opioid-induziertes Erbrechen. Was ist falsch?

- A Immobilisierte Patienten leiden häufiger unter Opioid-induziertem Erbrechen
- B Durch höhere Dosierungen kann der Brechreiz verhindert werden
- C Durch Einsatz von Fentanyl kann der Brechreiz verhindert werden
- D Die Behandlung mit Serotoninantagonisten, Dexamethason und Droperidol ist möglich

5. Was ist richtig?

- A Besonders die schnelle i.v. Gabe von Opioiden kann Hypotension hervorrufen
- B Morphin kann eine Hypotension durch die Freisetzung von Histamin verursachen. Allerdings erst in hohen Dosen
- C Opioide führen zu einer verminderten Kontraktilität der intestinalen Ringmuskeln
- D Die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation sollte in erster Linie mit Naloxon erfolgen

6. Was ist richtig?

- A Pruritus tritt vor allem bei parenteraler Opioid-Gabe auf
- B Subanästhetische Dosen Propofol können den Juckreiz unter Opioid-Gabe reduzieren
- C Man geht von einer Histamin-Freisetzung als auslösendem Faktor bei Pruritus aus
- D Der Einsatz von Remifentanyl kann zur Zunahme postoperativer Schmerzen führen; allerdings nur bei wiederholter Anwendung

7. Substanzen. Was ist falsch?

- A Pethidin wirkt nicht spasmogen
- B Alfentanil zeigt eine relativ kurze Wirkdauer
- C Sufentanil ist wirksamer als Fentanyl
- D Fentanyl überwindet nur langsam die Blut-Hirn-Schranke

8. Metabolismus. Was ist falsch?

- A Lipophile Substanzen penetrieren die Blut-Hirn-Schranke schneller als hydrophile Opioide
- B Lipophile Opioide zeigen eine eher längere Halbwertszeit
- C Remifentanyl wird primär durch die Leber metabolisiert
- D Fentanylderivate werden durch CYP-Enzyme metabolisiert

9. Epidurale Injektion. Was ist falsch?

- A Die epidurale Injektion von Opioiden beeinträchtigt deutlich die vegetativen Funktionen
- B Die Passage durch die Hirnhäute verkürzt sich mit zunehmender Lipophilie
- C Die Wirkungsdauer hängt primär von der systemischen Aufnahme des Wirkstoffs ab
- D Zielorgan sind die sensorischen Hinterwurzelganglien

10. Intrathekale Injektion. Was ist richtig?

- A In Deutschland ist nur Fentanyl zur intrathekalen Injektion zugelassen
- B Die Wirkung erfolgt an Rezeptoren im Bereich des Hinterhorns
- C Morphin weist bei intrathekaler Injektion ein niedrigeres Risiko für Atemdepressionen auf als lipophilere Substanzen
- D Bei postoperativen Schmerzen ist Alfentanil Mittel der Wahl

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 5/2016

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Opioide in der Anästhesie

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 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juli 2016 bis
15. August 2016)

AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. August 2016** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

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

Talimogen laherparepvec

Onkolytische Immuntherapie beim nicht resezierbaren metastasierten Melanom

My-Hanh Nguyen, Freie Universität Berlin

Talimogen laherparepvec ist ein modifiziertes, abgeschwächtes Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) mit onkolytischer Wirkung. Durch Genmodifikation ist es in der Lage, sich in Tumoren zu replizieren und den humanen Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) zu produzieren. Dadurch werden eine systemische Antitumor-Immunreaktion und eine Effektor-T-Zellreaktion gefördert. In einer Phase-III-Studie wurde bei Patienten mit inoperablem Melanom gezeigt, dass die anhaltende Ansprechrate (DRR) durch eine Therapie mit Talimogen laherparepvec im Vergleich zu einer subkutanen GM-CSF-Behandlung von 2,1 % auf 16,3 % erhöht werden konnte [4].

Arzneimitteltherapie 2016;34:245–8.

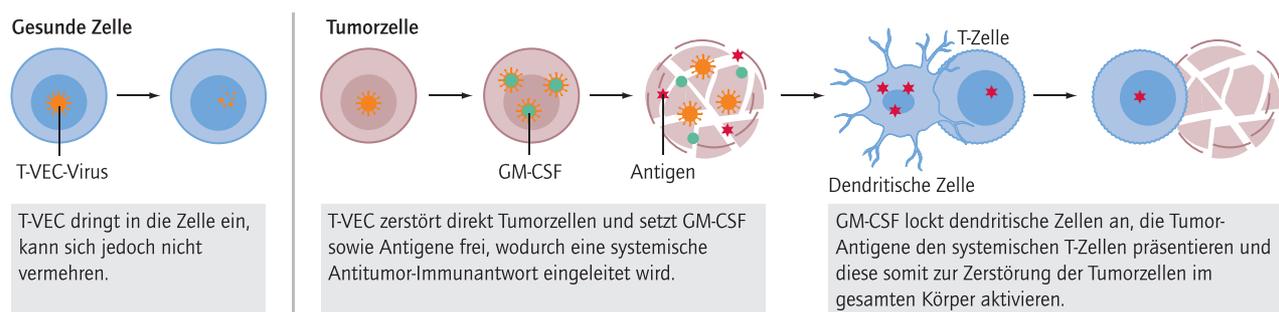


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Talimogen laherparepvec (T-VEC)

[mod. nach Ledford H. Cancer-fighting viruses near market: Anticipated approval in Europe and the United States could spur a promising field with a chequered past. Nature 2015;526:622–3]

Indikationsgebiet

Im Dezember 2015 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für Imlygic® (Talimogen laherparepvec, kurz T-VEC) zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom der Stadien IIIB, IIIC und IVM1a, ohne Beteiligung von Knochen, Gehirn, Lungen oder anderen viszerale Erkrankungen [1].

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Das onkolytisch wirkende Talimogen laherparepvec leitet sich vom Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) ab. Das Genom des HSV-1 wurde dabei so modifiziert, dass es Tumorzellen gezielt befallen und sich innerhalb der Tumorzellen vermehren sowie das immunstimulierende Protein – den humanen Granulozyten-Makrophagenkolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) – produzieren kann (Abb. 1) [5, 8]. Die genetischen Modifikationen umfassen die funktionelle Deletion der beiden Gene ICP34.5 und ICP47 sowie die

Insertion der für das humane Protein GM-CSF kodierenden Sequenz.

Durch die Deletion von ICP34.5 werden Tumorzellen für Schäden und Apoptose durch Talimogen laherparepvec anfällig, wohingegen gesunde Zellen sich nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec durch antivirale Immunantwort schützen können.

Die Entfernung des Gens ICP47 führt zu einer vermehrten Expression des HSV-US11-Gens, was zur Steigerung der Replikation viraler Proteine in der Tumorzelle führt.

Zusätzlich verhindert die Deletion des ICP47 das Herunterregulieren von Antigen-präsentierenden Molekülen, wodurch die systemische T-Zell-vermittelte Immunantwort gefördert wird.

Dr. rer. nat. My-Hanh Nguyen, Institut für Pharmazie – Freie Universität Berlin, Kelchstraße 31, 12169 Berlin, E-Mail: mnguyen@zedat.fu-berlin.de

Tab. 1. Zusammengefasste Ergebnisse der OPTiM Studie innerhalb der ITT-Population [4, 8]

Studienendpunkt		T-VEC (n= 295)	GM-CSF (n= 141)
primär	Dauerhafte Ansprechrate	16,3 % (n=48) (95%-KI 12,1–20,5) OR 8,9 (95%-KI 2,7–29,2; p<0,0001)	2,1 % (n=3) (95%-KI 0,0–4,5)
sekundär	Gesamtansprechrate (% complete reponse (CR), % partial reponse (PR))	26,4 % (n= 78) (95%-KI 21,4 %–31,5 %) (10,8 % CR, 15,6 % PR)	5,7 % (n=8) (95%-KI 1,9 %–9,5 %) (0,7 % CR, 5 % PR)
sekundär	Gesamtüberleben	Median 23,3 (95%KI 19,5–29,6) Monate HR 0,79 (95%-KI 0,62–1,00; p=0,051)	Median 18,9 (95%-KI 16,0–23,7) Monate
sekundär	Dauer des Ansprechens (anhaltendes Ansprechen zum Zeitpunkt der letzten Tumor-Auswertung)	Nicht erreicht (Bereich: >0,0 bis > 16,8 Monate) HR 0,46; (95%-KI 0,35–0,60)	Median 2,8 Monate (Bereich: 1,2 bis > 14,9 Monate)
sekundär	Zeit bis zum Ansprechen (Median)	4,1 Monate	3,7 Monate
sekundär	Zeit bis zum Therapieversagen (Median)	8,2 Monate (95%-KI 6,5–9,9) HR 0,42 (95%-KI 0,32–0,54)	2,9 Monate (95%-KI 2,8–4,0)

CR: Complete Response; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds-Ratio; PR: Partial Response

GM-CSF lockt Antigen-präsentierende Zellen an und aktiviert diese. Zudem vermittelt es die Einwanderung lysierender Zellen und fördert so das Auflösen von Tumorzellen. Ob diese onkolytischen Prozesse im realen Tumor wie beschrieben stattfinden, ist noch nicht genau bekannt. Bei der Lyse von Tumorzellen werden Tumor-Antigene frei, die von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen werden. Diese Zellen aktivieren daraufhin die systemische T-Zell-vermittelte Immunantwort, die dazu führt, dass verbliebene Tumorzellen, die lokal oder sich auch weiter entfernt befinden können, erkannt und angegriffen werden [1].

Pharmakokinetik

Resorption

Nach lokaler Injektion erfolgt die Aufnahme von Talimogen laherparepvec über HSV-1-Rezeptoren, die sich auf gesunden sowie auf Tumorzellen befinden. Die Bioverfügbarkeit und die systemische Konzentration von Talimogen laherparepvec wurden nicht ermittelt, da sie keine Vorhersage für die onkolytische Wirksamkeit liefern [8].

Metabolisierung/ Elimination

Der Abbau von Talimogen laherparepvec erfolgt durch allgemeine Mechanismen der Virusabwehr (z. B. Autophagozytose und erworbene Immunantworten). Wie auch bei einer gewöhnlichen HSV-1 Infektion ist unter Talimogen laherparepvec durch eine Ansammlung von T-VEC-DNA in neuronalen Zellkörpern eine latente Infektion nicht auszuschließen.

In einer Studie mit 30 Patienten wurde T-VEC-DNA bei 90 % der Patienten im Blut und bei 20 % im Urin gefunden. Bei etwa 90 % der Patienten wurde T-VEC-DNA in den injizierten Läsionen nachgewiesen. Innerhalb von acht Tagen nach der Behandlung wurden 14 % der Patienten positiv auf infektiöses Talimogen laherparepvec getestet [8].

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Es wurden noch keine pharmakokinetischen Untersuchungen mit Talimogen laherparepvec an speziellen Patienten-

gruppen durchgeführt. Jedoch ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen notwendig [8].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit

In der multinationalen, offenen und randomisierten Phase-III-Studie OPTiM wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Talimogen laherparepvec als intraläsionale Monotherapie mit subkutan applizierten GM-CSF verglichen [4]. Die Studie wurde mit 436 Patienten durchgeführt, die ein nicht-resezierbares Melanom der Stadien IIIB, IIIC oder IV aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 mit Talimogen laherparepvec oder GM-CSF. Dabei erfolgte die intraläsionale Injektion von Talimogen laherparepvec am Tag 1 mit einer Anfangskonzentration von 1 Million PFU (plaque forming units)/mL. Am Tag 21 und an allen nachfolgenden zwei Wochen erfolgte die Gabe einer Konzentration von 100 Millionen PFU/mL. GM-CSF wurde täglich in den ersten 14 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus mit einer Dosis von

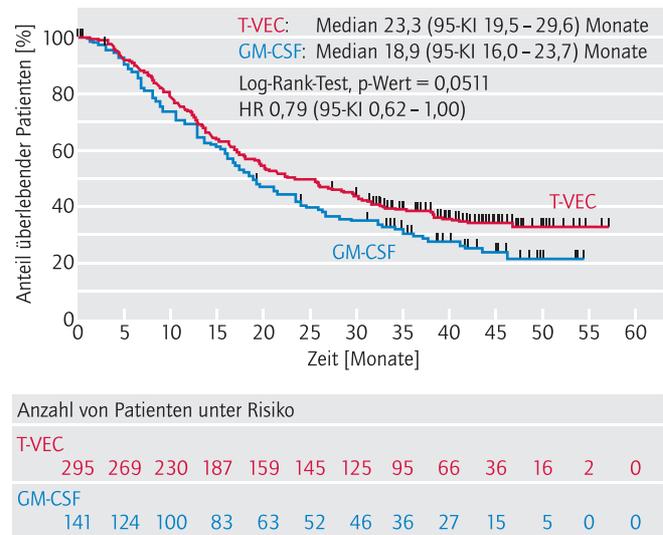


Abb. 2. Kaplan-Meier-Kurve mit dem Gesamtüberleben der ITT-Population [4, 8]; Zensierte Patienten werden durch vertikale Balken angezeigt

Tab. 2. Empfohlenes Dosierungsschema für Talimogen laherparepvec [8]

	Behandlungsintervall	Maximales Gesamtvolumen der Injektionen	Konzentration	Priorität der zu injizierenden Läsionen
Erster Behandlungstermin	-	4 ml	1 Million PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zuerst die größte Läsion injizieren. • Die folgenden Injektionen der verbleibenden Läsionen werden nach der Läsionsgröße priorisiert, bis das max. Injektionsvolumen erreicht ist.
Zweiter Behandlungstermin	3 Wochen nach Behandlungsbeginn	4 ml	100 Million PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zuerst neue Läsionen, die sich möglicherweise nach Behandlungsbeginn gebildet haben, injizieren. • Die folgenden Injektionen der verbleibenden Läsionen werden nach der Läsionsgröße priorisiert, bis das max. Injektionsvolumen erreicht ist
Alle folgenden Behandlungstermine, einschließlich Wiederaufnahme der Behandlung	2 Wochen nach der vorhergehenden Behandlung	4 ml	100 Million PFU/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Zuerst neue Läsionen, die sich möglicherweise nach Behandlungsbeginn gebildet haben, injizieren. • Die folgenden Injektionen der verbleibenden Läsionen werden nach der Läsionsgröße priorisiert, bis das max. Injektionsvolumen erreicht ist

PFU: plaque forming units

125 µg/m² subkutan appliziert. Nach einer 14-tägigen Ruhephase wiederholte sich die GM-CSF-Gabe. Die mittlere Behandlungsdauer der Intent-to-Treat-Population (ITT) betrug im Talimogen laherparepvec-Arm 26,8 Wochen und im GM-CSF-Arm 15,8 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die dauerhafte Ansprechrage (DRR). Die DRR war im Talimogen-laheparepvec-Arm der ITT-Population signifikant höher als im GM-CSF-Arm. Die Ergebnisse der OPTiM-Studie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Das Gesamtüberleben der ITT-Population ist in Form der Kaplan-Meier-Kurve **Abbildung 2** zu entnehmen.

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Patienten über 65 Jahren und jüngeren Patienten festgestellt.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Fatigue (50,3%), Schüttelfrost (48,6%), Pyrexie (42,8%) Nausea (35,6%), grippeähnliche Erkrankung (30,5%) sowie Schmerzen an der Injektionsstelle (27,7%) [8]. Von diesen beobachteten unerwünschten Wirkungen wurden 98% als leicht bis mittelschwer beschrieben. Bei 2,1% der Patienten trat Zellulitis auf, die somit die häufigste unerwünschte Wirkung mit einem Schweregrad von mindestens 3 darstellt.

Daten zu Wechselwirkungen

Inkompatibilitätsstudien wurden bisher noch nicht durchgeführt. Es kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Talimogen laherparepvec kommen, wenn zeitgleich Aciclovir oder ein anderer antiviraler Wirkstoff systemisch oder topisch direkt an der Injektionsstelle appliziert wird [8].

Kontraindikationen

Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem dürfen nicht mit Talimogen laherparepvec behandelt werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko einer disseminierten Herpesinfektion vorliegt [8].

Dosierung und Art der Anwendung

In **Tabelle 2** ist das empfohlene Dosierungsschema für Talimogen laherparepvec dargestellt. Das Injektionsvolumen richtet sich nach der Läsionsgröße (**Tab. 3**).

Die Applikation von Talimogen laherparepvec erfolgt über eine intraläsionale Injektion in kutane, subkutane und nodale Läsionen, die entweder sichtbar, tastbar, oder mittels Ultraschall ermittelbar sind [8].

Bewertung und Zukunftsperspektive

Mit etwa 22 000 Todesfällen pro Jahr (2012) stellt das Melanom in der Europäischen Union auch epidemiologisch eine schwerwiegende Erkrankung dar [7, 9]. Während ein Melanom im frühen Stadium noch heilbar ist, gehört das metastasierende Melanom zu eines der am schwierigsten zu therapierenden Krebserkrankungen [2]. So sprechen trotz neuer Behandlungsmöglichkeiten der Immunonkologie viele Patienten mit metastasierendem Melanom nicht mehr auf eine Therapie an [10]. Talimogen laherparepvec kann durch Anregung des körpereigenen Immunsystems eine antitumorale Immunantwort auslösen und stellt als erster zugelassener Vertreter der neuen Substanzklasse, den onkolytisch wirkenden Substanzen, eine neue und vielversprechende Therapieoption für die Behandlung von Melanompatienten im frühen metastasierten Stadium dar.

Tab. 3. Festlegung des Injektionsvolumens pro Läsion [8].

Läsionsgröße	Maximales Injektionsvolumen
> 5 cm	≤ 4 ml
> 2,5-5 cm	≤ 2 ml
> 1,5-2,5 cm	≤ 1 ml
> 0,5-1,5 cm	≤ 0,5 ml
> 0,5 cm	≤ 0,1 ml

Interessenkonflikterklärung

M.-H. Nguyen gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Talimogene laherparepvec: Oncolytic viral therapy for patients with unresectable metastatic melanoma

Melanoma is a great health concern in the European Union as it causes approximately 22,000 deaths per year [7, 9]. While treatment in the early stages provides a high cure rate, melanoma that has spread are very difficult to treat. Many patients with advanced melanoma stages do not respond even to the newly available treatment options with immunotherapy [10]. As a new treatment option talimogene laherparepvec (Imlygic®) was approved by the European Commission in October 2015 for adult patients with unresectable metastatic melanoma of the Stages IIIB, IIIC and IVM1a and with no brain, bone, lung, or other visceral disease [6]. Talimogene laherparepvec is the only FDA-approved Oncolytic Viral Therapy [3]. It is a genetically modified herpes simplex virus 1 (HSV-1), which can replicate within tumors and produce the human immune stimulatory protein Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). The exact mechanism of action is still not completely understood. It is assumed that talimogene laherparepvec leads to lysis of the tumor cells, which causes a release of tumor-derived antigens, which in combination with virally produced GM-CSF promotes an antitumor immune response [3]. The pivotal phase III trial OPTiM was performed with melanoma patients stages IIIB, IIIC and IVM1 and has shown a significant increased durable response rate (DRR) of 16,3% compared to 2,1% in patients treated with GM-CSF [4].

Key words: Metastatic melanoma, oncolytic viral therapy, talimogene laherparepvec.

Literatur

1. Agmen. <http://www.multivu.com/players/English/7714251-amgen-imlygic-europe-approval> (Zugriff 09.05.2016).
2. American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf> (Zugriff am 09.05.2016).
3. Amgen. Imlygic®. <http://www.imlygic.com/> (Zugriff 09.05.2016).
4. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.

Dr. rer. nat. Thi My-Hanh Nguyen studierte 2005–2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. Sie absolvierte 2010 ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation promovierte sie von 2011 bis 2014 im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.



5. Biermann Medizin. http://newsletter.biermann-medizin.de/downloads/89791_KompaktOnkologie/145_OnkoAmgen.pdf (Zugriff am 09.05.2016).
6. BioNews Services. Immuno Oncology News. http://immuno-oncologynews.com/2016/01/07/metastatic-melanoma-therapy-imlygic-now-available-eu/?utm_source=IO+News&utm_campaign=f957441bf0-RSS_WEEKLY_EMAIL_CAMPAIGN&utm_medium=email&utm_term=0_f04c303b86-f957441bf0-71484089 (Zugriff 09.05.2016).
7. Boyle P, Doré JF, Autier P, et al. Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. *Ann Oncol* 2004;15:5–6.
8. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002771/WC500201079.pdf (Zugriff 09.05.2016).
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
10. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48:2375–90.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bücherforum

Impfkompendium

Heinz Spiess, Ulrich Heining, Wolfgang Jilg (Hrsg.). 8., vollständig überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015. 352 Seiten, 41 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden, 79,99 Euro. ISBN 978-3-13-498908-3.

Wie lauten die aktuellen Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO)? Dies ist grundsätzlich eine Frage, die schnell beantwortet ist. Viele andere Fragen zu Impfungen erfordern öfters jedoch größeren Zeitaufwand, um eine korrekte Antwort zu erhalten. Müssen zum Beispiel Zeitabstände zwischen einer Synagis-Impfung zur RSV-Infektion prophylaxe und einer Lebendimpfung eingehalten werden? Wie ist die rechtliche Sachlage? Wie können Kosten für eine Impfung erstattet werden? Diese und viele weitere Fragen werden durch das ausführliche Nachschlagewerk schnell beantwortet. Die vollständig überarbeitete 8. Auflage entspricht den neusten STIKO-

Empfehlungen, da einige der knapp 30 am Impfkompendium beteiligten Autoren zu den Mitgliedern der STIKO gehören. Zu den Neuerungen gehört unter anderem die Einführung einer zusätzlichen Schluckimpfung im Säuglingsalter. Selbstverständlich sind die aktuellen Impfkalender in mehreren Abbildungen dargestellt. Eine genaue Einführung in die Vakzinologie bietet der erste Teil des Buches. Eine übersichtliche Darstellung von 30 Erregern und Krankheiten in detaillierter Weise gibt Antworten zu Impffähigkeit, Kontraindikationen, Komplikationen und vielem mehr. Desweiteren werden Informationen über Themen wie Impfen bei Allergien, nach Operationen oder in der Schwangerschaft abgehandelt. Impfpfehlungen am Arbeitsplatz, aber auch die Prophylaxe für Auslandsreisen werden ebenfalls thematisiert. Das vorliegende Buch ist ein sehr umfassendes Nachschlagewerk für alle, die sich direkt als Impfer, aber auch indirekt in einer beratenden



Funktion mit Impfungen auseinander setzen. Die dazugehörige Online-Version mit dem gesamten Buchinhalt ermöglicht über einen speziellen Zugangscode einen schnellen Zugriff auf die Informationen und rundet damit das Paket ab.

Margarete Reisky, Nordhorn

Talimogen laherparepvec zur Behandlung des metastasierten Melanoms (Stad. IIIB–IV M1c)

Aus Expertensicht

Elisabeth Livingstone und Alexander Roesch, Essen

Arzneimitteltherapie 2016;34:249–50.

Klinik und Therapie des metastasierten malignen Melanoms

Das Melanom ist eine Tumorentität, die durch maligne Transformation aus melanozytären Zellen hervorgeht und für ihr notorisches Metastasierungspotenzial bekannt ist. Bei ungefähr 20% aller metastasierten Patienten entstehen zunächst kutane Satelliten- oder In-transit-Metastasen [2]. In nicht seltenen Fällen kann die Latenz bis zur Ausbildung von Fernmetastasen mehrere Monate bis Jahre dauern, die lokoregionären Metastasen allein bedeuten jedoch schon eine hohe Morbidität für den Patienten. Bei fehlendem Hinweis für eine Fernmetastasierung ist die Exzision die Therapie der Wahl (bei Lymphknotenmetastasen entsprechend eine komplettierende Lymphknotendissektion mit ggf. postoperativer Radiatio) [3]. Das Risiko für ein Rezidiv oder einen Tumorprogress ist jedoch sehr hoch und häufig treten die Metastasen so rasch und disseminiert auf, dass eine Operation oder Radiatio keine sinnvolle Maßnahme mehr darstellt. Alternativen für die Behandlung von kutanen und subkutanen Metastasen sind beispielsweise der Off-Label-Einsatz von IL-2 als intratumorale Injektion oder die topische Applikation von Imiquimod, aber auch die Kryotherapie oder die Elektrochemotherapie.

Für die Therapie des nicht resezierbaren und metastasierten malignen Melanoms sind seit 2011 mehrere Therapeutika in Deutschland zugelassen worden. Neben den Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab), die in der Monotherapie und in Kürze auch in der Kombination (Ipilimumab+Nivolumab) zur Verfügung stehen, können beim BRAF-V600-mutierten Melanom auch die BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) in entsprechend zugelassener Kombination mit einem MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib) eingesetzt werden. Im Dezember 2015 wurde nun eine weitere Substanz, das Talimogen laherparepvec (auch kurz T-VEC, Imlygic®) von der Europäischen Kommission zugelassen.

Talimogen laherparepvec als neu zugelassene Substanz

T-VEC ist ein modifizierter, onkolytischer Herpes simplex-Virus Typ 1, der sich selektiv in Tumorzellen repliziert, zur

Tumorzelllyse führt und gleichzeitig die regionale und systemische Antitumorimmunität verstärkt. Durch Deletion von zwei nicht-essenziellen viralen Genen (ICP34.5 und ICP47) konnte man erreichen, dass die virale Pathogenität attenuiert ist und die tumorspezifische Replikation und die Immunogenität erhöht sind. Des Weiteren wurden zwei Kopien des Gens, das für humanes GM-CSF kodiert, in den Virus eingebaut, was zur lokalen GM-CSF-Produktion durch die infizierten Zellen führt. GM-CSF wiederum rekrutiert und aktiviert Antigen-präsentierende Zellen und induziert konsekutiv tumorspezifische T-Zell-Antworten. T-VEC hat damit die Fähigkeit, sowohl zu einer direkten Tumorzelllyse als auch zur Stimulation einer systemischen immunologischen Antitumor-Antwort zu führen, und dadurch lokale als auch systemische Effekte auszulösen.

Die Applikation erfolgt direkt intraläsional in den Tumor. Als injizierbar gelten hierbei kutane, subkutane und Lymphknotenmetastasen, gegebenenfalls auch unter sonographischer Kontrolle. Die Erstgabe erfolgt mit 10^6 PFU/mL, nach einem dreiwöchigen Abstand wird die Therapie dann alle zwei Wochen mit 10^8 PFU/mL fortgeführt. Die maximale Gesamtdosis bei einem Applikationszyklus beträgt 4 ml, die Dosis pro Läsion ist vom maximalen Tumordurchmesser abhängig. Injiziert werden sollten zunächst die größten Metastasen, bei allen folgenden Behandlungen zunächst neu aufgetretene Metastasen und danach erst weitere Metastasen entsprechend ihrer Größe. Ähnlich wie bei den Checkpoint-Inhibitoren ist das Auftreten einer Pseudoprogression ein häufiges Phänomen.

Studienlage

Die Zulassung durch die EMA erfolgte basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (OPTiM trial) [1], in der T-VEC versus subkutan injiziertes GM-CSF bei 436 Melanompatienten im Stadium IIIB/C und IV untersucht wurde. T-VEC führte zu einer signifikanten Verbesserung der anhaltenden Ansprechrates (T-VEC 16,3%

Dr. med. Elisabeth Livingstone, Prof. Dr. med. Alexander Roesch, Hauttumorzentrum am Westdeutschen Tumorzentrum (WTZ), Klinik für Dermatologie, Venerologie & Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

vs. 2,1% GM-CSF). Die anhaltende Ansprechrate war hierbei definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (complete response, CR) oder teilweisem Ansprechen (partial response, PR), das mindestens sechs Monate lang erhalten blieb. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Stadium IIIB/C und IV M1a zeigte sich zudem ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für die mit T-VEC versus GM-CSF behandelten Patienten (Hazard-Ratio des Gesamtüberlebens: 0,57). Im gesamten Patientenkollektiv konnte eine Tumorreduktion der injizierten, nicht-viszeralen Metastasen um die Hälfte bei 34% der mit T-VEC behandelten Patienten und um 100% bei 22% der Patienten gesehen werden. Auch nicht nicht-injizierte, viszerale Metastasen sprachen an, die Rate lag aber deutlich niedriger (15 bzw. 9%).

Anders als in den USA wurde T-VEC in Europa basierend auf den Ergebnissen der Subgruppenanalysen nur für die Stadien IIIB/C und IV M1a ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung zugelassen. T-VEC ist insgesamt sehr gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen sind grippale Beschwerden in den ersten Tagen nach der Injektion und Schmerzen im Injektionsbereich. Als einzige schwere Nebenwirkung trat eine Zellulitis (entzündliche bakterielle Gewebeeinfiltration der Subkutis) bei mehr als 2% der Patienten auf.

Da es sich bei T-VEC um einen genmodifizierten Virus handelt, wurden im Rahmen der Zulassung Sicherheitsauflagen für die Lagerung, Aufbereitung und Entsorgung gefordert. Obwohl die Zulassung von T-VEC schon im Dezember 2015 erteilt wurde, wird die Markteinführung daher erst für Mitte Juni 2016 erwartet. Zu den Sicherheitsauflagen gehört unter anderem, dass Anwender von T-VEC zuvor eine spezielle Schulung erhalten müssen (jeweils ein Apotheker und ein Arzt pro Zentrum).



Zusammenfassende Beurteilung

Welche Rolle wird T-VEC nun in der Behandlung des malignen Melanoms einnehmen? Aufgrund der einfachen Anwendung und der sehr guten Verträglichkeit ist T-VEC eine gute Option zur lokalen Tumorkontrolle bei nicht-resezierbaren kutanen, subkutanen oder Lymphknotenmetastasen. Auch ein neoadjuvanter Einsatz kann in einzelnen Fällen möglich sein. Insbesondere älteren Patienten oder Patienten mit vielen Komorbiditäten steht mit T-VEC eine einfach durchzuführende und gut tolerable Therapie zur Verfügung. Aufgrund der limitierten Wirksamkeit von T-VEC in den nicht-injizierten Metastasen wird die Zukunft von T-VEC jedoch vor allem in der Kombinationstherapie gesehen. Als optimale Kombinationspartner werden andere Immuntherapeutika wie die Checkpoint-Inhibitoren erachtet. Die Ergebnisse einer Phase-I-Studie (NCT01740297) von

Ipilimumab+T-VEC waren vielversprechend, auf die Ergebnisse der Phase-II-Untersuchung wird derzeit gewartet. Eine weitere Studie, die die Kombination von T-VEC mit Pembrolizumab beim metastasierten und nicht-resezierbaren Melanom untersucht, wird zeitnah an einigen Zentren in Deutschland die Rekrutierung eröffnen (NCT02263508). Interessant wird auch die Wirksamkeit von T-VEC bei anderen Tumorentitäten sein. Erste Studien beim Pankreaskarzinom (NCT00402025) und beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-/Halsbereich sind abgeschlossen (NCT01161498), aktuell laufen Untersuchungen beim Mammakarzinom (NCT02658812), Leberzellkarzinom bzw. Tumoren mit hepatischen Metastasen (NCT02509507) und Sarkom (NCT02453191), die teilweise zusätzlich auch die Kombination oder sequenzielle Therapie mit Radiatio und Chemotherapie untersuchen.

Was den Einsatz von T-VEC jedoch erschweren wird, sind die Lagerungs- (−80 °C) und Sicherheitsbedingungen, sodass die Therapie wahrscheinlich nur an großen Zentren erfolgen wird. Von Relevanz wird zusätzlich der Preis von T-VEC sein. Da es sich um den ersten zugelassenen onkolytischen Virus seiner Art handelt, ist zu erwarten, dass sich dies auch bei den Kosten niederschlägt. Insgesamt zeigt die Zulassung von T-VEC, dass sich das Therapiearmamentarium beim malignen Melanom stetig erweitert und eine differenzierte und auf den individuellen Patienten zugeschnittene Therapie möglich macht. Um das gesamte Spektrum der Therapiemöglichkeiten ausschöpfen zu können, ist jedoch eine Falldiskussion dieser Patienten in einem interdisziplinären Tumorboard von entscheidender Bedeutung.

Interessenkonflikterklärung

EL hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat erhalten von: Bristol Myers Squibb GmbH & Co KG, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Amgen Limited, medac, MSD Sharp & Dohme GmbH; EL hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: Amgen GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Roche GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Merck KGaA; EL hat Reisekostenunterstützung erhalten von: Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH.

AR hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel erhalten von: MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche GmbH; AR hat Reisekostenunterstützung erhalten von: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KG, GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, Novartis Pharma GmbH, TEVA GmbH

Literatur

1. Kaufman HL, Bines SD (2010) OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma. *Future Oncol* 2010;6:941–9.
2. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62–70.
3. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, et al. Malignant Melanoma S3-Guideline „Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma“. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11 Suppl 6:1–116.

Klinische Studie

HOPE-3-Studie/Schlaganfallprävention

Blutdrucksenkung bei Patienten mit mittelhohem Risiko ohne kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Personen mit einem mittleren vaskulären Risiko und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen führt eine moderate Blutdrucksenkung mit Candesartan und Hydrochlorothiazid nicht zu einer Reduktion von vaskulären Ereignissen, so das Ergebnis der HOPE(heart outcomes prevention evaluation)-3-Studie.

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

Die arterielle Hypertonie ist populationsbezogen neben Vorhofflimmern der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall. Dies gilt für zerebrale Ischämien und in noch höherem Umfang für zerebrale Blutungen. Zweifelsfrei belegt ist der Nutzen einer aggressiven antihypertensiven Therapie nach einem ischämischen Insult oder einer Hirnblutung. Letztendlich nicht geklärt ist, wie aggressiv der Blutdruck bei Patienten mit mittlerem Risiko ohne kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden soll. Dies sollte in der HOPE-3-Studie untersucht werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in die 12705 Teilnehmer mit mittelhohem Risiko für vaskuläre Erkrankungen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen wurden (Tab. 1). Die Teilnehmer erhielten entweder 16 mg Candesartan am Tag plus 12,5 mg Hydrochlorothiazid oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nichttödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen. Der sekundäre Endpunkt schloss zusätzlich Herzstillstand, Herzinsuffizienz und operative oder interventionelle Revaskularisationen ein. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 5,6 Jahre. Die Patienten waren im Schnitt 65 Jahre alt, und 45% waren Frauen. Die Risikofaktoren waren in abnehmender Häufigkeit Übergewicht,

niedriges HDL-Cholesterol, arterielle Hypertonie, Rauchen und eine Familienanamnese einer koronaren Herzerkrankung. Der Blutdruck bei Studieneinschluss betrug in beiden Gruppen 138 mmHg. Die mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks betrug in der aktiven Behandlungsgruppe im Mittel 10 mmHg und in der Placebo-Gruppe im Mittel 4 mmHg. Für diastolische Blutdruckwerte ergab sich ein Unterschied von 3 mmHg.

Ergebnisse

Die Häufigkeit des primären Outcomes war mit 4,1% (260/6356) in der aktiven Behandlungsgruppe und 4,4% (279/6349) nicht unterschiedlich (Hazard-Ratio [HR] 0,93; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,79 – 1,10; p=0,40). Auch für den sekundären Endpunkt ergaben sich keine Unterschiede. Dasselbe galt für die Häufigkeit von Schlaganfällen und alle anderen vaskulären Endpunkte. Auch die Mortalität war mit 5,4% versus 5,5% nicht unterschiedlich. Eine Subgruppen-Analyse zeigte allerdings, dass Patienten, bei denen der initiale Blutdruck über 144 mmHg lag, von der moderaten Blutdrucksenkung profitierten.

Kommentar

Bisher gilt bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine anzustrebende systolische Blutdruckgrenze von 140 mmHg bei Patienten ohne vaskuläre Ereignisse und von 130 mmHg für Diabetiker und Patienten, die bereits ein

Tab. 1. Studiendesign von HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [nach Lonn EM, et al. 2016]

Erkrankung	Schlaganfallprävention
Studienziel	Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit Rosuvastatin und/oder Candesartan/Hydrochlorothiazid
Studientyp/Phase	Intervention/Phase IV
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	12 705
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Candesartan 16 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg täglich • Rosuvastatin 10 mg täglich • Candesartan 16 mg/Hydrochlorothiazid 12,5 mg täglich plus Rosuvastatin 10 mg täglich • Placebo
Primäre Endpunkte	Kardiovaskulär bedingter Tod, nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall
Sekundäre Endpunkte	Wiederbelebung nach Herzstillstand, Herzinsuffizienz oder Revaskularisationsmaßnahme
Sponsor	Population Health Research Institute
Studienregister-nummer	NCT00468923 (ClinicalTrials.gov)

vaskuläres Ereignis erlitten haben. Die vorliegende Studie zeigt, dass in der Primärprävention bei Personen mit moderaten systolischen Blutdruckwerten von im Mittel 138 mmHg eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 8 mmHg vaskuläre Ereignisse über einen Zeitraum von fünf Jahren nicht reduziert. Daher sollte die ganze Konzentration der therapeutischen Bemühungen auf Patienten mit systolischen Blutdruckwerten über 140 mmHg und insbesondere auf Patienten, die bereits einen vaskulären Endpunkt erlitten haben, liegen.

Quelle

Lonn EM, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2009–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Aus Forschung und Entwicklung

Rheumatoide Arthritis

Behandlungserfolge mit Baricitinib

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die zuvor erfolglos sowohl mit konventionellen Behandlungsmethoden als auch mit einem oder mehreren biologischen Medikamenten therapiert worden waren, konnte der Januskinase-1- und -2-Inhibitor Baricitinib die Krankheitsaktivität bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil signifikant reduzieren.

Die rheumatoide Arthritis ist charakterisiert durch eine entzündliche Autoimmunantwort, die durch zahlreiche Zellpopulationen und Zytokine hervorgerufen wird. Biologische Therapien, welche T- oder B-Zellen und Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) oder Interleukin 6 als „Zielscheibe“ haben, konnten das Behandlungsergebnis bei Patienten verbessern, die auf die konventionellen krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Wirkstoffe (DMARDs) wie Methotrexat nicht mehr ansprachen. Allerdings wirken auch diese biologischen Mittel nicht bei allen Patienten oder sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden.

Viele Mediatoren, die an entzündlichen Autoimmunreaktionen beteiligt sind, vermitteln ihre Signale über die Januskinasenfamilie (JAK1, JAK2, JAK3) und Tyrosinkinase 2. Derzeit sind verschiedene kleinmolekulige JAK-Inhibitoren mit unterschiedlichen Bindungsspezifitäten für die JAK-Familie in der klinischen Entwicklung. Baricitinib ist ein spezifischer JAK1- und JAK2-Inhibitor, der in Phase-II-Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit den konventionellen synthetischen DMARDs keinen zufriedenstellenden Therapieerfolg erreichten, Wirksamkeit zeigte.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Phase-III-Studie (RA-BEACON) war es, Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei Patienten zu untersuchen, die sowohl mit den konventionellen synthetischen DMARDs als auch mit biologischen Mitteln keine ausreichende Therapieantwort erreichten oder bei denen die

Behandlung mit zu belastenden Nebenwirkungen verbunden war (Tab. 1). Für die Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie wurden zwischen Januar 2013 und März 2014 an 178 klinischen Zentren in 24 Ländern 527 betroffene Patienten ab einem Alter von 18 Jahren rekrutiert. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert in folgende drei Studienarme aufgeteilt:

- 2 mg Baricitinib
- 4 mg Baricitinib
- Placebo

Die Studienmedikationen wurden jeweils einmal täglich über 24 Wochen oral gegeben. Primärer Studienendpunkt war der Anteil der Patienten, der in Woche 12 eine American College of Rheumatology 20%(ACR20)-Antwort zeigte. Die ACR20-Antwort bedeutet eine Reduktion von 20% in der Anzahl der empfindlichen und geschwollenen Gelenke sowie eine Verbesserung von 20% oder mehr in verschiedenen ACR-Messgrößen. Zu den wichtigsten zählen:

- die Health Assessment Questionnaire-Disability Index-Punktezah (HAQ-DI), mit der die Patienten ihre körperlichen Funktionen beurteilen,
- der 28 Punkte umfassende Disease Activity Score (DAS28-CRP), eine Krankheitsaktivitätsskala, die auf der Konzentration an C-reaktivem Protein basiert,
- eine vereinfachte Krankheitsaktivitäts-Indexskala (SDAI) von 3,3 oder weniger (auf einer Skala von 0,1 bis 86,0; wobei eine Punktezah von 3,3 oder weniger eine Remission bedeutet).

Die Vergleiche mit Placebo wurden zuerst mit der 4-mg-Dosis von Baricitinib

und anschließend mit der 2-mg-Dosis durchgeführt.

Studienergebnis

Signifikant mehr Patienten, die mit 4 mg Baricitinib behandelt wurden, erreichten eine ACR20-Antwort im Vergleich zu Probanden unter Placebo (55% versus 27%; $p < 0,001$).

Auch auf der DAS28-CRP und der HAQ-DI-Punkteskala erzielten Personen aus dem 4-mg-Baricitinib-Arm signifikant größere Verbesserungen in Woche 12 im Vergleich zu Placebo-Empfängern ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). Auf der SDAI-Punkteskala von 3,3 oder weniger konnte allerdings kein wesentlicher Unterschied zwischen der 4-mg-Dosis von Baricitinib und Placebo festgestellt werden.

Subgruppenanalysen ergaben keine deutlichen Hinweise auf unterschiedliche Behandlungseffekte im Hinblick auf die Anzahl oder den Typus

Tab. 1. RA-BEACON: Studiendesign [nach Genovese MC, et al. 2016]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis (RA)
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit von Baricitinib bei RA-Patienten, die mit konventionellen synthetischen DMARDs und Biologika keine ausreichende Therapieantwort erreichten oder mit belastenden Nebenwirkungen
Studientyp/Phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	527
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ● Baricitinib, 2 mg ● Baricitinib, 4 mg ● Placebo
Primärer Endpunkt	Anteil der Patienten mit American College of Rheumatology 20%(ACR20)-Antwort in Woche 12
Sponsor	Eli Lilly
Studienregisternummer	NCT01721044 (ClinicalTrials.gov)

DMARDs: Konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische Wirkstoffe (disease-modifying anti-rheumatic drugs)

der zuvor eingesetzten biologischen DMARDs.

Während der 24-wöchigen Behandlungsperiode traten unter der 2-mg- und 4-mg-Baricitinib-Dosis häufiger unerwünschte Ereignisse auf als mit Placebo (71% beziehungsweise 77% gegenüber 64%), einschließlich Infektionen (44% und 40% versus 31%). Schwere Nebenwirkungen wurden in den drei Behandlungsgruppen mit einer Häufigkeit von 4%, 10% und 7% beobachtet. In der 4-mg-Baricitinib-Gruppe ereigneten sich zwei größere kardiovaskuläre Zwischenfälle, darunter ein tödlich verlaufender Schlaganfall; zwei Patienten entwickelten einen nicht-melanomatösen Hauttumor. Außerdem war die Einnahme von Baricitinib mit einem kleinen Rückgang in

der Konzentration von Neutrophilen und Anstiegen im Serumcreatinin- und Low Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterol-Spiegel verknüpft.

Fazit der Studienautoren

Die vorliegende Studie belegt die klinische Wirksamkeit einer selektiven Hemmung von JAK1 und JAK2 mit einer einmal täglich oral verabreichten Dosis von Baricitinib bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die zuvor refraktär war, sowohl gegenüber einer aggressiven Behandlung mit konventionellen synthetischen als auch neueren biologischen DMARDs. Die Behandlungseffekte nach 12 Wochen waren mit der höheren Baricitinib-Dosis von 4 mg größer als mit der 2-mg-Dosis. Die Nebenwirkungen von

Baricitinib umfassten leichtere Infektionen sowie abnorme Laborergebnisse im Hinblick auf LDL-Cholesterol- und Creatininspiegel, die aber nicht zu einem Therapieabbruch führten. Der Behandlungserfolg von Baricitinib war unabhängig von der Anzahl und dem Typus der zuvor eingesetzten Medikamente. Die Aufgabe weiterer Studien ist es nun, die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit des selektiven JAK1- und JAK2-Inhibitors näher zu untersuchen.

Quelle

Genovese MC, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016;374:1243–52.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Ovarialkarzinom

Cediranib in der Erhaltungsphase verlängert progressionsfreies Überleben

Patientinnen mit rezidivierendem, Platin-sensitivem Ovarialkarzinom profitieren von einer Erhaltungstherapie mit dem oralen VEGF(Vascular endothelial growth factor)-Inhibitor Cediranib, so das Ergebnis der kürzlich im Lancet veröffentlichten ICON6(International collaboration for ovarian neoplasia)-Studie.

Das Ovarialkarzinom führt zu den meisten Todesfällen unter den malignen gynäkologischen Neoplasien. Initial spricht es relativ gut auf Operation und Platin-basierte Chemotherapie an. Trotzdem entwickeln die meisten Patienten ein Rezidiv. Weitere Chemotherapien sind oft wirksam, jedoch werden die Zeitspannen bis zum Fortschreiten der Erkrankung immer kürzer. Ein Fokus in der Forschung ist daher auf Erhaltungstherapien gerichtet. In den letzten Jahren konnte ein Benefit bei der Applikation von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) gezeigt werden, die das progressionsfreie und Gesamtüberleben verbesserte (ICON7-Studie). Cediranib, ein oraler pan-VEGF-Inhibitor, war bereits in der Monotherapie des Ovarialkarzinoms wirksam. Er sollte nun in der ICON6-Studie in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie und in der Erhaltungsphase getestet werden.

ICON6-Studie

In die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie wurden 456 Patientinnen mit einem rezidivierten Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom eingeschlossen (Tab. 1). Die Platin-basierte First-Line-Chemotherapie musste mindestens sechs Monate zurückliegen. In einem 2:3:3-Verhältnis wurden die Teilnehmer in drei Arme randomisiert, in denen sie sechs neue Zyklen einer Platin-haltigen Chemotherapie alle drei Wochen erhielten:

- Arm A: plus Placebo und mindestens 18 Monate Erhaltung mit Placebo
- Arm B: plus täglich 20 mg Cediranib und mindestens 18 Monate Erhaltung mit Placebo
- Arm C: plus täglich 20 mg Cediranib und mindestens 18 Monate Erhaltung mit 20 mg Cediranib

Im Median waren die Patientinnen 62 Jahre alt und hatten einen ECOG(Eastern cooperative oncology

Tab. 1. ICON6-Studie: Studiendesign [nach Ledermann JA, et al. 2016]

Erkrankung	Rezidivierendes Ovarialkarzinom
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, international, multizentrisch
Studienteilnehmer	456
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie/Placebo + Placebo (A) • Chemotherapie/Cediranib + Placebo (B) • Chemotherapie/Cediranib + Cediranib (C)
Primärer Endpunkt	PFS in A) und C)
Sekundäre Endpunkte	PFS (A/B/C), OS, Toxizität, Lebensqualität
Sponsor/Mitarbeit	Medical Research Council, Cancer Research UK, Canadian Cancer Society Research Institute, Cancer Australia, National Gynecological Cancer Centre, Astra Zeneca
Studienregistrierungsnummer	NCT00532194 (ClinicalTrials.gov), u.a.

PFS: progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben

group)-Performance-Status von 0 oder 1 (auf einer Skala von 0 bis 5; je niedriger der Wert, umso besser die Verfassung des Patienten).

Ein Teil des ursprünglich geplanten primären Endpunkts – die Ermittlung

des Gesamtüberlebens (OS) in einer Extensionsphase – musste geändert werden, da der Hersteller während der laufenden Studie die Entwicklung von Cediranib aufgrund von enttäuschenden Ergebnissen bei anderen Tumorentitäten einstellte. Der neue primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) in den Armen A und C. Sekundäre Endpunkte beinhalteten OS, Vergleich des PFS aller drei Arme, sowie Toxizität und Lebensqualität.

Studienergebnisse

Im medianen Follow-up von 19,5 Monaten hatten 90% (410 von 456) der Teilnehmer eine Progression der Erkrankung. Das PFS im Arm C lag bei 11,0 Monaten (95%-Konfidenzintervall [KI] 10,4–11,7) und bei 8,7 Monaten (95%-KI 7,7–9,4) im Arm A. Das Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,56 (95%-KI 0,56–0,72; $p < 0,0001$).

Das Gesamtüberleben konnte noch nicht exakt bestimmt werden, da bis zur Auswertung erst 52% der Teilnehmer verstorben waren. Das mediane OS für Arm C betrug 26,3 Monate (95%-KI 23,8–30,0) und für Arm A 21,0 Monate (95%-KI 17,7–27,6). Der Unterschied

war nicht signifikant (HR 0,77; 95%-KI 0,55–1,07; $p = 0,11$).

Die Abbruchraten aufgrund von toxischen Effekten waren in allen drei Armen hoch (17% vs. 37% vs. 48%), wobei der Abbruch meist in der Phase der Chemotherapie erfolgte. Diarrhö, Übelkeit und Fatigue traten am häufigsten auf. Diarrhö, Neutropenie, Veränderungen der Stimme und Hypertension wurden während der Chemotherapie plus Cediranib häufiger verzeichnet als unter Chemotherapie alleine. Während der Erhaltungsphase mit Cediranib kam es vermehrt zu Hypothyreosen, Veränderungen der Stimme und Diarrhö. Die Inzidenz von erhöhtem Blutdruck konnte reduziert werden und unterschied sich nicht mehr signifikant von Placebo. Die Lebensqualität im Arm C war zwar besser, jedoch nicht klinisch oder statistisch signifikant.

Fazit

Frauen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom profitieren von einer kombinierten Platin-basierten Chemotherapie mit Cediranib und einer darauf folgenden Erhaltungsphase mit Cediranib im Ver-

gleich zur Chemotherapie alleine. Die Studie zeigt, wie wichtig die Erhaltungsphase ist, da nach dem Absetzen von Cediranib nach der Chemotherapie der Benefit verloren ging. Damit konnte nach der Studie mit Bevacizumab erneut veranschaulicht werden, wie relevant VEGF für das Fortschreiten der Erkrankung ist. Bedauerlich ist die Tatsache, dass die Studie verkürzt werden musste, wodurch die Aussagekraft für das OS reduziert wurde. Die Ergebnisse von ICON6 haben aber die Entwicklung von Cediranib wieder befeuert. Eine Zulassung wurde bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA bereits beantragt.

Quelle

Ledermann JA, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1066–74.

Dr. Matthias Desch,
Wien

Kopfschmerz

AMG 334, ein monoklonaler Antikörper gegen CGRP zur Prophylaxe der episodischen Migräne

Eine 70-mg-Dosis von AMG 334, einem Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor, injiziert alle vier Wochen, rechtfertigt in einer größeren Phase-II-Studie den Einsatz zur Prophylaxe der episodischen Migräne.



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

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ist ein wichtiger Botenstoff in der Pathophysiologie der Migräne. CGRP wird während Migräneattacken ausgeschüttet. Die parenterale Gabe von Sumatriptan reduziert die CGRP-Spiegel dramatisch und in zeitlicher Assoziation mit der Besserung der Migräne-Symptome. Daher wurden humanisier-

te Antikörper gegen das Peptid selbst oder gegen den CGRP-Rezeptor mit der Intention entwickelt, diese Substanzen als Prophylaktika einzusetzen. Für eine Reihe der CGRP-Antagonisten liegen bereits die positiven Daten von Phase-II-Studien vor. AMG 334 ist ein humanisierter IgG-2-monoklonaler Antikörper, der hochpotent und selektiv

an den CRGP-Rezeptor bindet. Die Halbwertszeit beträgt 21 Tage und der Antikörper muss subkutan einmal im Monat injiziert werden. Er hat eine Größe, die es ihm nicht erlaubt die Bluthirnschranke zu überwinden und zentrale CRGP-Rezeptoren anzugreifen.

In die vorliegende multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden Migräne-Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit 4 bis 14 Migränetagen pro Monat eingeschlossen (Tab. 1). Es handelte sich um eine Dosisfindungsstudie, in der AMG 334 7 mg, 21 mg und 70 mg mit Placebo verglichen wurden. Der primäre Endpunkt war die Änderung der Migränetage pro Monat zwischen einer Baseline von vier Wochen und der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Außerdem wurden Nebenwirkungen erfasst. Nach der randomisierten Studie kann-

Tab.1. Studiendesign [nach Sun H, et al. 2016]

Erkrankung	Migräneprophylaxe
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von AMG 334
Studientyp/Phase	Intervention/Phase II
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, parallel, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	483
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • AMG 334; 7 mg, 21 mg oder 70 mg • Placebo
Primäre Endpunkte	Änderung der monatlichen Migränetage in den letzten 4 Wochen der 12-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase
Sponsor	Amgen
Studienregister-nummer	NCT01952574 (ClinicalTrials.gov)

ten die Patienten in eine offene Studie wechseln. Zwischen August 2013 und Juni 2014 wurden 483 Patienten in die Studie eingeschlossen. 160 erhielten Placebo, 108 7 mg, 108 21 mg und 107 70 mg AMG 334. Der Antikörper wurde alle vier Wochen subkutan injiziert. Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt, und 82% waren Frauen. Die mittlere Dauer der Migräne lag bei 20 Jahren, die durchschnittliche Zahl der Migrä-

netage pro Monat bei 8,7 und die Zahl der Migräneattacken bei 5,4. Unter Placebo betrug die Reduktion der Migränetage pro Monat 2,3. Unter 7 mg AMG 334 betrug die Reduktion 2,2 Tage und war nicht signifikant von Placebo unterschiedlich. Die Reduktion für die 21-mg-Dosis betrug 2,4 Tage und war ebenfalls nicht signifikant von Placebo unterschieden. Die 70-mg-Dosis war signifikant wirksamer und führte zu einer Reduktion um 3,4 Migränetage pro Monat. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,021 signifikant. Die 50%-Responderrate betrug 30% für Placebo, 29% für 7 mg AMG 334, 34% für 21 mg AMG 334 und 46% für die 70-mg-Dosis. Dieser Unterschied war für die hohe Dosis signifikant. AMG 334 wurde sehr gut vertragen. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit der Behandlung assoziiert waren. Alle anderen Nebenwirkungen waren in der Placebo-Gruppe gleich häufig wie in den drei Verum-Gruppen. Neun der 316 Patienten, entsprechend 2%, entwickelten neutralisierende Antikörper. Bei den Laboruntersuchungen ergaben sich keine Veränderungen.

Kommentar

Die Ergebnisse des Antikörpers der Firma Amgen ähneln denen der Phase-II-Studien der CGRP-Antikörper

von Lilly, Teva und Alder. Die Antikörper selbst unterscheiden sich, bei den Substanzen von Lilly, Alder und Teva handelt es sich um Antikörper gegen das CGRP-Molekül, beim Antikörper der Firma Amgen um einen Antikörper, der an den CGRP-Rezeptor bindet. Offenbar hat dies aber weder Konsequenzen für die Wirksamkeit, noch für Nebenwirkungen. Besonders hervorzuheben ist das gute Nebenwirkungsprofil der CGRP-Antikörper. Die Wirksamkeit ähnelt der Wirksamkeit von Betablockern oder Antiepileptika. Die neuen CGRP-Antikörper sind daher am ehesten geeignet, wenn sie in den Phase-III-Studien ihre Wirksamkeit bei Patienten belegen, bei denen die derzeitige prophylaktische medikamentöse Therapie nicht wirkt, nicht toleriert wird oder kontraindiziert ist.

Quelle

Sun H, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15:382–90.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Neues in der medikamentösen Therapie der Hepatitis C

Multiples Myelom –
Daratumumab plus Bortezomib/Dexamethason verlängert PFS deutlich

Therapiehinweise

Schmerztherapie

Botulinumtoxin A zur Behandlung chronisch neuropathischer peripherer Schmerzen

Zwei lokale Injektionen von Botulinumtoxin A bei Patienten mit chronisch neuropathischen, durch periphere Nervenläsion bedingten Schmerzen sind einer Behandlung mit Placebo überlegen, so das Ergebnis einer in der Zeitschrift *Lancet Neurology* veröffentlichten Studie. Eine Allodynie scheint einen prädiktiven Wert für den Therapieerfolg zu haben.

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

Botulinumtoxin A (Botox®) ist seit Langem zur Behandlung von Dystonien und seit einiger Zeit auch zur Behandlung der Spastik zugelassen. Eine weitere Zulassung besteht für die chronische Migräne. Die klinische Erfahrung in der Vergangenheit hatte immer wieder gezeigt, dass Patienten, bei denen eine Dystonie im Rahmen einer peripheren Nervenschädigung auftrat, nicht nur über eine Reduktion der dystonen Muskelbewegungen und der Muskelkrämpfe berichteten, sondern auch über eine Reduktion ihrer Schmerzen. Physiologischer Hintergrund der Wirkung von Botulinumtoxin in diesen Fällen ist offenbar

eine Bindung an periphere C-Fasern. Kleinere Studien bei neuropathischen Schmerzen wie beispielsweise der postzosterischen Neuralgie hatten eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A gezeigt. Sorgfältig geplante und durchgeführte randomisierte Placebo-kontrollierte Studien gab es aber bisher nicht.

Die vorliegende Studie wurde in Frankreich und Brasilien durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen mit einem mittleren Schmerzscore von mindestens 4 auf einer Skala von 0 bis 10 und einer Schmerzdauer von mindestens sechs Monaten. Die meisten Patienten hatten eine traumatische oder chirurgisch verursachte periphere Nervenschädigung. Die Patienten erhielten entweder zwei subkutane Gaben von Botulinumtoxin im schmerzhaften Areal mit bis zu 300 Einheiten oder Placebo im Abstand von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Änderung verglichen mit der Baseline der vom Patienten berichteten mittleren wöchentlichen Schmerzintensität über einen Zeitraum von 24 Wochen nach der ersten Injektion. Zwischen Oktober 2010 und August 2013 wurden 152 Patienten gescreent und 68 randomisiert. Für die Endauswertung in der Intention-to-treat-Analyse standen die Ergebnisse von 34 Patienten in der Botulinumtoxin-A-Gruppe und 32 Patienten in der Placebo-Gruppe zur Verfügung. Die Patienten waren

im Mittel 52 Jahre alt, und jeweils die Hälfte waren Männer und Frauen. Bei 45% war der Schmerz im Bereich der oberen Extremität lokalisiert, bei 37% an der unteren Extremität und bei den übrigen am Rumpf. Die mittlere Dauer der chronischen Schmerzen betrug 5,7 Jahre, und die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 betrug 6,5. Zwei Drittel der Patienten waren mit trizyklischen Antidepressiva vorbehandelt und 30% mit Gabapentin oder Pregabalin, 50% nahmen Opioide ein.

Die mittlere Schmerzintensität in der Baseline betrug in der Botulinumtoxin-A-Gruppe 6,5 und nach 24 Wochen 4,6. In der Placebo-Gruppe war die Schmerzintensität bei der Baseline 6,4 und am Ende der Behandlung 5,8. Der Unterschied zwischen Botulinumtoxin A und Placebo war signifikant ($p < 0,0001$). Über die Zeit gemessen war der Therapieeffekt bereits nach zwei Wochen nachweisbar und hielt über 24 Wochen an. Bei den sekundären Zielparametern waren paroxysmale einschließende Schmerzen und die Allodynie ebenfalls unter Botulinumtoxin A signifikant gebessert. Bei einer Skala, die Angst maß, fand sich eine signifikante Besserung, die Depressionsskala war unverändert. Die Schlafqualität besserte sich ebenfalls unter der Behandlung mit Botulinumtoxin A.

Kommentar

Dies ist die erste große, gut geplante und durchgeführte Studie zum therapeutischen Einsatz lokaler Botulinumtoxin-A-Injektionen bei chronisch neuropathischen Schmerzen. Der Therapie-Unterschied ist in absoluten Zahlen nicht sehr groß, aber signifikant. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten bereits seit mehr als fünf Jahren unter den chronisch neuropathischen Schmerzen litten und eine gleichzeitig bestehende kombinierte medikamentöse Schmerztherapie offenbar nicht ausreichend wirksam war. Der große Vorteil von Botulinumtoxin A ist, dass keine zentralen Nebenwirkungen auftreten. Es wurde von den Patienten lediglich über Schmer-

Tab. 1. Studiendesign [nach Attal N, et al. 2016]

Erkrankung	Chronisch neuropathische periphere Schmerzen
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Gabe von Botulinumtoxin A in der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase IV
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	66
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Botulinumtoxin A, subkutan, max. 300 Einheiten (n=34) • Placebo (n=32)
Primärer Endpunkt	Schmerzintensität (0 bis 10)
Sponsor	Hospital Ambroise Paré Paris
Studienregisternummer	NCT01251211 (ClinicalTrials.gov)

zen an der Injektionsstelle geklagt. Die Autoren berechneten auch, wie sich ihre Studie in die bisherigen Metaanalysen, die eine Number needed to treat berechnet hatten, einfügt. Die Number needed to treat in dieser Studie betrug 7,3 verglichen mit Pregabalin mit 7,7, potenten retardierten Opioiden mit 4,3 und trizyklischen Antidepressiva

mit 3,6. Derzeit handelt es sich bei der lokalen Anwendung von Botulinumtoxin noch um eine Off-Label-Indikation. Sie ist aber erwägenswert bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie wegen Nebenwirkungen nicht tolerieren oder bei denen Opiode wegen einer hohen Suchtgefahr nicht eingesetzt werden können.

Quelle

Attal N, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:555–65.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Blutungen

Intrazerebrale Blutungen unter neuen Antikoagulanzen

Bei intrazerebralen Blutungen unter Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) haben Patienten eine hohe Sterblichkeit und eine schlechte Prognose, so das Ergebnis einer prospektiven Beobachtungsstudie.

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

Die am meisten gefürchtete Komplikation einer oralen Antikoagulation ist die intrazerebrale Blutung. Unter Vitamin-K-Antagonisten beträgt die Sterblichkeit zwischen 40 und 50%, wobei dieses sehr häufig durch ein Größenwachstum des Hämatoms bedingt ist. Die überlebenden Patienten haben meistens schwere neurologische Ausfälle. Die RASUNOA-Studie, initiiert von Roland Veltkamp in London (früher Heidelberg), sammelt an 38 Stroke-Units in Deutschland Daten von 61 Patienten mit Antikoagulanzen-induzierten Hirnblutungen. Zwischen Februar 2012 und Dezember 2014 wurden 61 konsekutive Patienten mit nichttraumatischen intrazerebralen Blutungen erfasst, die mit NOAKs behandelt wurden. 45 von ihnen kamen für eine Subgruppenanalyse in Betracht, die das Hämatomwachstum untersuchte. 25 der 61 Patienten mit NOAK-assoziiierter intrakranieller Blutung waren weiblich, das mittlere Alter betrug 76 Jahre. Der mediane Wert auf der NIHSS-Skala (**Kasten**) bei Aufnahme betrug 10, das mittlere Hämatom-Volumen betrug 23,7 ml. Bei den Patienten, bei

denen eine sequenzielle Bildgebung vorlag, wurde bei 17 von 45, entsprechend 38%, eine Größenzunahme der Blutung beobachtet. Die Sterblichkeit betrug innerhalb der ersten drei Monate 28%, und 65% der Betroffenen hatten schwere neurologische Ausfälle, definiert als Wert auf der modifizierten Rankin-Skala zwischen 3 und 6. 57% der Patienten wurden mit Prothrombinkomplex behandelt, wobei dies offenbar keinen Einfluss auf das Größenwachstum der Blutung hatte. Die Gabe von Prothrombinkomplex hatte auch keinen Einfluss auf den Outcome.

 **Kommentar**

In absoluten Zahlen ist das Risiko intrazerebraler Blutungen bei Patienten, die mit NOAKs behandelt werden, gegenüber Vitamin-K-Antagonisten signifikant um 50 bis 80% reduziert. Kommt es allerdings zu einer Blutung, ist die Prognose genauso schlecht wie bei Patienten, die unter Vitamin-K-Antagonisten bluten. Das deutsche Register zeigt auch, dass sehr wahrscheinlich die Gabe von Prothrombinkomplex die Prognose nicht beeinflusst. Seit Kur-

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Skala zur klinischen Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls, von 0 (keine Symptome) bis max. 42 Punkte:

- 0–4 Punkte: Leichter Schlaganfall
- 5–15 Punkte: Mittelschwerer Schlaganfall
- 16–20 Punkte: Mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall
- 21–42 Punkte: Schwerer Schlaganfall

zem steht mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot für Patienten zur Verfügung, die mit Dabigatran behandelt werden. Ob die Gabe dieses Antidots das Größenwachstum von Dabigatran-induzierten intrazerebralen Blutungen reduziert, ist bisher nicht bekannt. Im Laufe des Jahres ist auch mit der Zulassung von Andexanet alfa zu rechnen, einem spezifischen Antidot für Faktor-Xa-Antagonisten. Auch hier gibt es bisher keinerlei Informationen, ob das Größenwachstum von Blutungen und die Prognose insgesamt verbessert werden kann.

Quelle

Purrucker JC, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016;73:169–77.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Zerebrale Blutungen

Erhöhen Statine das Risiko zerebraler Blutungen nach ischämischem Insult?

Eine Vorbehandlung mit Statinen oder eine frühe Initiierung von Statinen führt beim ischämischen Insult nicht zu einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen. Dies gilt auch für Patienten, die lysiert werden. Dies ergab die Analyse von Daten des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). Die Daten der 90-Tage-Mortalität zeigen möglicherweise einen Nutzen der Statin-Therapie.



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

Es herrscht weiterhin eine sehr heftige Debatte darüber, ob Statine in der Sekundärprävention des ischämischen Insultes zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen führen. Während eine entsprechende Beobachtung in der SPARCL-Studie [2] und der Heart Protection Study [1] gemacht wurde, zeigten Register-Studien keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und dem Risiko intrazerebraler Blutungen [3]. Bisher wurde nicht gut untersucht, ob beispielsweise bei Patienten, die unter Statin-Einnahme lysiert werden, das Risiko intrazerebraler Blutungen erhöht ist.

Die vorliegende Studie wurde mit den Daten des Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) durchgeführt, einem internationalem Industrie-unabhängigem Register. Analysiert wurden Patienten mit einem ischämischen Insult, die entweder mit einem Statin vorbehandelt waren oder bei denen innerhalb von drei Tagen nach dem akuten ischämischen Ereignis eine Statin-Therapie begonnen wurde. Die Kontrollgruppe konzentrierte sich auf Propensity Score-gematchten Patienten, die keine Statine erhielten. Untersucht wurden akute symptomatische intrazerebrale Blutungen, zerebrale Blutungen in der Postakutphase und die Sterblichkeit in den nächsten drei Monaten.

In die Ergebnisse gingen die Daten von 8535 Patienten mit ischämischem Insult ein. Das mittlere Alter betrug 70 Jahre, 54% der Patienten waren männlich. Der mediane Wert auf der NIH-Schlaganfall-Skala betrug 13 (Kasten). Das Odds-Ratio für symptomatische intrazerebrale Blutungen betrug 1,33 und war statistisch nicht signifikant.

Alle intrazerebralen Blutungen, also auch asymptomatische Blutungen, hatten ein Odds-Ratio von 1,35, was ebenfalls nicht signifikant war. Auch die neue Initiierung von Statinen innerhalb von drei Tagen führte nicht zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen. Bei Patienten, die lysiert wurden, ergab sich unter Statin-Einnahme ebenfalls kein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen. Es zeigte sich ein Trend zugunsten einer verminderten 90-Tage-Sterblichkeit bei Patienten, die zuvor Statine eingenommen hatten (Hazard-Ratio [HR] 0,84) mit einem signifikanten Nutzen der Statine, wenn diese früh nach dem ischämischen Ereignis initiiert wurden (HR 0,67).



Kommentar

Die Daten der hier vorliegenden großen Analyse sind sehr beruhigend, da sie zeigen, dass es kein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen bei Patienten gibt, die einen ischämischen Insult erleiden und zuvor Statine eingenommen hatten. Dies gilt besonders auch für Patienten, die eine Thrombolyse erhalten. Im praktischen Alltag hätte dies ohnehin keine Konsequenzen gehabt, da eine vorherige Statin-Einnahme nicht rückgängig gemacht werden kann. Für den praktischen Alltag viel wichtiger ist die Beobachtung, dass die im Rahmen der Sekundärprävention früh initiierte Gabe von Statinen ebenfalls nicht zu einem erhöhten Risiko intrazerebraler Blutungen führte. Frühere Studien hatten gezeigt, dass Statine insgesamt die Prognose ischämischer Insulte verbessern und dass das Absetzen eines Statins bei einem Patienten mit einem frischen ischämi-

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Skala zur klinischen Beurteilung der Schwere eines Schlaganfalls, von 0 (keine Symptome) bis max. 42 Punkte:

- 0–4 Punkte:
Leichter Schlaganfall
- 5–15 Punkte:
Mittelschwerer Schlaganfall
- 16–20 Punkte:
Mittelschwerer bis schwerer Schlaganfall
- 21–42 Punkte:
Schwerer Schlaganfall

schen Insult den Outcome verschlechtert. Ob diese Ergebnisse auch für andere Methoden der Cholesterolsenkung gelten, ist allerdings bisher nicht bekannt.

Quelle

Scheitz JF, et al. Statins and risk of poststroke hemorrhagic complications. *Neurology* 2016;86:1590–6.

Literatur

1. Collins R, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–67.
2. Goldstein LB, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–70.
3. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:2149–56.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener,
Essen

Vorhofflimmern/intrakranielle Blutung

Orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und intrakranieller Blutung

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrazerebrale Blutung erlitten und ein hohes Risiko für eine zerebrale Ischämie haben, ist eine spätere erneute orale Antikoagulation wirksam. Das ist das Ergebnis einer in der Zeitschrift *Circulation* veröffentlichten Studie.

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

Zwei kürzlich publizierte retrospektive Registerstudien hatten gezeigt, dass eine erneute Antikoagulation zerebrale Ischämien verhindert, ohne das Risiko einer erneuten intrakraniellen Blutung zu erhöhen. Die hier vorliegende Studie griff auf die National Health Insurance Research Database in Taiwan zurück. Es wurden 307 640 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 identifiziert (**Kasten**). Innerhalb dieser Population hatten 12 917 Patienten eine intrakranielle Blutung erlitten. Diese Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: keine antithrombotische Therapie, Thrombozytenfunktionshemmer oder Warfarin. Patienten, die eine intrazerebrale Blutung erlitten hatten, hatten für alle Risikofaktoren und Begleiterkrankungen höhere Prävalenzen als Patienten, die keine intrazerebrale Blutung erlitten hatten. Erstaunlicherweise erhielten von den 307 640 Patienten insgesamt 157 829 keine antithrombotische Therapie. Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich drei Jahren erlitten 3857 Patienten, entsprechend 2,4%, eine intrakranielle Blutung und 21 017 Patienten, entsprechend 13,3%, einen ischämischen Insult. Die Inzidenzrate intrakranieller Blutungen betrug bei Patienten, die bereits einmal eine intrakranielle Blutung erlitten hatten, 4,2/100 Personenjahre, verglichen mit 0,6/100 Personenjahre bei den Patienten, die keine intrakranielle Blutung in der Vergangenheit hatten. Auch wenn für alle Risikofaktoren adjustiert wurde, war eine vorausgegangene intrazerebrale Blutung ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Blutungen mit einem Hazard-Ratio (HR) von 5,27. Prädiktoren für eine erneute intrakranielle Blutung waren

Diabetes mellitus und das Vorliegen einer vaskulären Erkrankung. Bei den Patienten, die eine antithrombotische Therapie erhielten, war die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern nicht mit einer Risikoreduktion für ischämische Insulte verknüpft (HR 0,90), aber mit einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen (HR 1,35). Für Patienten, die oral antikoaguliert wurden, war das Risiko ischämischer Insulte verglichen mit Patienten, die keine antithrombotische Therapie erhielten, mit einem Hazard-Ratio von 0,66 signifikant erniedrigt. Das Risiko intrakranieller Blutungen war mit einem Hazard-Ratio von 1,60 erhöht. Die Number needed to treat, um einen ischämischen Insult zu verhindern, betrug 37, und die Number needed to harm für eine erneute intrakranielle Blutung betrug 56.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen Studie aus Taiwan zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrakranielle Blutung erlitten haben, ein hohes Risiko aufweisen, einen ischämischen Insult zu erleiden, wenn sie keine antithrombotische Therapie erhalten. Die Studie zeigt auch, was bereits bekannt ist: Acetylsalicylsäure ist nicht besser als keine antithrombotische Therapie, wenn es um die Risikoreduktion der ischämischen Insulte geht, sondern führt lediglich zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Eine erneute Antikoagulation mit Warfarin reduzierte das Risiko ischämischer Insulte mehr, als dass es das Risiko intrakranieller Blutungen erhöhte. Leider berichteten die Autoren nicht über die Mortalität. Dies wäre wichtig gewesen, da die Prognose ischämischer Insulte besser ist als die

CHA₂DS₂-VASc-Score: Einschätzung des Schlaganfallrisikos (max. Punktzahl: 9)

C: Kongestive Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion	1 Punkt
H: Arterielle Hypertonie,	1 Punkt
A ₂ : Alter ≥ 75 Jahre	2 Punkte
D: Diabetes mellitus,	1 Punkt
S ₂ : Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke/ Thromboembolie	2 Punkte
V: Vaskuläre Erkrankung	1 Punkt
A: Alter 65-74	1 Punkt
Sc: Geschlecht (weiblich)	1 Punkt

Prognose intrakranieller Blutungen. Gesundheitsregister sind immer mit einem Bias versehen, da in die Ergebnisse auch die Entscheidungen von Ärzten einfließen, die im individuellen Fall über Nutzen und Risiko entscheiden müssen. Die Studie fügt sich aber gut in die Ergebnisse der deutschen Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern und intrakraniellen Blutungen ein, die ebenfalls bei Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation eine signifikante Reduktion von ischämischen Insulten ohne eine signifikante Erhöhung der Rate erneuter intrakranieller Blutungen fand [1].

Quelle

Chao TF, et al. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation* 2016;133:1540-7.

Literatur

1. Kuramatsu JB, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Schlaganfall

Therapie Antikoagulanzen-induzierter intrakranieller Blutung

Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen im Rahmen einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten scheint Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) wirksamer zu sein als gefrorenes Frischplasma (FFP), so das Ergebnis der INCH-Studie. Dies bezieht sich auf die Normalisierung des International Normalized Ratio (INR) sowie auf die Größenzunahme des initialen Hämatoms.



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

Die Vitamin-K-Antagonisten-induzierte intrakranielle Blutung ist die am meisten gefürchtete Komplikation einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien. Die Inzidenz Vitamin-K-Antagonisten-induzierter intrakranieller Blutungen liegt zwischen 0,3 und 1 % pro Jahr. Die Sterblichkeit beträgt 30 bis 50 %, wobei der wichtigste Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit die Größenzunahme der initialen Blutung ist. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, eine solche Blutung zu behandeln, nämlich PCC oder FFP. Eine Operation verbietet sich in den meisten Fällen, da eine signifikante Störung der Gerinnung vorliegt. Retrospektive Registerdaten hatten in der Vergangenheit nahegelegt, dass es bezüglich des Outcomes keinen Unterschied macht, ob Patienten mit PCC oder FFP behandelt werden. Die *INCH-Studie* ist die erste Studie, die die Frage der besseren Wirksamkeit der beiden Therapieansätze in einem prospektiven randomisierten Design untersuchte.

Es handelte sich um eine Investigator-initiierte (IIT), multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Studie mit verblindeter Adjudizierung der Endpunkte (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten-Therapie, die sich innerhalb von zwölf Stunden nach Symptombeginn in der Klinik vorstellten und bei denen die INR 2,0 oder größer war. Die Patienten erhielten entweder 20 ml/kg FFP oder 30 IE/kg i.v. PCC innerhalb einer Stunde nach dem initialen CT. Der primäre Endpunkt war die Zahl der Patienten mit einer INR von 1,2 oder niedriger innerhalb von drei Stunden nach Beginn der Therapie.

Zwischen August 2009 und Januar 2015 wurden 54 Patienten in die Studie eingeschlossen, 50 erhielten die Studienmedikation, davon 23 FFP und 27 PCC. Zwei von 23 Patienten, entsprechend 9 % in der FFP-Gruppe, erreichten den primären Endpunkt, verglichen mit 18 von 27 (67 %) in der PCC-Gruppe. Dieser Unterschied war mit einer Odds-Ratio von 30,6 statistisch signifikant. 13 Patienten starben, davon acht in der FFP-Gruppe und fünf in der PCC-Gruppe. Innerhalb der ersten drei Tage traten drei thromboembolische Komplikationen auf und innerhalb von zwölf Tagen sechs. Die Zahl unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen gleich häufig. Das CT nach drei Stunden zeigte eine Zunahme des Hämatoms um 24 ml in der FFP-Gruppe und um 9,7 ml in der PCC-Gruppe. Nach 24 Stunden waren die entsprechenden Zahlen 22 ml und 8 ml. Eine Größenzunahme von über 33 % oder Tod wurde bei 60 % in der FFP-Gruppe beobachtet und bei 30 % in der PCC-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.



Kommentar

Die Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde, ist die erste randomisierte, prospektive Studie, die die beiden Therapieansätze FFP und PCC bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten in einem randomisierten Design untersuchte. Die Rekrutierung in die Studie war außerordentlich schwierig, was erklärt, warum letztendlich in sechs Jahren nur 50 Patienten tatsächlich behandelt wurden. Die Zahl der behandelten Patienten war viel zu gering, um Aussagen darüber zu machen, ob die beiden Therapien sich in ihrer Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte unter-

Tab. 1. Studiendesign (INCH, International normalized ratio [INR] normalization in coumadin associated intracerebral haemorrhage) [Steiner et al. 2016]

Erkrankung	Schlaganfall/ intrakranielle Blutungen
Studienziel	PCC und FFP für Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten
Studientyp/Phase	Intervention/Phase IV
Studiendesign	Multizentrisch, prospektiv, randomisiert, offen, verblindete Adjudizierung der Endpunkte
Eingeschlossene Patienten	50
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • PCC; 30 I.E./kg i.v. (n = 23) • FFP; 20 ml/kg i.v. (n = 27)
Primäre Endpunkte	INR \leq 1,2 innerhalb von 3 Stunden nach Beginn der Infusion
Sponsor	Universität Heidelberg
Studienregisternummer	2008-005 653-37 (EudraCT)

FFP: gefrorenes Frischplasma; INR: International Normalized Ratio; i. v.: intravenös; PCC: Prothrombin-komplexkonzentrat

scheiden. Bezogen auf die Surrogatparameter Normalisierung der INR, Zeit bis zur Normalisierung der INR und Größenzunahme des initialen Hämatoms war aber PCC gegenüber FFP eindeutig überlegen. FFP hat darüber hinaus das Problem, dass es bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden kann. Im Gegensatz zu dem neuen spezifischen Gegenmittel gegen Thrombinantagonisten und Faktor-Xa-Antagonisten haben PCC und FFP auch prothrombotische Eigenschaften, die in ischämischen Insulten und Lungenembolien resultieren können. Bezogen auf den derzeitigen Therapiestandard sollte PCC als Therapie der ersten Wahl bei Phenprocoumon-induzierten intrakraniellen Blutungen eingesetzt werden. Für die neuen Antikoagulanzen kommt schon jetzt Idarucizumab für Dabigatran zum Einsatz, während die Zulassung von Andexanet alfa für die Faktor-Xa-Hemmer noch aussteht.

Quelle

Steiner T, et al. Fresh frozen versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016;15:566-573.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Neue Cholesterol-Senker

Evolocumab bei Patienten mit Statin-induzierten Muskelbeschwerden

Bei Patienten mit Statin-Intoleranz und muskelbezogenen Nebenwirkungen führt die Behandlung mit dem PCSK9-Hemmer Evolocumab verglichen mit Ezetimib über einen Zeitraum von 24 Wochen zu einer signifikant größeren Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel, so das Ergebnis der GAUSS-3-Studie.

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

In der Therapie der Hypercholesterinämie kann es zu Muskelschmerzen oder einer Myopathie kommen. Der Prozentsatz der Patienten, die Statine wegen Muskelschmerzen oder einer Creatinkinase(CK)-Erhöhung absetzen, liegt zwischen 5 und 10%. Außerdem sind Statine bei familiärer Hypercholesterinämie und bei extrem hohen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol(LDL-C)-Werten nicht ausreichend wirksam. Die neue Medikamentengruppe der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Hemmer ist hochwirksam zur Senkung der LDL-C-Spiegel. Soweit bisher abzusehen, haben diese Antikörper keine muskeltoxischen Eigenschaften. In einer zweiphasigen Studie sollte jetzt untersucht werden, bei wie vielen Patienten mit Statin-Therapie und geklagten Muskelschmerzen tatsächlich ein Zusammenhang mit dem eingenommenen Statin

besteht. In einer zweiten Phase sollte bei Patienten mit Muskelbeschwerden die Wirksamkeit des PCSK9-Hemmers Evolocumab untersucht werden (Tab. 1).

Die Studie gliederte sich in zwei Phasen. Initial wurden über vier Wochen alle Statine, Ezetimib und andere Cholesterol-Senker abgesetzt. Im zweiten Studienabschnitt erhielten die Patienten in einem doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Design über einen Zeitraum von zehn Wochen entweder Atorvastatin 20 mg täglich oder Placebo und nach einer 2-wöchigen Auswaschphase die jeweils andere Therapie. Traten ausgeprägte Muskelbeschwerden auf, wurde die jeweilige Behandlungsphase abgebrochen. In der zweiten Studienphase wurden Patienten, die unter Atorvastatin Muskelbeschwerden hatten, in einem doppelblinden, randomisierten Design

entweder oral mit Ezetimib 10 mg oder Placebo-Tabletten behandelt, oder es wurde im Abstand von vier Wochen 420 mg Evolocumab subkutan injiziert. Diese Studienphase umfasste 24 Wochen. Für die zweite Studienphase wurde die prozentuale Reduktion der LDL-C-Plasmaspiegel gemessen.

In die Phase A der Studie wurden 491 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre, ein Drittel der Patienten hatte eine koronare Herzerkrankung, und 25% hatten bereits eine zerebrale Ischämie erlitten. Mehr als 80% der Patienten berichteten in der Vorgeschichte, dass sie drei und mehr Statine in der Vergangenheit nicht vertragen hatten. Die meisten Patienten klagten über Muskelschmerzen, bei etwa 15% der Patienten ließen sich Zeichen einer Myositis nachweisen. Die LDL-C-Spiegel bei Studieneinschluss betragen im Mittel 212 mg/dl. In Teil A der Studie entwickelten 126 der auf Atorvastatin randomisierten 245 Patienten muskelbezogene unerwünschte Ereignisse. In der Parallelgruppe entwickelten 83 von 246 Patienten muskelbezogene Nebenwirkungen. Für die Phase B wurden 218 Patienten aus der Phase A randomisiert. 73 erhielten Ezetimib versus oralem Placebo und 145 Evolocumab versus Placebo.

Bemerkenswert in der Phase A war die Tatsache, dass bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Atorvastatin begann, und die anschließend Placebo erhielten, immerhin 17% unter Placebo über Muskelbeschwerden klagten. Umgekehrt klagten 36% der Patienten, bei denen zunächst Placebo und später Atorvastatin gegeben wurde, unter Placebo über Muskelschmerzen.

Nach 22 bis 24 Wochen betragen die LDL-C-Werte mit Ezetimib 183 mg/dl mit einer absoluten Reduktion von 31 mg/dl. Die prozentuale Reduktion betrug 17%. Mit Evolocumab war der LDL-C-Wert 103 mg/dl mit einer absoluten Reduktion von 107 mg/dl, entsprechend 55%. Muskelsymptome berichteten 29% der Patienten, die mit Ezetimib behandelt wurden sowie 21% der mit Evolocumab behandelten Patienten. Fünf von 73 Patienten der Ezetimib-Gruppe und ein Patient von 145 in der Evolocumab-Behandlungsgruppe beendeten die Therapie wegen Muskelbeschwerden.

Tab. 1. Studiendesign von GAUSS-3 (Goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin intolerant subjects) [Nissen et al. 2016]

Erkrankung	Hypercholesterinämie
Studienziel	Sicherheit und Wirksamkeit von Evolocumab versus Ezetimib bei Statin-Intoleranz mit Muskelbeschwerden
Studientyp/Phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind, doppel-Dummy, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	Phase A: 491; Phase B: 218
Intervention	Phase A: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatin 20 mg täglich, oral • Placebo, oral Phase B: <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 420 mg monatlich, subkutan • Ezetimib 10 mg täglich, oral • Placebo, oral oder subkutan Phase C (offene Verlängerungsstudie): <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab alle 2 Wochen oder monatlich
Primärer Endpunkt	Änderung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol-Werts nach 22 bzw. 24 Wochen
Sponsor	Amgen
Studienregisternummer	NCT01984424 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Kommentar**

Ein nicht unerheblicher Prozentsatz von Patienten mit Hypercholesterinämie, die mit Statinen behandelt werden, entwickeln entweder in Ruhe oder bei Belastung Muskelschmerzen, wobei einige eine CK-Erhöhung und etwa 2 bis 3 % sogar eine Myositis entwickeln. Bei diesen Patienten war bisher die einzige therapeutische Alternative Ezetimib. Dieser Cholesterin-Senker ist allerdings nicht so wirksam wie beispielsweise Atorvastatin. Die neue Medikamentengruppe der Antikörper

gegen den PCSK9-Rezeptor ist in einer Reihe von Phase-II-Studien hochwirksam und einer Behandlung mit Statinen deutlich überlegen. Angesichts der hohen Kosten von etwa 8000 Euro im Jahr eignet sich diese Medikamentengruppe im Moment aber nur zur Behandlung der familiären Hypercholesterinämie. Eine zweite potenzielle Patientengruppe sind Patienten, die Statine nicht tolerieren. Die GAUSS-3-Studie zeigte, das Evolocumab in der Reduktion des LDL-Cholesterols verglichen mit Ezetimib deutlich wirksamer

ist. Ob dieser therapeutische Ansatz allerdings auch vaskuläre Endpunkte wie Herzinfarkt und ischämischen Insult signifikant reduziert, muss noch gezeigt werden.

Quelle

Nissen SE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1580–90.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Herzinsuffizienz**Inkretinbasierte Arzneimittel erhöhen nicht das Herzinsuffizienz-Risiko**

Inkretinbasierte Arzneimittel scheinen nicht generell häufiger mit Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz einherzugehen. Anders als bei dem DPP-4-Hemmer Saxagliptin konnte ein solches Risiko nicht generell für jedes inkretinbasierte Arzneimittel nachgewiesen werden. Dies belegen Auswertungen einer großen bevölkerungsbasierten Untersuchung aus drei Ländern.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg

DPP-4-Hemmer inhibieren das Enzym Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4). Wird DPP-4 gehemmt, können die nach der Nahrungsaufnahme im Darm gebildeten Inkretine ihre physiologische blutzuckerregulierende Wirkung – eine gesteigerte Insulinsekretion und eine verminderte Ausschüttung von Glukagon – länger entfalten. Positiv hervorzuheben sind dabei vor allem die günstigen Effekte auf das Körpergewicht und das geringe Risiko einer Hypoglykämie.

Bislang unterschiedliche Studienergebnisse

Die Sicherheit inkretinbasierter Arzneimittel (DPP-4-Hemmer, GLP-1-Analoga) wird jedoch kontrovers diskutiert. Neben einem möglicherweise erhöhten Risiko für Pankreaserkrankungen rückt auch das erhöhte Risiko einer Herzinsuffizienz zunehmend in den Fokus. In der SAVOR-TIMI-53-Studie wurde eine um 27% signifikant erhöh-

te Rate an Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz unter Therapie mit dem DPP-4-Hemmer Saxagliptin nachgewiesen (Hazard Ratio [HR] 1,27; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,07–1,51). Demgegenüber stehen zwei andere Studien, in denen für die DPP-4-Hemmer Alogliptin (EXAMINE) und Sitagliptin (TECOS) kein erhöhtes Risiko eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Herzinsuffizienz beschrieben wird. Allerdings fand sich nach einer zweiten Analyse der Daten ein um 76% erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung unter Alogliptin bei Patienten ohne Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte. Auch wurden das Design und die Patientenzahlen dieser Studien kritisch gesehen, um insbesondere seltene Nebenwirkungen zu erkennen.

Große retrospektive Kohortenstudie

Aus diesem Grund analysierten kanadische Wissenschaftler im Rahmen

Tab. 1. Studiendesign [nach Filion KB, et al. 2016]

Erkrankung	Diabetes mellitus Typ 2
Studienziel	Zusammenhang zwischen inkretinbasierten Medikamenten und Herzinsuffizienz
Studientyp	Kohortenstudie
Studiendesign	Retrospektiv, beobachtend, multizentrisch, international
Eingeschlossene Patienten	1 499 650 Patienten, bei denen eine antidiabetische Therapie neu begonnen wurde
Intervention	Inkretinbasierte Therapie vs. Therapie mit einer Kombination anderer oraler Antidiabetika
Primärer Endpunkt	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz
Sponsor	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (finanziert durch die Canadian Institutes of Health Research)
Studienregistrierungsnummer	NCT02456428 (ClinicalTrials.gov)

einer retrospektiven Kohortenstudie die Daten von 1 499 650 Patienten aus Kanada, Großbritannien und den USA, die erstmals medikamentös aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 2 behandelt worden waren. Bei 1 419 850 dieser Patienten bestand bei Studienbeginn keine Herzinsuffizienz, 79 800 gaben in der Anamnese eine Herzinsuffizienz an (Tab. 1).

Insgesamt wurden 29 741 Patienten aufgrund einer Herzinsuffizienz stationär behandelt (23 205 mit vorher bekannter Herzinsuffizienz, 6 536 ohne diese Vorerkrankung). Diese Patienten wurden mit jeweils 20 Kontrollen gematcht, die mit anderen oralen Antidiabetika behandelt wurden.

Inkretinbasierte Therapie erhöht das Risiko nicht

Die Inzidenzrate für Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Herzinsuffizienz für alle Patienten betrug 9,2 pro 1000 Personen pro Jahr. In der Gruppe ohne vorher bekannte Herzinsuffizienz lag diese Rate bei 7,5 pro 1000 Patienten pro Jahr, in der Gruppe mit bekannter Herzinsuffizienz bei 43,5 pro 1000 Patienten pro Jahr. In beiden Gruppen stieg die Rate der Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz im Verlauf der Behandlung gegenüber Patienten, die mit einer Kombination anderer oraler Antidiabetika behandelt wurden, nicht an. Dies galt sowohl für Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz (HR 0,86; 95%-KI 0,62–1,19) als auch für Patienten ohne eine Herzinsuffizienz in der Anamnese (HR 0,82; 95%-KI 0,67–1,00). Diese Ergebnisse waren für DPP-4-Hemmer und GLP-1-Analoga ähnlich. Auch die Dauer der Medikamenteneinnahme, die Dauer des Diabetes mellitus oder ein Myokardinfarkt in der Anamnese hatten keinen erkennbaren Einfluss.

Quelle

Filion KB, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *New Engl J Med* 2016; 374: 1145–54.

Literatur

1. Azoulay L, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: International multicentre cohort study. *BMJ* 2016; 352:i581.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Metaanalyse bestätigt Ergebnisse nicht

Nahezu zeitgleich zu der zitierten retrospektiven Kohortenstudie haben chinesische Wissenschaftler eine Metaanalyse von 43 klinischen Studien (n=68 775) und 12 Beobachtungsstudien (n=1 777 358) vorgelegt [1]. Dabei stellen sie einen leichten Anstieg der Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder entsprechenden Risikofaktoren fest, die mit DPP-4-Hemmern behandelt worden waren.

Kommentar

Die große Fall-Kontroll-Studie von Filion et al. zeigt durch die Auswertung von 1,5 Millionen Patienten-Fällen, dass eine anti-diabetische Therapie mit Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren und Glucagon-like Peptid 1(GLP-1)-Analoga nicht zu vermehrten Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz führt. Etwa bei

einem Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz liegt ein Diabetes vor, und diese Patienten weisen eine schlechtere Prognose auf. Gleichzeitig ist das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus deutlich erhöht. Angesichts der hohen Prävalenzrate dieser Komorbiditäten sind die Sicherheitsdaten dieser Analyse beruhigend.

Gleichzeitig schließt die Analyse in Zusammenschau mit anderen Studien (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS) einen positiven Effekt dieser Therapien auf Herzinsuffizienz-Endpunkte aus. Daher besteht Bedarf für Weiterentwicklungen in der diabetischen Therapie. Eine Beschränkung auf das Therapieziel der Senkung der Serumglucose ist vermutlich nicht ausreichend, um Endpunkte wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall zu reduzieren, welche die Prognose und Lebensqualität von Diabetikern maßgeblich beeinflussen.

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs,
Homburg

Nierenzellkarzinom

Adjuvantes Sunitinib und Sorafenib ohne Wirkung beim nichtmetastasierten Nierenzellkarzinom

Die oralen Angiogenese-Hemmer Sunitinib und Sorafenib haben die Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erheblich verbessert. Ob eine Anwendung im adjuvanten Setting für Patienten mit nichtmetastasiertem Nierenzellkarzinom, aber hohem Rezidivrisiko sinnvoll ist, sollte die im *Lancet* veröffentlichte E2805-Studie von Haas et al. zeigen.

Pro Jahr wird bei rund 214000 Menschen weltweit ein primäres Nierenzellkarzinom diagnostiziert. Davon verstirbt rund ein Drittel an der Entwicklung einer fortschreitenden, metastasierenden Erkrankung. The-

rapie der Wahl ist grundsätzlich eine operative Resektion des Tumors und abhängig von Stadium und Prognose eine pharmakologische Therapie. Während sich in den letzten Jahren die (in der Regel palliativen) Therapieer-

folge im progressionsfreien Überleben beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mNCC) durch die Einführung von Multikinasehemmern, selektiven VEGF(Vascular endothelial growth factor)- und mTOR(mammalian target of rapamycin)-Inhibitoren verbesserten, ist die adjuvante Strategie bei Patienten mit nichtmetastasiertem Nierenzellkarzinom mit hohem Rezidivrisiko unklar. Bisher wurde diese Patientengruppe hauptsächlich beobachtet. Ob eine adjuvante Anwendung der oralen Angiogenese-Inhibitoren Sunitinib oder Sorafenib das Outcome beim resektierten, nichtmetastasierten Nierenzellkarzinom mit hohem Rezidivrisiko verbessern kann, sollte in der ECOG-ACRIN (Eastern cooperative oncology group; American college of radiology imaging network) E2805-Studie untersucht werden.

Tab. 1. E2805: Studiendesign [Haas et al. 2016]

Erkrankung	Nierenzellkarzinom, nichtmetastasiert
Studientyp/-phase	Intervention/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, international, multizentrisch
Studienteilnehmer	1943
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib 50 mg, einmal täglich in den ersten 28 Tagen eines sechswöchigen Zyklus (n=647) • Sorafenib, 400 mg zweimal täglich (n=649) • Placebo (n=647), jeweils über 54 Wochen
Primärer Endpunkt	krankheitsfreies Überleben, zweiter Primärtumor, Tod durch andere Ursachen
Sponsor	National Cancer Institute (NCI)
Studienregisternummer	NCT00326898 (ClinicalTrials.gov)

Studiendesign

E2805 ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die 1943 Patienten mit komplett resektiertem, nichtmetastasiertem klarzelligem oder nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen wurden (Tab. 1). Sie durften nicht vorbehandelt sein, mussten einen ECOG-Performance-Status von null oder eins aufweisen und eine normale Leber- und hämatologische Funktion haben. Die Teilnehmer wurden 1:1:1 randomisiert und erhielten 54 Wochen lang entweder einmal täglich 50 mg Sunitinib (n=647), zweimal täglich 400 mg Sorafenib (n=649) oder Placebo (n=647). Um mögliche Toxizitäten zu reduzieren, wurde zu Beginn, falls nötig, mit niedrigeren Dosierungen gestartet und auf die Zieldosen individuell hochtitriert. Die Einnahme von Sunitinib erfolgte in den ersten 28 Tagen eines sechswöchigen Zyklus, Sorafenib wurde ohne Unterbrechung appliziert. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, die Entwicklung eines zweiten Primärtumors oder Tod durch andere Ursachen. Sekundäre Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben von Patienten mit klarzelligem NCC und toxische Wirkungen der Medikation.

Studienergebnisse

Die Studienteilnehmer wurden median 5,8 Jahre (Interquartilsabstand [IQR] 4,9–6,9) beobachtet. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug unter Sunitinib 70 Monate (5,8 Jahre; IQR 1,6–8,2), unter Sorafenib 73,4 Monate (6,1 Jahre; IQR 1,7 bis nicht erreicht) und 79,6 Monate (6,6 Jahre; IQR 1,5 bis nicht erreicht) unter Placebo. Das Hazard-Ratio (HR) lag bei Sunitinib versus Placebo bei 1,02 (97,5%-Konfidenzintervall [KI] 0,85–1,23; p=0,8038) und bei Sorafenib versus Placebo bei 0,97 (97,5%-KI 0,80–1,17; p=0,7184). Es wurde erwartet, dass Patienten mit klarzelligem NCC besonders von einer Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren profitieren könnten, da bei diesem Subtyp des NCC sehr häufig eine Fehlregulation in der Angiogenese festgestellt wurde. Doch auch in dieser Subgruppe waren die Unterschiede im primären Endpunkt nicht signifikant (Sunitinib vs. Placebo: HR 1,02; 97,5%-KI 0,85–1,22; p=0,8931 und Sorafenib vs. Placebo: HR 0,99; 97,5%-KI 0,83–1,19; p=0,8734). Hier war das mediane krankheitsfreie Überleben ähnlich ausgeprägt und jeweils nicht signifikant im Vergleich zu Placebo. Das mediane Gesamtüberleben wurde bisher in noch keinem Studienarm erreicht. Subgruppenanalysen bezüglich Zykluszahl der Angiogenese-Hemmer und Zeit eines Rückfalls nach Therapieende erbrachten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu Placebo.

Unerwünschte Wirkungen waren in den beiden Verum-Armen häufiger als unter Placebo. Von den Patienten, die mit der vollen Dosis begonnen haben, unterbrachen unter Sunitinib 44%, unter Sorafenib 45% und unter Placebo 11% teilweise die Einnahme. Selbst bei reduzierter Dosis pausierten 34% (Sunitinib), 30% (Sorafenib) und 10% (Placebo) die Therapie zeitweise. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher traten unter Sunitinib zu 63%, unter Sorafenib zu 72% und unter Placebo zu 25% auf. Öfter als erwartet wurde Hypertonie (17% vs. 16% vs. 4%) und ein Hand-Fuß-Syndrom (15% vs. 33% vs. 1%) beschrieben.

Fazit

Auf den ersten Blick sind die Ergebnisse der Studie enttäuschend.

Eine Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib bringt keinen Vorteil gegenüber Placebo, belastende Nebenwirkungen treten aber viel häufiger auf. Laut den Autoren ist für den fehlenden Therapieerfolg keine zu starke Dosisreduktion verantwortlich, da die relativ häufige Entwicklung eines Hypertonus ein Hinweis auf pharmakodynamische Wirksamkeit ist. Möglicherweise ist eine postoperative Angiogenese-Inhibition bei dieser Tumorentität in früheren Krankheitsstadien nicht entscheidend bei der Ausbildung von Mikrometastasen. Die Ergebnisse der Studie bringen aber einen Erkenntnisgewinn, der das Design zukünftiger Studien beeinflussen wird und viele Patienten vor unnötigen Nebenwirkungen bei fehlender gewünschter Wirkung bewahren kann, auch unter ökonomischen Gesichtspunkten. Ob eine Reexposition mit den Angiogenesehemmern einen Vorteil bei einem Fortschreiten der Erkrankung bringt, sollte untersucht werden.

Quelle

Haas NB, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2008–16.

Dr. Matthias Desch,
Wien

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de



Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Thromboseprophylaxe und -therapie

Certoparin ist einfach und sicher anwendbar

Sowohl chirurgische als auch internistische Patienten mit einem mittleren und hohen Thromboembolierisiko benötigen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (NMH). Die in Studien nachgewiesene Sicherheit und Wirksamkeit, aber auch die Einfachheit der Handhabung – das heißt die von Körpergewicht und Nierenfunktion unabhängige Standarddosierung – sprechen für Certoparin, so das Fazit eines von der Firma Aspen Germany GmbH anlässlich des diesjährigen Internistenkongresses (DGIM) veranstalteten Pressegesprächs.

Thrombosen sind bei operativ behandelten Patienten die zweithäufigste Komplikation und die dritthäufigste Todesursache. Aber auch bei vielen internistischen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko eine VTE-Prophylaxe unter anderem mit einem niedermolekularen Heparin oder Fondaparinux [1]. Das individuelle Thromboserisiko ergibt sich aus expositionellen (eingriffsbedingten) und dispositionellen (patientenbedingten) Risikofaktoren. Zu letzteren gehören Alter über 60 Jahre, Adipositas, Hormontherapie, Malignom-Erkrankung, frühere Thrombosen oder Lungenembolien, nephrotisches Syndrom und chronische Herzinsuffizienz. Im klinischen Alltag kann man davon ausgehen, dass alle Patienten in einem Alter von mehr als 40 Jahren, die so schwer erkrankt sind, dass sie einer stationären Behandlung bedürfen, ein erhöhtes Thromboembolierisiko haben, sodass die Indikation für eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe besteht. Besonders gefährdet sind auch Patienten mit einer onkologischen Erkrankung. Bei ihnen ist im stationären Bereich immer eine Prophylaxe indiziert.

Vorteile von NMH

Im Alltag empfiehlt sich zur VTE-Prophylaxe ein NMH-Präparat und zwar in einer Hochrisikoprophylaxe-Dosierung. Gegenüber den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) besitzen sie

einige praxisrelevante Vorteile. Sie haben eine stabile annähernd 100%ige Bioverfügbarkeit, und sie wirken unabhängig von der enteralen Resorption beziehungsweise hepatischen Metabolisierung. Auch ist die Compliance gesichert, und es gibt mit Ausnahme von anderen Antikoagulanzen wie den Thrombozytenfunktionshemmern keine relevanten Interaktionen. Was die Dauer betrifft, so sollte die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach Totalendoprothese (TEP) vier bis fünf Wochen, nach größeren Eingriffen am Knie über zwei Wochen durchgeführt werden. Für internistische Patienten kann derzeit keine generelle Empfehlung für eine über zwei Wochen prolongierte oder poststationäre Prophylaxe gegeben werden. Im Einzelfall kann jedoch bei entsprechender Risikoabwägung eine längere Prophylaxe gerechtfertigt sein.

Certoparin: Einfach und sicher

Certoparin (Mono-Embolex®) ist seit vielen Jahren für die Thromboembolieprophylaxe zugelassen und etabliert, und zwar in einer Dosierung von einmal täglich 3000 I. E. s.c. sowohl für chirurgische als auch für internistische Patienten. Als einziges NMH ist es auch für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall zugelassen. Darüberhinaus besteht auch die Zulassung für die Therapie von Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose mit oder ohne Lungenembolie, und zwar in einer Dosierung von zweimal täglich 8000 I. E. s.c. Es ist das einzige

NMH, das in der Prophylaxe und Therapie unabhängig vom Körpergewicht in einer fixen Dosierung gegeben wird, ohne dass dadurch die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt werden. In der *CERTIFY-Studie* wurde Certoparin in einer Dosierung von einmal täglich 3000 I. E. mit unfraktioniertem Heparin (UFH) in einer Dosierung von dreimal 5000 I. E. täglich s.c. verglichen. Dabei erwies sich das NMH als gleich wirksam, aber Blutungskomplikationen traten seltener auf ($p < 0,05$) [6]. Auch in der Subgruppe bei Patienten mit Niereninsuffizienz fand sich ein niedrigeres Blutungsrisiko, sodass auch bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich ist [2]. Auch bei der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose war Certoparin in randomisierten klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit aPTT(aktivierte partielle Thromboplastinzeit)-adjustiertem UFH überlegen [3] beziehungsweise nicht nichterlegen [4, 5].

Fazit

Chirurgische und internistische Patienten mit einem mittleren oder hohen Thromboembolierisiko benötigen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Dazu empfiehlt sich ein NMH. Certoparin kann in der Standarddosierung von 3000 I. E. einmal täglich unabhängig vom Körpergewicht und der Nierenfunktion gegeben werden, ohne dass dadurch die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigt wird.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Grünewald, Heidenheim, Pressegespräch „Tipps von Experten: Einfache Thromboseprophylaxe und -therapie mit Mono-Embolex® (Certoparin) in der Hausarztpraxis“, veranstaltet von Aspen Germany GmbH im Rahmen des 122. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mannheim, 9. April 2016.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Oktober 2015. AWMF-Registernummer 003/001.

2. Bauersachs R, et al. CERTIFY: prophylaxis of venous thromboembolism in patients with severe renal insufficiency. *Thromb Haemost* 2011;105:981–8.
3. Harenberg J, et al. Comparison of six-month outcome of patients initially treated for acute deep vein thrombosis with a low molecular weight heparin Certoparin at a fixed, body-weight-independent dosage or unfractionated heparin. *Haematologica* 2003;88:1157–62.
4. Harenberg J, et al. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous LMW heparin versus adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *EASTERN Investigators. Thromb Haemost* 2000;83:652–6.
5. Riess H, et al. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous low molecular weight heparin Certoparin compared with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin in patients with proximal deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2003;90:252–9.
6. Riess H, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events

in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *Thromb Haemost* 2010;8:1209–15.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arterielle Hypertonie

Initiale Kombinationstherapie ist sinnvoll

Auch wenn in den Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie eine Stufentherapie empfohlen wird, so spricht doch vieles vor allem bei Hochrisikopatienten für eine initiale Kombinationstherapie mit einer Fixkombination. Die Zielwerte werden schneller erreicht, die Adhärenz wird gesteigert und auch die Verträglichkeit ist besser. Dies ist das Fazit eines von der Firma Servier im Rahmen des 122. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) veranstalteten Satellitensymposiums.

Der Anteil der gut kontrollierten Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie ist in den letzten Jahren von 40% auf über 70% gestiegen. Doch trotz einer großen Auswahl an Antihypertensiva und Kombinationspräparaten sind viele Patienten nicht ausreichend eingestellt, und dies, obwohl die Hypertonie einer der wichtigsten Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität darstellt. Bereits eine Blutdrucksenkung bei milder Hypertonie senkt das absolute Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder Tod um etwa 7%. Als Zielblutdruck gilt heute ein Wert <140/90 mmHg, auch für Diabetiker und Patienten mit Nierenerkrankungen [1]. Bei betagten Patienten über 80 Jahre wird ein Zielwert <150 mmHg und bei einer relevanten Proteinurie ein Wert von <130/80 mmHg propagiert. Doch die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten *SPRINT-Studie*, in der Patienten mit einem Ziel-Blutdruckwert <120 mmHg sowohl hinsichtlich Sterblichkeit als auch bezüglich kardiovaskulärer Ereignisrate und Herzinsuffizienz signifikant besser abschnitten, wird die Diskussion über den optimalen Zielwert erneut entfachen und eventuell zu einer Änderung der Leitlinien führen.

Argumente für frühe Kombinationstherapie

In den Leitlinien wird eine Stufentherapie empfohlen. Doch es gibt eine Reihe von Argumenten dafür, vor allem bei kardiovaskulären Risikopatienten mit einer Kombinationstherapie zu beginnen; denn mit einer solchen wird der angestrebte Zielwert schneller erreicht, was einen besseren kardiovaskulären Schutz und somit eine Verbesserung der Prognose verspricht. Es empfiehlt sich eine fixe Kombination, um die Therapietreue zu verbessern, da die Therapieadhärenz mit der Zahl der einzunehmenden Tabletten sinkt.

ACE-Hemmer plus Calciumantagonist

Als ideale Kombinationspartner gelten ein ACE-Hemmer wie Perindopril und ein Calciumantagonist wie Amlodipin (Viacoram®). Diese Substanzen entfalten eine synergistische Wirkung und sind stoffwechselneutral. Für Perindopril spricht, dass es sich dabei um einen ACE-Hemmer mit nachgewiesener 24-Stunden-Wirkung handelt und für diese Substanz neben der numerischen Blutdrucksenkung auch protektive Wirkungen auf Herz, Niere und

Endothel nachgewiesen werden konnten. Auch gibt es Studiendaten, die belegen, dass ACE-Hemmer die Mortalität stärker senken als AT1-Blocker.

Im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde diese Fixkombination (3,5 mg Perindopril/2,5 mg Amlodipin) bei 1581 Patienten mit arterieller Hypertonie mit einer initialen Monotherapie mit Perindopril oder Amlodipin verglichen. Dabei zeigte sich nach acht Wochen eine effektivere Blutdrucksenkung unter der Kombination im Vergleich zu den Monotherapien (-22,0/-13,6 mmHg vs. -18,2/-10,5 bzw. -21,8/-12,6 mmHg), und es erreichten deutlich mehr Patienten den Zielbereich <140/90 mmHg (43,5% vs. 33,3% bzw. 37,9%).

Bei der antihypertensiven Therapie spielt neben der Wirksamkeit aber auch die Verträglichkeit eine große Rolle, vor allem im Hinblick auf die Adhärenz, zumal die Hypertonie meist keine Beschwerden verursacht. Unter der initialen Fixkombination traten zwei Drittel weniger Ödeme auf als unter der Amlodipin-Monotherapie (1,6% vs. 4,9%). Ähnliches gilt für den durch ACE-Hemmer induzierten Husten (0,8% vs. 1,1%) [2].

Kombination Perindopril plus Indapamid

Auch die Kombination Perindopril plus Indapamid (BiPreterax®N) garantiert eine gute und zuverlässig über 24 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung und zeigte in einer Studie bei Hochrisikopatienten sogar eine Mortalitätsreduktion. Darüber hinaus konnten mit dieser Kombination Schlaganfallrisiko und renale Ereignisrate gesenkt werden, was für eine Endorganprotektion spricht. Indapamid ist kein Thiazid,

sondern ein gefäßaktives Diuretikum, das die sympathische Gegenregulation abfängt und den Gefäßwiderstand reduziert.

Fazit

Im Vergleich zu einer herkömmlichen Stufentherapie verspricht eine initiale fixe Kombinationstherapie ein schnelleres Erreichen des Zielwerts, eine Steigerung der Adhärenz und eine bessere Verträglichkeit.

Quelle

Prof. Dr. med. Martin Hausberg, Karlsruhe, Prof. Dr. med. Peter Trenkwalder, Starnberg, Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand, Symposium „Zeitgerechte Behandlung der Arteriellen Hypertonie“, veranstaltet von Servier Deutschland GmbH im Rahmen des 122. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Mannheim, 9. April 2016.

Literatur

1. ESC Pocket Guidelines – Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Herausgegeben von: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

e.V. und Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention.

2. Laurent S, et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J Hypertens* 2015;33:653–61.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronische obstruktive Lungenerkrankung

Inhalierbare Glucocorticoide sind keine Silver-Bullets

Die hohen Verordnungszahlen von inhalierbaren Glucocorticoiden bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) scheinen den aktuellen Leitlinien zu widersprechen. Auf der Jahrestagung 2016 der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin wurde im April diskutiert, ob zuerst eine Kombinationstherapie mit oder ohne inhalierbares Glucocorticoid begonnen werden sollte.

In den Leitlinien der GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease) wird in den Stadien B, C und D ein langwirksames Anticholinergikum in Monotherapie als eine Option der ersten Wahl empfohlen. Die Kombination aus langwirksamem Muscarinrezeptor-Antagonist und langwirksamem Betarezeptor-Agonist (LAMA/LABA) stellt in diesen drei Stadien einen *Eskalationsschritt* dar.

Inhalierbare Glucocorticoide (ICS) sollten erst ab dem Stadium C angewendet werden – zum Beispiel in der Kombination mit LABA.

Trotzdem zeigt sich im deutschen Studienregister DACCORD [6], dass in der Praxis bei 31 % der Patienten in den Sta-

dien A und B bereits ein ICS verordnet wird. Daher stellt sich die Frage nach dem Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Fixkombinationen LAMA/LABA und LABA/ICS.

Studiendaten zeigen die Überlegenheit von LABA/LAMA

Bisher gibt es nur *drei* direkte Vergleiche: Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationen Indacaterol/Glycopyrronium (110/50 µg 1-mal/Tag) und Salmeterol/Fluticason (50/500 µg 2-mal/Tag) wurden in den Studien ILLUMINATE [4], LANTERN [7] und FLAME untersucht.

Für alle spirometrischen Parameter zeigte sich ein Vorteil für die Kombina-

tion LAMA/LABA in den ersten beiden Studien (Tab. 1). Die Zeit bis zur Exazerbation wurde verlängert.

Die Daten der FLAME-Studie wurden kürzlich veröffentlicht und zeigen für Indacaterol/Glycopyrronium eine niedrigere Rate an Exazerbationen pro Jahr (3,59 vs. 4,03; Rate-Ratio 0,89; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,83–0,96; p=0,003) [5].

Hohe Eosinophilen-Zahlen rechtfertigen nicht den Einsatz von ICS

In verschiedenen Untersuchungen zeigten sich Tendenzen für eine höhere Effektivität von ICS bei Patientengruppen mit *hohen* Eosinophilen-Zahlen. In dieser Subgruppe konnte zum Beispiel in der WISDOM-Studie (Withdrawal of inhaled steroids during optimized bronchodilator management) [2] durch ICS *zusätzlich* zu LAMA/LABA die Zahl von Exazerbationen reduziert werden. In der Gesamtpopulation war dies nicht der Fall.

Allerdings handelt es sich dabei nicht um prospektive Untersuchungen, sondern um *nachträgliche* Betrachtungen von Subgruppen. Aus diesen sollte zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Konsequenzen für die Therapie abgeleitet werden.

Hospitalisierung steigt durch inhalierbare Glucocorticoide

Eine wichtige Nebenwirkung durch ICS ist ein verstärktes Auftreten von Pneumonien. In der TORCH-Studie (Towards a revolution in COPD health) traten durch Fluticason zusätzlich zu Salmeterol zwar mehr Pneumonien auf, die Mortalität erhöhte sich aber nicht

Tab. 1. Primäre Endpunkte in den Studien ILLUMINATE und LANTERN [4, 7]

Studie	Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticason	
ILLUMINATE FEV ₁ AUC _{0-12h} Woche 26	+0,138 l	95%-KI 0,100–0,176 p<0,0001
LANTERN Trough-FEV ₁ Woche 26	+75 ml	p<0,001

AUC: Fläche unter der Kurve; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; KI: Konfidenzintervall

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

[1]. Weitere Untersuchungen [3] zeigen jedoch auch, dass das Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund Pneumonie durch die Nutzung von ICS deutlich erhöht ist (Rate-Ratio 1,69; 95%-KI 1,63–1,75) [3].

COPD streng von Asthma abgrenzen

Bei einer schwierigen Diagnose könnte man versucht sein, sicherheitshalber ein ICS zu verordnen, um auch ein potenzielles Asthma bronchiale abzudecken. Allerdings sollte in jedem Fall versucht werden, die Diagnose genau abzuklären und nach dem dominanten Krankheitsbild zu behandeln.

Fazit

Die Leitlinien der GOLD sollten in der Behandlung der COPD befolgt werden. Eine Behandlung mit in-

halierbaren Glucocorticoiden ist erst ab Stadium C indiziert.

Quelle

Dr. T. Greulich, Marburg, Prof. Dr. C.-P. Crieé Boven/Lengler; Vorträge und Diskussion „Kontroversen in der pneumologischen Therapie: ICS/LABA ist die First-Line-Therapie der COPD versus LABA/LAMA ist die First-Line-Therapie der COPD“ im Rahmen der DGIM-Jahrestagung, Mannheim, 12. April 2016.

Literatur

1. Calverley PMA, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
2. Magnussen H, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 371:1285–94.
3. Suissa S, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029–36.
4. Vogelmeier CF. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE):

a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51–60.

5. Wedzicha JA, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 May 15 [Epub ahead of print].
6. Worth H. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med* 2016;111:64–71.
7. Zhong N. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–26.

Dr. Stefan Fischer,
Stuttgart

Bakterielle und virale Infektionen

Neue Herausforderungen erfordern innovative Medikamente und Strategien

Ob es Erkrankungen durch multiresistente Bakterien sind oder Epidemien durch neue virale Erreger – die Infektiologie steht immer wieder vor neuen Herausforderungen. Wie sie diesen begegnen kann, war Gegenstand eines von der Firma MSD im Rahmen des diesjährigen Internistenkongresses (DGIM) veranstalteten Pressegesprächs.

Neues Antibiotikum

Zunehmende Antibiotikaresistenzen sind eine große Bedrohung für Patienten und somit auch eine besondere Herausforderung für das Gesundheitssystem. Man schätzt, dass durch resistente Bakterien jährlich etwa 400 000 Infektionen ausgelöst werden, davon 25 000 mit tödlichem Verlauf. Ein besonderes Problem sind Infektionen mit gramnegativen resistenten Erregern wie ESBL(Extended spectrum beta-lactamase)-bildende Enterobacteriaceae spp. oder multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*, die auch nicht mehr auf Carbapeneme ansprechen. Somit besteht dringender Bedarf an neuen Substanzen gegen gramnegative Erreger. Für die Behandlung von komplizierten Bauchraum- und Harnwegsinfektionen, die durch multiresistente gramnegati-

ve Erreger verursacht werden, ist jetzt ein neues Antibiotikum verfügbar. Die fixe Kombination des Antibiotikums Ceftolozan und dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam (Zerbaxa®) zeigt eine hohe In-vitro-Aktivität gegenüber multiresistenten gramnegativen Erregern und *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen. In Phase-III-Studien bei Patienten mit Harnwegsinfektionen erwies sich die neue Kombination gegenüber Levofloxacin als gleichwertig, und bei Bauchraum-Infektionen war es in Kombination mit Metronidazol Meropenem nicht unterlegen.

Monoklonaler Antikörper gegen Clostridium-difficile-Toxin B

Bei Clostridium-difficile-Infektionen kommt es auch nach einer primär erfolgreichen Therapie häufig zu Re-

zidiven. Mit dem monoklonalen Antikörper Bezlotoxumab, der gegen das Clostridium-difficile-Toxin B gerichtet ist, kann die Rezidivrate im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (17,4% vs. 27,6%). Der Antikörper, der als Antitoxin wirkt, wird zusätzlich zur antibiotischen Standardtherapie als einmalige Infusion gegeben. Der Benefit konnte in allen Subgruppen, auch bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko dokumentiert werden. Die Zulassung ist beantragt.

Ebola-Impfstoff

Bei dem Ebola-Virus handelt es sich um ein Virus zoonotischen Ursprungs wie auch das Zika-Virus. Diese viralen Erreger können potenziell Pandemien auslösen. Deshalb sind vorsorglich organisatorische, technische, medizinische und finanzielle Maßnahmen notwendig, um im Fall eines Ausbruchs rasch adäquat reagieren zu können. Die Ebola-Krise in Westafrika hat gezeigt, dass die Welt auf die Bewältigung solcher Epidemien nicht ausreichend vorbereitet ist und es dynamischerer Lösungen bedarf. In diesem Zusammenhang wird auch an der Entwicklung eines Ebola-Impfstoffs gearbeitet, dessen Bereitstellung jetzt beschleunigt werden soll. Diesem Zweck dient ein Abkommen, das MSD mit der globalen Impfal-

lianzen Gavi getroffen hat. Es unterstützt den Zulassungsprozess und die Vorklassifizierung durch die WHO. Ziel ist es, den Impfstoff-Kandidaten bis Ende 2017 zur Zulassung einzureichen.

Fazit

Neue virale Erreger als potenzielle Kandidaten für eine Pandemie, aber auch die Zunahme der Infek-

tionen, die durch multiresistente Keime verursacht werden, erfordern innovative Substanzen und Strategien.

Quelle

Dr. Christian Löbner, München, Prof. Alexander Kekule, Halle-Wittenberg, Prof. Marylyn Martina Addo, Hamburg, 44. MSD Diskussion „Infektionskrankheiten: Globale Risiken – Lokale Antworten“, veranstaltet von MSD im Rahmen

des 122. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mannheim, 10. April 2016.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

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

— Bücherforum —

Medikamentenabhängigkeit Entstehungsbedingungen – Klinik – Therapie

Mit einem Geleitwort von Karl Mann,
Prof. Dr. med. Michael Soyka, Meiringen,
Schattauer GmbH, Stuttgart 2016, 225 Seiten,
Auch als E-Book. Softcover. 24,99 Euro. ISBN
978-3-7945-3128-8.

Literatur zum Thema Alkohol- und Drogenabhängigkeit liegt umfangreich vor, zum Thema Medikamentenabhängigkeit hingegen kaum. Medikamentenabhängige sind eine sehr heterogene Patientengruppe, deren Zahl ähnlich hoch wie die der Alkoholabhängigen einzuschätzen ist. Dem renommierten Suchtexperten Michael Soyka ist zu danken, dass nun ein kompaktes Lehrbuch (160 Textseiten) vorliegt in dem ein Überblick über die epidemiologischen, pharmakologischen und klinischen Aspekte von Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit gegeben wird. Am Anfang finden sich zwei Fallvorstellungen von einem Unternehmer und einem Banker, die typisch sind (obwohl Männer und aus der Oberschicht). Die weitere Gliederung umfasst Daten zur Epidemiologie, die Besprechung einzelner Substanzen (Analgetika, Tranquilizer, Hypnotika, Psychostimulantien), Überlegungen und Fakten zur Ätiologie, die diagnostischen Kriterien von Missbrauch und Abhängigkeit, eine Übersicht zur Psychotherapie bei Missbrauch und Abhängigkeit sowie spezielle Problemstellungen (Doping, Neuro-Doping). Im

Anhang findet sich ein Verzeichnis der Schmerzkliniken und bundesweit tätiger Organisationen. Zur Prävalenz von Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit haben aktuelle Untersuchungen in Deutschland unterschiedliche Zahlen gefunden. Hochgerechnet ergeben sich auf die Allgemeinbevölkerung eine Millionen mit Medikamentenmissbrauch und 300 000 mit Medikamentenabhängigkeit. Zumeist werden rund 1,4 bis 1,5 Millionen Arzneimittelabhängige angegeben, die Studie des Robert Koch-Instituts zu Gesundheit Erwachsener in Deutschland (Jacobi, et al. 2014) gibt für den Medikamentenmissbrauch eine 12-Monats Prävalenz von 1,6%, für die Medikamentenabhängigkeit von 0,5% (Frauen 0,7%, Männer 0,3%) an. Hierbei werden allerdings ältere oder geriatrische Patienten nicht erfasst. In einer psychiatrischen Klinik in Berlin bestand bei knapp 9% der aufgenommenen über 65-jährigen Patienten ein Medikamentenmissbrauch. Tabellarisch werden die meist verkauften rezeptfreien und rezeptpflichtigen Analgetika, Schlafmittel und Tranquilizer aufgeführt. Bemerkenswert ist, dass nur ein verschwindend kleiner Teil von Patienten mit Medikamentenmissbrauch oder -abhängigkeit in den klassischen Suchthilfeeinrichtungen behandelt wird. Die Besprechung der Einzelsubstanzen umfasst Analgetika (Opiode, Nichtsteroidale Analgetika (ASS,



Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofen, Metamizol, Mischanalgetika), Tranquilizer und Hypnotika (Benzodiazepine, Z-Substanzen, Clomethiazol, Gamma-Hydroxybuttersäure) und andere psychotrope Substanzen (Propofol, Antidepressiva, Ketamin, Dextromethorphan) sowie Psychostimulantien und Substanzen ohne psychotrope Effekte (Laxantien, Potenzmittel, Diuretika, Rhinologika). Im Einzelnen werden Pharmakologie, Wirkungen und Abhängigkeitspotenzial, Nebenwirkungen sowie Dosierungen und Therapie der Entzugssyndrome dargestellt. Für die Praxis wichtig sind beispielsweise die Tabellen über typische Verhaltensweisen, die ein suchtverbundenes Geschehen während einer Schmerztherapie signalisieren, das WHO-Stufenschema der Schmerztherapie und die Wirkdauer gängiger Opioid-Analgetika. Das Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit von Analgetika ist bei Tumor-Patienten

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gering, dem gegenüber bei Patienten mit Psychosomatosen hoch. Nicht-steroidale Analgetika gehören zu den meist verkauften Medikamenten überhaupt, das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit dem Alter. Eine wichtige Tabelle gibt die diagnostischen Kriterien der internationalen Kopfschmerzgesellschaft für den Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln sowie die mittlere Schwellendosis zur Ausbildung medikamenteninduzierter Kopfschmerzen und Strategien zur Behandlung wieder. Der Problembereich der Benzodiazepine wird auf fast 20 Seiten dargestellt. Diese „stille Sucht“, vor allem in Form einer Niedrigdosisabhängigkeit, ist von besonderer Bedeutung, wenngleich die Einnahme von Benzodiazepinen seit

Jahren rückläufig ist. Ansteigend ist allerdings die der neueren Hypnotika (Z-Substanzen). Tabellarisch werden die Symptome des Benzodiazepin-Entzugs aufgeführt. Im Kapitel Ätiologie werden psychosoziale und neurobiologische Grundlagen dargestellt und Ausführungen zur Prävention gegeben. Hier ist die Wiedergabe der DHS(Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.)-Kurzintervention drucktechnisch unbefriedigend. Die diagnostischen Kriterien werden für den „schädlichen Gebrauch“ nach ICD-10, für Substanzmissbrauch nach DSM-IV sowie die ICD-10 Kriterien für Medikamentenabhängigkeit wiedergegeben, wertvoll ist der vergleichende Überblick über die Kriterien nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV) und

neu nach DSM-5. Psychiatrische und andere Folgeschäden werden knapp skizziert. Ein großes Kapitel widmet sich der Psychotherapie bei Missbrauch und Abhängigkeit, hier werden detailliert spezifische psychotherapeutische Interventionen aufgeführt, auch die Rolle verschiedener Berufsgruppen. Die Ausführungen zur Psychotherapie im Abschnitt nichtsteroidale Analgetika würden sinnvollerweise auch hier platziert. Das vorliegende kompakte Lehrbuch schließt fraglos eine Marktlücke und ist Ärzten aller Fachrichtungen uneingeschränkt zu empfehlen.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag/München

Notfallpsychiatrie und psychotherapeutische Krisenintervention

Wolfgang Jordan, Arndt Heinemann, Alexandra Marx, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016, 168 Seiten, 4 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Broschiert, 39,99 Euro. ISBN 978-3-13-205221-5.

Auf 155 Seiten oder Online liefert das kompakte Taschenbuch einen praxisorientierten Leitfaden insbesondere zur psychotherapeutischen Krisenintervention. Der erste allgemeine Teil beinhaltet Ausführungen zu den Rahmenbedingungen, zur Beziehungsgestaltung, zu Explorationstechniken, zum „Helferverhalten“ und zu rechtlichen Aspekten. Das zweite, Notfallintervention betitelte Kapitel, gibt einen gerafften Überblick zur klassischen psychiatrischen Notfalltherapie beginnend mit Diagnostik und Darstellung von fünf Notfall-Syndromen (Psychomotorische Erregung, delirante Syndrome, Suizidalität, Stupor, Bewusstseinsstörungen) und Psychopharmaka als Ursache psychiatrischer Akutsituationen. In diesem knapp gehaltenen Kapitel wären Hinweise zum Beispiel auf die Übersicht von Messer et al. zur Pharmakotherapie (Nervenarzt 2015) oder auf entsprechende Standardwerke (Benkert & Hippus, Gründer und Benkert, Möller/Laux/Kapfhammer)

angezeigt. Inhaltlich sind einige Ausführungen wie Haloperidol bis zu 100 mg pro Tag oder 20 mg i. m. fragwürdig beziehungsweise obsolet. Kapitel 3 stellt die Krisenintervention bei Schizophrenie, Depression, Suizidalität, Angstzuständen, Persönlichkeitsstörungen, Zwangsstörungen und Traumatisierung dar. Hier liegen Schwerpunkt und Stärke des Buches. Zwar knapp gehalten, aber ausgesprochen pragmatisch-nützlich wird störungs-/krankheitsspezifisches Vorgehen ausgeführt. Im 4. Kapitel werden ausgewählte psychotherapeutische Techniken der Notfall- und Krisenintervention wie sokratischer Dialog, motivierende Gesprächsführung, körperorientierte Techniken, Stühle-Technik, Rollenspiel, imaginative Verfahren und kognitiven Techniken dargestellt. Auch dieser Abschnitt ist als sehr lesenswert hervorzuheben. Ein Verzeichnis der verwendeten Literatur und Hinweise auf weiterführende Literatur runden das nicht ganz preiswerte Taschenbuch ab. Das Büchlein ist flüssig geschrieben, didaktisch und drucktechnisch gelungen, Merke-Sätze und zahlreiche Fallbeispiele (von ganz knapp bis zu einer Seite lang, zum Teil prägnant gelungen, zum Teil etwas banal) sind positiv hervorzuheben. Unklar bleibt



die eigentliche Zielgruppe – für (Fach-)Ärzte und Psychologen sind Sprachniveau und Fallbeispiele nicht durchgehend angemessen. Perpetuierend, ja fast penetrant – auch in Überschriften – taucht der „Beziehungsaufbau“ auf. Die essentielle Bedeutung der Arzt-Patienten(„Klienten“)-Beziehung ist bekannt und Basis der „Droge Arzt“. In der zu wünschenden Neuauflage sollte eine diesbezügliche sprachliche Bereinigung vorgenommen werden.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag i.OB/München

Pressekonferenz

Adipositas

Neue Therapieoption zur medikamentös unterstützten Gewichtsreduktion

Für Menschen mit einem Body Mass Index (BMI) von mindestens 30 kg/m² oder mindestens 27 kg/m² und zusätzlichen gewichtsbedingten Begleiterkrankungen steht mit Liraglutid 3 mg eine neue Behandlungsmöglichkeit zur Gewichtsreduktion zur Verfügung, wie auf der von Novo Nordisk veranstalteten Launch-Presskonferenz bekannt gegeben wurde. In Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und verstärkter körperlicher Aktivität kann der Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist zu einer Abnahme des Körpergewichts und des kardiometabolischen Risikos beitragen. Wichtig für das Therapiemanagement ist eine Kontrolle des Behandlungserfolgs nach zwölf Wochen. Nur wenn die Patienten mindestens 5 % ihres Ausgangsgewichts abgenommen haben, sollte die Therapie fortgesetzt werden.

In Deutschland haben rund 20 % der Erwachsenen einen BMI ≥ 30 kg/m² und gelten damit als adipös [8]. Adipositas ist mittlerweile als chronische Erkrankung anerkannt [4, 13]. Ab einem BMI von $>25,5$ kg/m² nimmt das Mortalitätsrisiko nahezu linear zu [1]. Auch die Prävalenz der mit Adipositas verbundenen Komorbiditäten, insbesondere die Prävalenz des metabolischen Syndroms, steigt mit dem BMI rasch an. Schon bei moderatem Übergewicht ist das Risiko für koronare Herzkrankheit, Dyslipidämie, Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu

Normalgewichtigen deutlich erhöht. Darüber hinaus treten bei Menschen mit Adipositas Erkrankungen der Gallenblase, die nichtalkoholische Fettleber und Arthrose vermehrt auf [3, 9]. Zudem steigt mit zunehmendem BMI das Risiko für viele Krebserkrankungen, darunter Darm-, Leber-, Brust- und Gebärmutterkrebs [2].

Langfristige Gewichtsreduktion ist schwierig

Gemäß der S3-Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG) ist eine Adipositas-Therapie bei einem BMI

≥ 30 kg/m² indiziert sowie bei einem BMI zwischen 25 und < 30 kg/m², wenn gewichtsbedingte Begleiterkrankungen vorhanden sind. Therapieziel bei einem BMI zwischen 25 und 35 kg/m² ist, innerhalb von sechs bis zwölf Monaten das Gewicht um mindestens 5 % zu reduzieren; bei einem BMI > 35 kg/m² sollte das Gewicht um 10 % verringert werden [4]. Schon eine moderate Gewichtsreduktion um 5 % ist mit positiven Effekten auf zahlreiche metabolische Prozesse verbunden [7]. Die Adipositas-Therapie basiert auf allgemeinen Maßnahmen wie kalorienreduzierte Ernährung, vermehrte Bewegung und Verhaltensmodifikation. Eine medikamentöse Therapie kann ab einem BMI > 30 kg/m² oder einem BMI > 25 kg/m² plus Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden. Interventionelle Verfahren kommen bei extremer Adipositas (BMI > 40 kg/m² oder BMI > 35 kg/m² plus Begleiterkrankungen) in Betracht. Die größte Herausforderung ist allerdings der langfristige Erhalt des reduzierten Körpergewichts. Grund dafür ist die gegenregulative Modulation durch Dysbalance der hormonellen Energiehomöostase. Eine Schlüsselrolle spielt dabei Ghrelin, ein Hormon, das die Nahrungsaufnahme antreibt. Auch ein Jahr nach erfolgreicher Gewichtsreduktion ist der Ghrelinwert noch erhöht [11].

Medikamentöse Unterstützung mit Liraglutid 3 mg

Mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid 3 mg (Saxenda®) steht seit 1. April 2016 eine neue Option zur medikamentösen Therapie der Adipositas zur Verfügung. Die Substanz verringert das Hungergefühl und verzögert die Magenentleerung [6]. Das neue Arzneimittel ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit einem BMI zwischen 27 und 30 kg/m², die Adipositas-bedingte Komorbiditäten aufweisen, ergänzend zu einer kalorienreduzierten Ernährung und verstärkter körperlicher Aktivität. Liraglutid wird einmal täglich subkutan injiziert, vorzugsweise immer zur selben Tageszeit. Ausgehend von einer Initial-

Tab. 1. Studiendesign von SCALE™ [nach 10, 12]

	SCALE™ Obesity and Pre-diabetes	SCALE™ Maintenance
Erkrankung	Adipositas	Adipositas
Studientyp/-phase	Interventionell/Phase-III	Interventionell/Phase-III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind	Randomisiert, parallel, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	3731 Patienten (BMI ≥ 30 kg/m ² oder ≥ 27 kg/m ² plus Komorbiditäten)	422
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Liraglutid 3,0 mg, einmal täglich subkutan (Initialdosis 0,6 mg/Tag, Erhöhung auf 3,0 mg in 0,6 mg-Schritten/Woche) Placebo 	
Primäre Endpunkte	Gewichtsabnahme nach 56 Wochen, Anteil der Teilnehmer mit ≥ 5 % bzw. ≥ 10 % Änderung, beginnender Diabetes mellitus Typ 2	Mittlere Gewichtsabnahme, Anteil der Teilnehmer mit ≥ 5 % Änderung, Halten der Gewichtsabnahme
Sponsor	Novo Nordisk	Novo Nordisk
Studienregister-Nr. (ClinicalTrials.gov)	NCT01272219	NCT00781937

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

dosis von 0,6 mg/Tag wird die Dosis wöchentlich in 0,6 mg-Schritten auf eine Höchstdosis von 3,0 mg/Tag erhöht. Nach 12 Wochen ist eine Kontrolle des Therapieerfolgs erforderlich. Bei einer Gewichtsabnahme um mindestens 5% des Ausgangsgewichtes kann die Therapie fortgesetzt werden. Einmal jährlich sollte die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie erneut beurteilt werden [5].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liraglutid 3 mg begleitend zu einer hypokalorischen Diät (-500 kcal/Tag) und verstärkter Bewegung wurde in dem umfangreichen Phase-III-Studienprogramm SCALE™ untersucht (Tab. 1). In der 56-wöchigen Studie SCALE™ Obesity and Pre-diabetes bei 3731 Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² oder ≥ 27 kg/m² und Komorbiditäten führte Liraglutid 3 mg zu einer signifikanten Gewichtsabnahme im Vergleich zu Placebo (Abb. 1).

Nach 56 Wochen betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust unter dem Verum 8% und unter Placebo 2,6% ($p < 0,0001$). Ein bestehender Prädiabetes ging unter Liraglutid 3 mg häufiger zurück als unter Placebo (69,2% vs. 32,7%; $p < 0,001$). Das Verträglichkeitsprofil entsprach im Allgemeinen den bisherigen Erfahrungen mit dem GLP-1-Rezeptoragonisten in der Diabetestherapie. Übelkeit, Durchfall und Obstipation waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse [10].

Die Ergebnisse der SCALE™ Maintenance-Studie (n=422) belegen, dass die unter Liraglutid 3 mg erreichte Gewichtsreduktion langfristig aufrechterhalten werden kann: Patienten, die

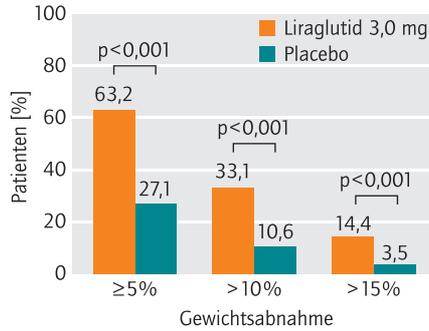


Abb. 1. Anteil der Patienten mit einer Gewichtsabnahme um 5%, 10% und 15% vom Ausgangswert nach einer 56-wöchigen Behandlung mit Liraglutid 3,0 mg/Tag versus Placebo [mod. nach10]

nach 12-wöchiger Behandlung mit der Substanz sowie hypokalorischer Diät und vermehrter Bewegung mindestens 5% ihres Ausgangsgewichtes abgenommen hatten, erreichten in Woche 56 einen zusätzlichen Gewichtsverlust von durchschnittliche 6,2% [12]. 81,4% der mit Liraglutid 3,0 mg behandelten Patienten, aber nur 48,9% der Patienten unter Placebo konnten das erreichte Körpergewicht aufrechterhalten ($p < 0,0001$) [12].

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Jens Aberle, Hamburg, Prof. Dr. Matthias Blüher, Leipzig, Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Berlin, Launch-Pressekonferenz „Adipositas behandeln: Eine neue Perspektive der Gewichtsreduktion mit Saxenda®“, veranstaltet von Novo Nordisk, Frankfurt/M., 22. März 2016.

Literatur

1. Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Eng J Med 2010; 363:2211–9.
2. Bhaskaran K, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based co-

- hort study of 5.24 million UK adults. Lancet 2014;384:755–65.
3. Church TS, et al. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2006;130:2023–30.
4. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. Online verfügbar unter: http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevension_Therapie_2014.pdf [letzter Zugriff: 23.03.2016].
5. Magkos F, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. Cell Metab 2016; Feb 22. pii: S1550–4131(16)30053–5. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.005. [Epub ahead of print].
6. Fachinformation Saxenda®, Stand: März 2015.
7. Flint A, et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:781–92.
8. Mensink GBM, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt 2013;56:786–94.
9. Must A, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523–9.
10. Pi-Sunyer X, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015;371:11–22.
11. Sumithran P, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med 2011;365:1597–604.
12. Wadden TA, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013;37:1443–51.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:1–253.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Polycythaemia vera

Hauttoxizität bei Hydroxyurea-Intoleranz

Die bisherige Standardtherapie bei der Polycythaemia vera ist Hydroxyurea. Doch bei einem Teil der Patienten besteht eine Hydroxyurea-Resistenz oder -Intoleranz, die sich nicht selten in Form von Hauterkrankungen manifestiert, so das Fazit eines von Novartis Oncology veranstalteten Pressegesprächs. Für solche Patienten steht der Tyrosinkinase-Inhibitor Ruxolitinib zur Verfügung.

Die Polycythaemia vera (PV) ist eine seltene maligne Bluterkrankung, die durch eine gesteigerte Hämatopoese charakterisiert ist. Ursache ist in den meisten Fällen eine Überaktivierung des JAK-STAT-Signalwegs, die zu einer verstärkten Zellproliferation und Zelldifferenzierung führt. Das klinische Bild ist geprägt von allgemeinen Symptomen wie Fatigue, Pruritus, Nachtschweiß, Kachexie, Fieber, Splenomegalie, von mikrovaskulären Symptomen wie Erythromelalgie, Schwindel, Parästhesien, Sehstörungen, transienten Ischämien und von makrovaskulären Komplikationen wie akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, pAVK, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie sowie intraabdominelle und zerebrale Venenthrombose.

Hydroxyurea ist die Standardtherapie

Therapieziele bei der PV sind eine Verringerung des Risikos thromboembolischer Komplikationen und Blutungen, eine Symptomkontrolle, eine Reduktion der Splenomegalie sowie eine Verringerung des Progressionsrisikos zur sekundären Myelofibrose und zu einer akuten myeloischen Leukämie. Die Therapie der PV orientiert sich primär am Thromboserisiko. Ein geringes Risiko besteht bei Patienten unter 60 Jahren ohne bisherige Thrombose. Für solche Patienten werden niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) und Aderlässe empfohlen. Bei Patienten mit einem Alter ab 60 Jahre oder mit einem Zustand nach Thrombose muss man von einem hohen Risiko ausgehen, sodass zusätzlich eine zytoreduktive Therapie empfohlen wird. Eine solche ist auch indiziert bei einer Splenomegalie, einer zunehmenden Leuko- oder Thrombozytose, bei unkontrollierten Symptomen oder einer Unverträglichkeit beziehungsweise einem zu hohen Bedarf an Aderlässen [2].

Das Standardmedikament ist Hydroxyurea. Wirksame Alternativen wie Interferon alpha und Busulfan sind in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen. Die Therapie mit Hydroxyurea ist jedoch mit Problemen beziehungsweise Limitationen assoziiert. So ist ein leukämogener Effekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen. Außerdem weisen etwa 10% der Patienten mit einer PV eine Resistenz auf. Bei diesen Patienten ist das Mortalitätsrisiko um das 5,6-Fache erhöht, und das mediane Überleben liegt bei 1,2 Jahren. Bei 13 bis 18% der Patienten besteht eine Hydroxyurea-Intoleranz mit verminderter Therapieansprechen. Insgesamt brechen etwa 20% der Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Dermatologische Komplikationen bei Hydroxyurea-Intoleranz

Die Hydroxyurea-Intoleranz manifestiert sich nicht selten an der Haut. Betroffen sind rund 50% der mit dieser Substanz behandelten Patienten. Das Spektrum der Hauttoxizitäten ist breit. Es umfasst schwerwiegende Veränderungen wie Beinulzationen, aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinome und Mundschleimhautulzerationen. Dazu kommen harmlose Krankheitsbilder wie Alopezie, Hyperpigmentierungen, Pseudodermatomyositis, Xerosen, Nagelveränderungen und Lichen-planus-ähnliche Hauteruptionen. Die Häufigkeit einer Beinulzeration unter Hydroxyurea liegt bei etwa 5%, die von Mundschleimhautulzerationen bei etwa 2%. Die Beinulzerationen sind häufig im Knöchelbereich lokalisiert und können äußerst schmerzhaft sein. Als Ursache wird ein zytotoxischer Effekt auf die Keratinozyten diskutiert. Bei der Pathogenese der aktinischen Keratose und des Plattenepithelkarzinoms spielen die durch UVB-Strahlen induzierten DNA-Schäden die entscheidende Rolle. Hydroxyurea hemmt die DNA-Reparatur-Mechanismen, was die Manifestation solcher Neoplasien begünstigt. Bei Auftreten einer dermatologischen Komplikation muss Hydroxyurea abgesetzt werden [1].

Tab. 1. Studiendesign von RESPONSE [nach 4]

Erkrankung	Polycythemia vera (PV)
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib bei PV-Patienten mit Hydroxyurea-Resistenz/-Intoleranz
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, offen, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	222
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Ruxolitinib, 10 mg zweimal täglich • BAT (Hydroxyurea, Interferon alpha, Anagrelid, Immunmodulatoren)
Primärer Endpunkt	Kombination aus Kontrolle des Hämatokrits und Reduktion des Milzvolumens um mind. 35% in Woche 32
Sponsor	Novartis Pharma
Studienregisternummer	NCT01243944 (ClinicalTrials.gov)

BAT: bestverfügbare Therapie (best available therapy)

droxyurea hemmt die DNA-Reparatur-Mechanismen, was die Manifestation solcher Neoplasien begünstigt. Bei Auftreten einer dermatologischen Komplikation muss Hydroxyurea abgesetzt werden [1].

Ruxolitinib als Alternative

Für Patienten mit einer Hydroxyurea-Unverträglichkeit oder -Resistenz ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Ruxolitinib (Jakavi®) offiziell zugelassen. Er hemmt die Januskinasen 1 und 2 und greift so regulierend in den dysregulierten JAK-STAT-Signalweg ein. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Ergebnisse der RESPONSE-Studie (Randomized study of efficacy and safety in polycythemia vera with JAK inhibitor Ruxolitinib versus best available care, Tab. 1).

In dieser randomisierten Studie wurde Ruxolitinib in einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich bei 222 PV-Patienten mit einer Hydroxyurea-Resistenz oder -Intoleranz mit der bestverfügbaren Therapie (Hydroxyurea, Interferon alpha, Anagrelid, Immunmodulatoren) verglichen. Als primärer Endpunkt wurde die Kombination aus Kontrolle des Hämatokrits und der Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35% festgelegt. Diesen primären Endpunkt erreichten signifikant mehr

Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe. Nach 32 Wochen waren es 20,9% unter Ruxolitinib versus 0,9% unter der Standardtherapie ($p < 0,0001$; Odds-Ratio 28,6; 95%-Konfidenzintervall 4,5–1206). Bei 49% der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe, aber nur bei 5% in der Standardtherapie-Gruppe konnte eine Abnahme der Symptomlast von mehr als 50% dokumentiert werden [4]. Nach den vorliegenden Daten eines 80-Wochen-Updates besteht eine 92%ige Wahrscheinlichkeit, dass das primäre Ansprechen auf Ruxolitinib über mindestens 80 Wochen aufrechterhalten bleibt [3].

Fazit

Die Polycythaemia vera ist eine seltene maligne Bluterkrankung,

die durch eine gesteigerte Hämatopoese charakterisiert ist. Die zytoreduktive Standardtherapie ist Hydroxyurea. Bei einem Teil der Patienten besteht jedoch eine Hydroxyurea-Resistenz beziehungsweise -Intoleranz, die sich nicht selten als Hauttoxizität manifestiert. Für solche Patienten steht der Tyrosinkinase-Inhibitor Ruxolitinib zur Verfügung. Die Substanz erwies sich im Rahmen der RESPONSE-Studie der Standardtherapie als überlegen.

Quelle

Prof. Dr. med. Martin Griesshammer, Minden, Prof. Dr. med. Rudolf Stadler, Minden, Presse-Roundtable „Blick auf die Haut – entscheidend für den Therapieerfolg bei PV“, Berlin, 18. Mai 2015, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Antonioli E, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3411 patients with Ph⁻-negative MPN. *Am J Hematol* 2012;87:552–4.
2. Barbui T, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761–70.
3. Kiladijan JJ, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *EHA 2015*, 11.-14. Juni 2015, Wien, Österreich, Abstract #S447.
4. Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426–35.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie

MASCC/ESMO-Leitlinien interprofessionell umsetzen

Übelkeit und Erbrechen sind unangenehme Nebenwirkungen einer Chemotherapie – sie können die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen und sogar den Erfolg der onkologischen Therapie gefährden. Im Rahmen eines Symposiums beim europäischen Krankenhausapothekerkongress EAHP in Wien erläuterten Prof. Dr. med. Karin Jordan, Oberärztin an der medizinischen Universitätsklinik in Halle, und Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Leiter der Universitätsapotheke in Tübingen, weshalb es so wichtig ist, dass Ärzte und Apotheker beim Management von Übelkeit und Erbrechen an einem Strang ziehen. Sie waren sich einig, dass evidenzbasierte Leitlinien die Grundlage der antiemetischen Strategien bilden müssen.

Entwicklung der Antiemese – eine lange Historie

Die Entwicklung der antiemetischen Therapie hat eine lange Historie. Bei der Einführung der hoch emetogenen Substanz Cisplatin in den 1970er-Jahren waren nur Metoclopramid und Cannabinoide als Antiemetika verfügbar. Fast alle Patienten, die Cisplatin erhielten, litten zu dieser Zeit unter Erbrechen und Übelkeit. Mit der Einführung der 5-Hydroxy-Tryptamin-3-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA) Anfang der 1990er-Jahre kam der entscheidende Wendepunkt. Ein weiterer Meilenstein war die Zulassung des ersten Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK₁-RA) Aprepitant im Jahr 2003. Inzwischen gibt es viele potente Anti-

emetika. Während die Substanzgruppe der 5-HT₃-RA ihre prädominante Wirkung in der akuten Phase hat, wirken NK₁-RA besonders stark in der verzögerten Phase. Das Glucocorticoid Dexamethason wirkt unspezifisch sowohl in der akuten als auch verzögerten Phase. Der stärkste Risikofaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) ist das emetogene Potenzial der Chemotherapie. Hinzu kommen Patientenbezogene Faktoren wie etwa weibliches Geschlecht und junges Alter. CINV stellt für Patienten nach wie vor ein Problem dar. Eine prospektive Beobachtungsstudie aus acht europäischen Ländern beweist, wie wichtig ein leitliniengerechtes antiemetisches

Vorgehen ist [1]. Analysiert wurden die Daten von 991 Patienten unter hoch emetogener (HEC, Emesis-Risiko bei über 90% der Patienten) oder moderat emetogener (MEC, Emesis-Risiko bei 30 bis 90% der Patienten) Chemotherapie. Sie hatten entweder eine CINV-Prophylaxe gemäß den Leitlinien der MASCC (Multinational association of supportive care in cancer) erhalten oder eine andere, nicht Leitlinien-konforme Prophylaxe. Mit 59,9% war das komplette Ansprechen (keine Emesis und keine Verwendung von Notfall-Medikation) bei Patienten mit Leitlinien-konformer CINV-Prophylaxe signifikant höher als bei Patienten, die keine den Leitlinien entsprechende Prophylaxe erhalten hatten (50,7%; $p = 0,008$). Insgesamt seien die Daten jedoch nicht befriedigend, bemängelte Jordan.

Update der MASCC/ESMO-Leitlinien

Im März 2016 wurden die aktualisierten MASCC/ESMO-Leitlinien zur Antiemese auf der Webseite der MASCC veröffentlicht. Bei hoch emetogener, nicht Anthracyclin plus Cyclophosphamid(AC)-basierter Chemotherapie empfehlen die 2016 aktualisierten Leitlinien der MASCC/ESMO (European society for medical oncology) für die akute Phase eine vor der Chemotherapie gegebene Dreifachprophylaxe aus 5-HT₃-RA, NK₁-RA und Dexamethason [4] (Tab. 1). Die CINV-Prävention in der verzöger-

Tab. 1. Emesisprophylaxe gemäß MASCC-Leitlinien von 2016 [mod. nach 4]

Emetogenes Risiko ohne Prophylaxe	Prophylaxe von akuter Emesis (<24 h)	verzögerter Emesis (>24 h)
Hoch (>90%)	5-HT ₃ -RA + Dex + NK ₁ -RA	Dex oder [MCP + Dex] ¹ oder Apr
Anthracycline + Cyclophosphamid (AC)	5-HT ₃ -RA + Dex + NK ₁ -RA	Nichts oder Dex ¹ oder Apr ¹
Carboplatin	5-HT ₃ -RA + Dex + NK ₁ -RA	Nichts oder Apr ¹
Oxaliplatin oder Anthracycline oder Cyclophosphamid		evtl. Dex
Moderat (30–90%), außer Carboplatin	5-HT ₃ -RA + Dex	Keine Routineprophylaxe
Gering (0–30%)	5-HT ₃ -RA oder Dex oder DRA	Keine Routineprophylaxe
Minimal (<10%)	Keine Routineprophylaxe	Keine Routineprophylaxe

¹Wenn Aprepitant an Tag 1 gegeben wurde; 5-HT₃-RA: Serotonin-Rezeptorantagonist; Apr: Aprepitant; Dex: Dexamethason; DRA: Dopamin-Rezeptorantagonist; MCP: Metoclopramid; NK₁-RA: Neurokinin₁-Rezeptorantagonist (Aprepitant, Fosaprepitant oder eine Kombination aus Netupitant und Palonosetron)

ten Phase soll mittels Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 erfolgen. Wurde an Tag 1 der Chemotherapie Aprepitant gegeben, soll zusätzlich zu Dexamethason Aprepitant an Tag 2 bis 3 oder (zusätzlich zu Dexamethason) viermal täglich 20 mg Metoclopramid an Tag 2 bis 4 gegeben werden. In dieser Dosierung ist Metoclopramid in Deutschland jedoch nicht zugelassen – es ist auf eine Tageshöchstdosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht beschränkt. Bei Frauen mit Mammakarzinom, die eine hoch emetogene, AC-basierte Chemotherapie bekommen, empfehlen die MASCC/ESMO-Leitlinien ebenfalls an Tag 1 eine Dreifachprophylaxe aus 5-HT₃-RA, NK₁-RA und Dexamethason. Zur CINV-Prophylaxe in der verzögerten Phase wird empfohlen, entweder Aprepitant oder Dexamethason an Tag 2 bis 3 zu geben. Wenn an Tag 1 Fosaprepitant oder Netupitant verwendet wurde, ist keine weitere Prophylaxe notwendig. Patientinnen, die an Tag 1 Aprepitant bekommen haben, sollen an Tag 2 bis 3 80 mg Aprepitant erhalten. Alternativ könnte an Tag 2 bis 3 auch Dexamethason gegeben werden, dann ist jedoch mit Nebenwirkungen zu rechnen. Mit niedrigem Evidenzlevel nennen die Leitlinien die neue Option 5-HT₃-RA plus Dexamethason in Kombination mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin – insbesondere zur Prävention der Nausea. Dabei sollte jedoch die sedative Wirkung von 10 mg Olanzapin berücksichtigt werden. Im Bereich der moderat emetogenen Chemotherapien wurde das emetogene Risiko von Carboplatin bisher un-

terschätzt. Die aktualisierten Leitlinien räumen Carboplatin nun eine Sonderstellung ein: Sie empfehlen eine Dreifachprophylaxe aus 5-HT₃-RA, NK₁-RA und Dexamethason (Tab. 1). Wenn an Tag 1 Aprepitant gegeben wurde, folgt für die Prävention in der verzögerten Phase Aprepitant an Tag 2 bis 3. Wenn andere NK₁-RA wie beispielsweise Fosaprepitant verwendet wurden, ist keine weitere Prophylaxe erforderlich. Für die anderen moderat emetogenen Substanzen sind die alten Empfehlungen weiterhin gültig. Für die akute Phase erhalten Patienten 5-HT₃-RA plus Dexamethason. Patienten, die eine Chemotherapie mit bekanntem Potenzial für verzögerte CINV erhalten, sollen an den Tagen 2 und 3 Dexamethason bekommen. Bei einer niedrig emetogenen Chemotherapie kann nach den Leitlinien eine Prophylaxe für die akute Phase gegeben werden – bestehend aus einem 5-HT₃-RA oder Metoclopramid oder Dexamethason. Bei minimal emetogener Chemotherapie erfolgt keine CINV-Prophylaxe. Mit einer leitliniengerechten antiemetischen Prophylaxe lässt sich das CINV-Risiko um 10% senken [1]. Wie die schon genannte Studie von Apro und Kollegen aus dem Jahr 2012 zeigte, erhielten jedoch von 991 Patienten nur 287 (29%) eine Prophylaxe gemäß den MASCC-Leitlinien.

Auch Kinder profitieren von Aprepitant

Wichtig sei es auch, Kinder nicht zu vernachlässigen, erklärte Lipp. Deshalb sei die Zulassung von Aprepitant

für diese Patienten ein großer Fortschritt. In einer 2015 veröffentlichten Studie hatten Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren im Rahmen einer moderat oder hoch emetogenen Chemotherapie entweder Aprepitant plus Ondansetron an Tag 1, gefolgt von Aprepitant an Tag 2 und 3 oder an Tag 1 Placebo plus Ondansetron erhalten [6]. Eine zusätzliche Dexamethason-Gabe war erlaubt. 77 (51%) der 152 Patienten im Aprepitant-Arm erreichten ein komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen, kein Würgen und keine Nutzung von Rescue-Medikation. Unter den 150 Patienten der Kontrollgruppe gelang dies nur bei 39 (26%). Diese Studie sei insbesondere im Hinblick darauf, dass bei Kindern aus Mangel an klinischen Studien Antiemetika häufig off Label genutzt würden, besonders wichtig, so Lipp.

Interprofessionelle Zusammenarbeit fördert Einhaltung von Leitlinien

Wie wichtig die interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Pharmazeuten ist, zeigen die Daten einer weiteren Studie [3]. In dieser hatte ein Apothekerteam über zehn Wochen alle Ondansetron-Rezepte mit den internen Leitlinien des Krankenhauses verglichen und bei Abweichungen die zuständigen Ärzte informiert. In der Kontrollgruppe wurde niemand informiert. Das Resultat: In der Interventionsgruppe entsprachen 76% (48 von 63) der Rezepte den internen Leitlinien, in der Kontrollgruppe nur 51,6% (33 von 64). Patienten profitieren also von der verstärkten Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Apothekern. Um die interprofessionelle Zusammenarbeit weiter zu verbessern, soll beispielsweise an der Tübinger Universitätsklinik ein elektronisches Bestellsystem für Chemotherapien implementiert werden, das auch die CINV-Protokolle mit einschließt. In einer Studie wurden die Auswirkungen eines solchen Systems untersucht, bei dessen Bestellungen auch die antiemetischen Leitlinien (in diesem Fall die des „National comprehensive cancer network“, NCCN) eingehalten wurden. Nach der Einführung wurden etwa 20% mehr Antiemetika bestellt als zuvor (Steigerung von 1470 auf 1768). Alle Patienten, die eine hoch

emetogene Chemotherapie bekamen, erhielten eine CINV-Prophylaxe nach Leitlinien mit NK₁-RA, 5-HT₃-RA und Dexamethason [2].

Aprepitant-Gabe verbessert Lebensqualität

Wie wichtig die Hinzunahme eines NK₁-RA zu einem 5-HT₃-RA und Dexamethason als CINV-Prophylaxe bei moderat und hoch emetogener Chemotherapie ist, geht zudem aus einer japanischen Studie hervor, in der Patienten im ersten Zyklus kein Aprepitant erhielten [5]. Ziel der Studie war unter anderem, die Prävalenz der Patienten zu bestimmen, die zum Zeitpunkt der Einführung in Japan Aprepitant benötigten. Die zusätzliche Prophylaxe mit Aprepitant erhöhte im zweiten Zyklus den Anteil an Patienten ohne signifikante Nausea von 6% (erster Zyklus) auf 50% und den Anteil derer ohne Erbrechen von 33% auf 89%. Zudem

verbesserte die Aprepitant-Gabe im zweiten Zyklus die Lebensqualität in Bezug auf CINV signifikant. Lipp rät dringend davon ab, auf Kosten der Patienten Experimente zu machen und auf den NK₁-RA zu verzichten, wenn dieser laut Leitlinien indiziert ist. Er verwies darauf, dass NK₁-Antagonisten die Lebensqualität verbessern, für die am als Therapeut und Pharmazeut verantwortlich sei. Zudem könnten die Folgekosten von Patienten, die unter starken CINV-Episoden leiden, durch deren stationäre Aufnahme sehr hoch sein, so Lipp [7].

Quelle

Prof. Dr. med. Karin Jordan, Halle, Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Tübingen, Symposium Hospital Pharmacists taking the lead – how can guideline-based standing orders/pathways enhance effective CINV patient care, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen des 21. Kongresses der European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), Wien, 17. März 2016.

Literatur

1. Aapro M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23:1986–92.
2. Adelson KB, et al. Implementation of electronic chemotherapy ordering: an opportunity to improve evidence-based oncology care. *J Oncol Pract* 2014;10:e113–9.
3. Dranitsaris G, et al. A randomized trial of the effects of pharmacist intervention on the cost of antiemetic therapy with ondansetron. *Support Care Cancer* 1995;3:183–9.
4. www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_2016_v.1.1.pdf (Zugriff am 01.04.2016).
5. Ito S, et al. Therapeutic and preventive antiemetic effect of aprepitant in Japanese patients with thoracic malignancies who truly need it. *Support Care Cancer* 2015;23:905–12.
6. Kang HJ, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:385–94.
7. Turini M, et al. An assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting direct costs in three EU countries. *Drugs Context* 2015;4:212285.

Dr. Petra Ortner, München

Moderate bis schwere Plaque-Psoriasis

Frühe und effektive Therapie kann Aufsummieren von Krankheitslast verhindern

Psoriasis kann als chronische, lebenslange Erkrankung betroffene Patienten schwer belasten und in ihrer persönlichen und beruflichen Entwicklung einschränken. Um solche Lebenszeitbelastung möglichst gering zu halten, empfiehlt sich eine frühe und effiziente Therapie. Erwachsene mit moderater bis schwerer, konventionell nicht ausreichend behandelbarer Psoriasis profitieren von einer systemischen Erstlinientherapie mit dem Interleukin-17A-Hemmstoff Secukinumab. Mit dieser Substanz lässt sich bei drei von vier Patienten eine mindestens 90%ige Symptomverbesserung erreichen. Darauf wurde auf einer von der Firma Novartis Pharma GmbH veranstalteten Pressekonferenz hingewiesen.

Etwa 1,5 Millionen Menschen in Deutschland leiden an Psoriasis (Schuppenflechte). Im Mai 2014 wies die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einer Resolution auf die Bedeutung der Psoriasis als einer derzeit nicht heilbaren, schmerzhaften, entstellenden, mit Komorbiditäten und Behinderungen assoziierten Erkrankung hin [2, 3]. Damit wurde die Psoriasis als eine besonders versorgungsrelevante nicht übertragbare chronische Erkrankung auf eine Stufe mit Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Diabetes und Krebs gestellt.

Menschen mit Psoriasis häufig stigmatisiert

Trotzdem haben 71% der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von „Psoriasis“ noch nie gehört. Dies wurde in einer FORSA-Umfrage im April 2016 deutlich. Die Erkrankung „Schuppenflechte“ war dagegen den meisten der Befragten (86%) ein Begriff, und einige zeigten deutliche Vorbehalte gegenüber den Betroffenen. So würden 9% der Umfrageteilnehmer einem Menschen mit Schuppenflechte „eher nicht“ oder „bestimmt nicht“ die Hand geben, und 19%

würden einen gemeinsamen Schwimmbadbesuch vermeiden.

Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die zentrale Botschaft der WHO-Resolution eine Aufforderung an die Mitgliedsstaaten ist, die Aufmerksamkeit für Psoriasis zu fördern und die häufig beobachtete Stigmatisierung der Betroffenen zu bekämpfen.

Krankheitslast und negative Erlebnisse summieren sich auf

Die mit den Hautläsionen verbundenen Symptome wie Juckreiz, Brennen, Abschuppung und Schmerzen führen in Verbindung mit Ausgrenzung und verpassten Lebenschancen zu einer beachtlichen Krankheitslast bei Patienten. In Abhängigkeit vom Erkrankungsalter und der bisherigen Erkrankungsdauer, aber auch von den betroffenen Hautregionen und den Komorbiditäten wie etwa Psoriasis-Arthritis kann sich die Krankheitslast über die Jahre aufsummieren.

Dies gilt insbesondere dann, wenn adäquate Therapien, wirksame Coping-Strategien und ein unterstützendes soziales Netzwerk fehlen. Wird der Patient gar an vulnerablen Phasen seiner Biografie durch die Psoriasis eingeschränkt, können irreversible ungünstige Entwicklungen eintreten, etwa in

der Adoleszenz sowie bei der Berufs- oder Partnerwahl.

Mit Secukinumab früh und effektiv therapieren

Um den Verlust an qualitativ hochwertiger Lebenszeit möglichst gering zu halten, sind eine frühe Diagnose und effiziente Therapie angezeigt. Mit der Entwicklung von Biologika zur systemischen Therapie können heute auch Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis in den allermeisten Fällen eine Verbesserung ihres Hautbilds laut Psoriasis Area and Severity Index um 75% (PASI-75) oder gar 90% (PASI-90) erreichen.

Secukinumab (Cosentyx®), ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, hemmt selektiv den inflammatorischen Signalstoff Interleukin 17A (IL-17A). Dieser spielt offenbar eine wichtige Rolle in der Regulation der Immunantwort. Es ist unter anderem zugelassen zur systemischen Erstlinientherapie von Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Neben den Phase-III-Zulassungsstudien ERASURE und FIXTURE – im Vergleich mit Placebo und Etanercept – hat sich Secukinumab auch in weiteren doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien bewährt.

Dazu gehört die CLEAR-Studie (Comparison to assess longterm efficacy, safety and tolerability of secukinumab vs. ustekinumab). Sie zeigt auch in der Auswertung ihrer Extensionsphase zum Ende des zwölften Monats eine signifikante Überlegenheit für Secukinumab versus Ustekinumab: 76,2% vs. 60,6% der Patienten erreichten ein PASI-90-Ansprechen ($p < 0,0001$). Bei 45,9% vs. 35,8% war mit PASI-100 jeglicher Hautbefund abgeheilt ($p = 0,0103$). Und 71,6% vs. 59,2% der Studienteilnehmer hatten eine hohe Lebensqualität mit einem Befund von 0 oder 1 im Dermatology-Life-Quality-Index (DLQI; $p = 0,0008$) erreicht [1].

Die Wirkung trat unter Secukinumab rascher ein als unter Ustekinumab: Nach vier Wochen hatten 50,0% vs. 20,6% der Patienten ein PASI-75-An-

sprechen erreicht ($p < 0,0001$). Damit bestätigen die Ein-Jahres-Daten die erfreulichen Ergebnisse der primären Auswertung nach 16 Wochen. Beide Therapien wurden allgemein gut vertragen.

Quelle

Prof. Dr. Matthias Augustin, Hamburg, Priv.-Doz. Dr. Gertraud Krähn-Senftleben, Neu-Ulm/Blau-beuren, Pressekonferenz „1 Jahr Cosentyx®: Mehr Wirksamkeit, mehr Lebensfreude“, München, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH am 19. Mai 2016.

Literatur

1. Blauvelt A, et al. Secukinumab demonstrates superior sustained efficacy vs. ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from the CLEAR study. 74. Jahrestagung der American Academy of Dermatology, 4. – 8. März 2016, Washington, USA.
2. Sixty-seventh World Health Assembly, Agenda item 13.5: Psoriasis, 24.05.2014; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf (Zugriff am 06.06.2016).
3. WHO Global Report on Psoriasis, 2016. www.ifpa-pso.org/web/page.aspx?refid=273 (Zugriff am 06.06.2016).

Simone Reisdorf, Erfurt

Mukoviszidose

Inhalatives Levofloxacin zur Therapie chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen

Für erwachsene Mukoviszidose-Patienten mit chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion der Lunge ist seit Kurzem in Deutschland inhalatives Levofloxacin erhältlich. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden im April 2016 auf der Launch-Pressekonferenz der Firma Raptor Pharmaceuticals in Frankfurt vorgestellt.

Etwa 8000 Menschen sind in Deutschland an Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) erkrankt. Ursache für die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist eine Mutation des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gens. Infolge eines gestörten Salz- und Wasserflusses bilden sich zähe Sekrete in Organen wie Lunge oder Pankreas sowie den Gallengängen. Häufig kommt es bei Betroffenen zu einer chronischen pulmonalen Infektion mit unterschiedlichen Erregern. Eine Heilung ist bislang nicht möglich, aber sowohl Lebenserwartung als auch Lebensqualität der Be-

troffenen konnten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden.

P. aeruginosa: Ubiquitärer Keim stellt ernsthaftes Problem dar

Ein vor allem bei erwachsenen Patienten vermehrt auftretender Keim und prognosebestimmender Faktor ist P. aeruginosa. Eine Eradikation wird in der chronischen Phase nur bei etwa einem von fünf Betroffenen erreicht. Erschwert wird die Behandlung unter anderem dadurch, dass die von den Kolonien gebildeten Biofilme für die meisten Antibiotika impermeabel sind. Mithilfe einer frühzeitigen

Behandlung lässt sich die Infektion jedoch in der Regel gut in den Griff bekommen. Zur Verfügung stehen sowohl intravenöse als auch inhalative Antibiotika. Bislang waren zur inhalativen Therapie bei chronischer P.-aeruginosa-Besiedlung des Sputums Tobramycin, Aztreonam und Colistin zugelassen. Es besteht jedoch Bedarf an weiteren Substanzklassen:

- Um Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zu schaffen, die auf bisherige Therapien nicht ansprechen
- Zur Reduktion möglicher kumulativer Toxizität, die ansonsten bei wiederholtem Einsatz derselben Substanz auftreten könnte
- Um einer möglichen Resistenzentwicklung durch Wechsel der Wirkstoffe entgegenwirken zu können

Levofloxacin als alternatives Inhalativum

Seit April 2016 ist mit einer Levofloxacin-Inhalationslösung (Quinsair®) ein erster Vertreter der Fluorchinolone für Vernebler verfügbar. Das Arzneimittel wird über 28 Tage zweimal täglich (je 240 mg vernebelt) angewendet, gefolgt von einer 28-tägigen Pause [2]. Die

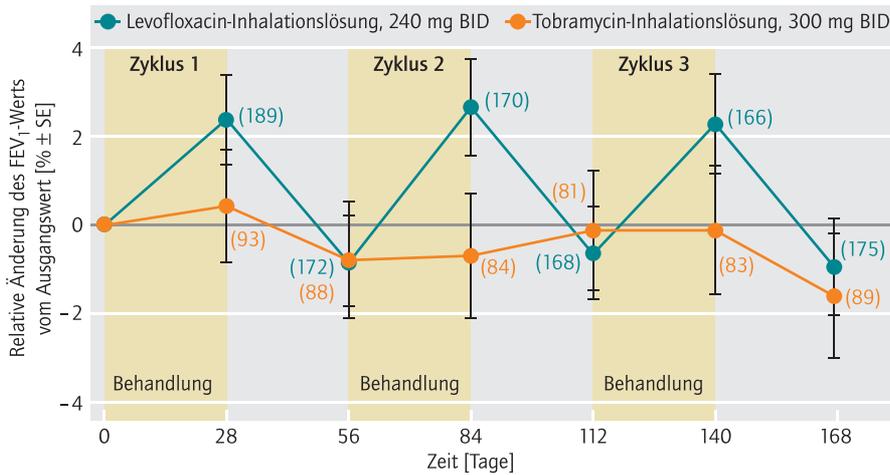


Abb. 1. Mittlere Veränderung vom Ausgangswert von FEV₁ über die Studiendauer [mod. nach 1]
 BID: zweimal täglich; FEV₁: Einsekundenkapazität; SE: Standardfehler

durchschnittliche Inhalationszeit beträgt fünf Minuten. Hinzu kommen die Zeiten für Vorbereitung und anschließende Desinfektion des Verneblers. Letzterer kommt bei einem Feuchtkeim wie *P. aeruginosa* eine besondere Bedeutung zu. Grundlage für die Zulassung war die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie MPEX-209, in der die Nichtunterlegenheit gegenüber einer Tobramycin-Inhalationslösung (Tobramycin inhaled solution, TIS) über 24 Wochen untersucht wurde (Tab. 1). In die Studie wurden 282 Patienten

eingeschlossen und 2:1 randomisiert. Neben dem Prüfpräparat erhielten die Patienten weiterhin die Standardbehandlung gegen die chronische pulmonale Infektion.

Die Levofloxacin-Inhalationslösung war gegenüber einer Tobramycin-Inhalationslösung nicht unterlegen (Abb. 1). In Bezug auf die Änderung der FEV₁ zeigte sich an Tag 28 (primärer Endpunkt) ein Vorteil zugunsten von Levofloxacin, der jedoch nicht signifikant war (p=0,15). Nach drei Zyklen à 56 Tage gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Eine statistisch signifikante Differenz ergab sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens CFQ-R (Cystic fibrosis questionnaire revised). 43,5% der mit Levofloxacin behandelten Patienten wiesen an Tag 28 eine klinisch bedeutsame Differenz von mehr als vier Punkten in der respiratorischen Domäne des CFQ-R-Scores auf, mit TIS waren es 27,5% der Patienten (p=0,0192). Des Weiteren war die Zeit bis zur Anwendung von Notfallantibiotika gegen *P. aeruginosa* unter Levofloxacin signifikant länger als unter TIS (141 vs. 110 Tage, Hazard-Ratio 0,73; 95%-Konfidenzintervall 0,53–1,01; p=0,04) [1]. Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer respiratorischen Exazerbation stationär aufgenommen wurden, betrug 17,5% unter Levofloxacin versus 28% unter TIS (p=0,04).

Das Nebenwirkungsprofil unter Levofloxacin war ähnlich wie unter TIS. Am häufigsten traten Krankheitspro-

gression (57% vs. 66%), Husten (58% vs. 53%), Sputumzunahme (52% vs. 44%), Kongestion der oberen Atemwege (37% vs. 36%) und Gewichtsabnahme (31% vs. 40%) auf. 25,3% der mit Levofloxacin behandelten Patienten berichteten über eine Dysgeusie nach der Inhalation, die im weiteren Verlauf aber wieder nachließ. In der mit TIS behandelten Gruppe traten keine Geschmacksveränderungen auf.

Fazit

Pulmonale Infektionen mit *P. aeruginosa* sind für Patienten mit Mukoviszidose ein ernstes Problem. Um Resistenzen vorzubeugen, ist ein breites Spektrum wirksamer Antibiotika vonnöten, die gegebenenfalls auch im Wechsel angewendet werden können. Inhalatives Levofloxacin stellt für Mukoviszidose-Patienten mit pulmonaler *P.aeruginosa*-Infektion eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar.

Quelle

Dr. med Christina Smaczny, Frankfurt/Main, Dr. med. Wolfgang Gleiber, Frankfurt/Main; Lunch-Pressekonferenz „Quinsair® – Aufatmen bei Mukoviszidose“, veranstaltet von Raptor Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt/Main, 26. April 2016.

Literatur

1. Elborn JS, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015;14:507–14.
2. Fachinformation Quinsair®. Stand März 2016.

Dr. Maja M. Christ,
Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign von MPEX-209 [nach 1]

Erkrankung	Mukoviszidose/chronische Pseudomonas-aeruginosa-Infektion der Lunge
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativem Levofloxacin vs. inhalativem Tobramycin
Studientyp/Phase	Nichtunterlegenheitsstudie, Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel
Eingeschlossene Patienten	282 (FEV ₁ 25–85% vom Sollwert, drei vorherige Behandlungszyklen mit Tobramycin-Inhalationslösung)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Levofloxacin-Inhalationslösung (240 mg BID); n = 189 Tobramycin-Inhalationslösung (300 mg BID); n = 93 Je 3 Zyklen: 28 Tage Intervention/28 Tage Pause
Primärer Endpunkt	FEV ₁ -Wert-Änderung zwischen Studienbeginn und Tag 28
Sponsor	Raptor Pharmaceuticals

BID: zweimal täglich; FEV₁: Einsekundenkapazität

TNF- α -Blocker

Infliximab-Biosimilar ist wirksam, sicher und preiswert

Remsima[®] ist das erste zugelassene Infliximab-Biosimilar. Die Erfahrungen nach einem Jahr sprechen dafür, dass mit diesem Präparat ein wirksamer und sicherer TNF- α -Blocker zur Verfügung steht, der darüber hinaus im Vergleich zum Originator ein deutliches Einsparpotential bietet, so das Fazit einer von Mundipharma veranstalteten Pressekonferenz.

TNF- α -Blocker wie Infliximab sind ein gut wirksames und etabliertes Therapiekonzept bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, rheumatologischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (RA), ankylosierende Spondylitis (SA), und Psoriasis-Arthritis (PsA) sowie der Psoriasis. Seit einem Jahr steht mit Remsima[®] das erste zugelassene Infliximab-Biosimilar zur Verfügung.

Gleich wirksam und sicher

Die exakt festgelegten Prüfprozesse für Biosimilars basieren auf umfangreichen Vergleichsanalysen sowie präklinischen und klinischen Studien. Bei dem Infliximab-Biosimilar wurden Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Referenzprodukt in zwei randomisierten doppelblinden Multicenterstudien geprüft und zwar in der Phase-I-Studie PLANETAS bei 250 AS-Patienten und in der Phase-III-Studie PLANETRA bei 606 RA-Patienten. Dabei erwies sich das Infliximab-Biosimilar als gleich wirksam und sicher wie das Originalpräparat, auch in der Langzeittherapie über zwei Jahre. Bereits nach 14 Wochen verbesserten sich die Symptome um mindestens 50% unter dem Infliximab-Biosimilar bei 33,1% der RA-Patienten, unter dem Originalpräparat bei 29,9%. Bei AS-Patienten waren es 41,7% unter dem Infliximab-Biosimilar und 45,9%

unter dem Originalpräparat, bei denen eine Symptomreduktion um mindestens 40% erreicht wurde. Bis Woche 54 trat eine Verbesserung der Symptome um 50% unter dem Biosimilar bei 45,7% der RA-Patienten ein im Vergleich zu 50% unter dem Originalpräparat [1–4]. Auch das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit ähneln sich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen, infusionsbedingte Reaktionen und erhöhte Leberwerte. Bei 75% der mit dem Biosimilar behandelten Patienten zeigte sich nach 102 Wochen keine Antikörperbildung.

Real-Life-Daten

Zwischenzeitlich liegen auch die Ergebnisse neuer Studien und Real-Life-Daten von Patienten mit einer CED vor. Auch diese bestätigen den erfolgreichen Einsatz des Infliximab-Biosimilars sowohl bei Neueinstellungen als auch bei Umstellungen vom Referenzprodukt [3, 4]. Von 59 Patienten mit einer Colitis ulcerosa erreichten mit dem Biosimilar bereits nach 14 Wochen 58,9% und nach einem Jahr 70,6% eine mukosale Heilung [5]. Bei Patienten mit Morbus Crohn lag die Ansprechrate bei > 80%. Auch die Umstellung vom Originalpräparat auf das Infliximab-Biosimilar erwies sich als problemlos und sicher. Der Einsatz von Biologika bei CED ist dann gerechtfertigt, wenn andere Therapieoptionen bei hoher Krankheitsaktivität oder

chronischem Krankheitsverlauf nicht ausreichend wirksam sind.

Fazit

TNF- α -Blocker wie Infliximab sind in der Behandlung der CED und rheumatischer Erkrankungen (RA, SA, PsA) etabliert. Nun steht das erste Infliximab-Biosimilar zur Verfügung. In den Zulassungsstudien erwies es sich im Vergleich zum Originalprodukt als gleich wirksam und sicher, was auch die Erfahrungen nach einem Jahr in der Praxis bestätigen. Das Biosimilar bietet aber ein hohes Potential, Behandlungskosten zu reduzieren.

Quelle

Dr. Peer M. Aries, Hamburg, Dr. Georg Moog, Kassel; Pressekonferenz „1 Jahr Remsima[®]: Bewährt wirksam und sicher“, veranstaltet von Mundipharma, Limburg, 27. April 2016.

Literatur

1. Park W, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1605–12.
2. Yooh DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1613–20.
3. Park SH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(Suppl 1):35–44.
4. Jahnsen, et al. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: A Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(Suppl 1):45–52.
5. Farkas K, et al. Efficacy of infliximab biosimilar CT-P13 therapy on mucosal healing in ulcerative colitis: data from 2 Central European countries. *ECCO* 2016; DOP031.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Albutrepenonacog alfa** (Idelvion, CSL Behring) für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Daratumumab** (Darzalex, Janssen-Cilag) bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 5/2016)
- **Eftrenonacog alfa** (Alprolix, Biogen Idec) für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Elotuzumab** (Empliciti, Bristol-Myers Squibb) bei multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 3/2016)
- **Emtricitabin/Tenofovir** (Descovy, Gilead) bei HIV-Infektion (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Ixekizumab** (Taltz, Eli Lilly) bei Plaque-Psoriasis (siehe Notizen Nr. 4/2016)
- **Selexipag** (Uptravi, Actelion) bei pulmonaler arterieller Hypertonie mit Funktionsklasse II/III nach WHO (siehe Notizen Nr. 3/2016)
- **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Servier) zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Notizen Nr. 4/2016)

Zulassungsempfehlung für Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier, MSD): Die fixe oral anwendbare Kombination enthält den NS5A-Inhibitor Elbasvir und den NS3/4A-Inhibitor Grazoprevir und soll zugelassen werden zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei erwachsenen Patienten. Die Kombination kann mit oder ohne Ribavirin eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungsempfehlung für Saxagliptin/Dapagliflozin (Qtern, AstraZeneca): Die fixe Kombination der beiden oralen Antidiabetika soll zugelassen werden bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur glykämischen Kontrolle, wenn mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen und einer der Komponenten von Qtern keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht wird oder wenn bereits mit der freien Kombination von Da-

pagliflozin und Saxagliptin behandelt wird.

Saxagliptin ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Hemmer, Dapagliflozin ein kompetitiver, reversibler, selektiver und oral wirksamer Inhibitor des humanen Natrium-Glucose-Co-Transporters 2 (SGLT2), es erhöht also die renale Ausscheidung von Glucose.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungsempfehlung für Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa, Gilead): Die fixe oral anwendbare Kombination enthält die beiden direkt gegen das Hepatitis-C-Virus gerichteten Wirkstoffe Sofosbuvir (Hemmstoff der HCV-NS5B-RNA-Polymerase) und Velpatasvir (NS5A-Inhibitor) und soll zugelassen werden zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei erwachsenen Patienten. Sofosbuvir ist bereits als Monopräparat (Sovaldi) und in Kombination mit Ledipasvir (Harvoni) zugelassen, bei Velpatasvir handelt es sich um einen neuen HCV-Protein-Inhibitor. Die Kombination kann ebenfalls mit oder ohne Ribavirin eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Adalimumab (Humira, AbbVie) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) soll zukünftig auch bei Uveitis eingesetzt werden. Die genaue Indikation lautet nicht-infektiöse Uveitis intermedia, Uveitis posterior oder Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf Glucocorticoide ansprechen, bei denen Glucocorticoide gespart werden sollen oder bei denen Glucocorticoide nicht angebracht sind. Bisher wird das Immuntherapeutikum bei Psoriasis-Arthritis, rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa angewendet.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Brentuximab vedotin (Adcetris, Takeda) *empfohlen*: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat war bislang zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30⁺-Hodgkin-Lymphom, nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien beziehungsweise wenn eine ASCT oder eine kombinier-

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

erstellt Gutachten, auf deren Basis der **Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)** den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

te Chemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommen, sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (SALCL). Nun wurde hinzugefügt: Brentuximab vedotin ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30⁺-Hodgkin Lymphom, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression nach ASCT haben.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Carfilzomib

(Kyprolis, Amgen) *empfohlen*: Das anti-neoplastische Mittel wurde bisher in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, an-

gewendet. Nun kann es auch mit Dexamethason allein angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Golimumab (Simponi, Janssen Biologics) *empfohlen*: Der TNF- α -Inhibitor kann zukünftig auch bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis angewendet werden. Die Anwendung soll in Kombination mit Methotrexat erfolgen, wenn eine Monotherapie mit Methotrexat zuvor nicht ausreichend wirksam war. Die Kinder müssen mindestens ein Körpergewicht von 40 kg haben. Bisher wird Golimumab auch bei Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Colitis ulcerosa sowie rheumatoider Arthritis angewendet.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper zur Behandlung der multiplen Sklerose war bisher für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei hochaktivem, schubförmig-remittierendem Verlauf bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Nun entfällt die Begrenzung auf erwachsene Patienten ab 18 Jahren. Außerdem wird die Art der Vorbehandlung weniger konkret gefasst: „Die Krankheit muss trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Substanz hoch aktiv sein“. Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung können weiterhin direkt mit Natalizumab behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Zulassungserweiterung für Teduglutid (Revestive, NPS Pharma) *empfohlen*: Das GLP-2-Analogon soll zukünftig auch bei Kindern ab 1 Jahr bei Kurzdarmsyndrom zugelassen werden. Die Patienten sollten nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil sein. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Keine Zulassungsempfehlung für Ixazomib (Ninlaro, Takeda Pharma): Das als Orphan-Drug designierte Krebsmittel war vorgesehen zur Therapie des multiplen Myeloms (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens

eine Vorbehandlung erhalten hatten. Nach Ansicht des CHMP war die Effektivität des Proteasomen-Inhibitors in den eingereichten Studien aber nicht ausreichend überzeugend.

Mitteilung der EMA vom 27.5.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Atezolizumab (Tecentriq, Genentech): Der Anti-PD-L1-Antikörper wurde zugelassen für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, wenn die Erkrankung trotz Platinhaltiger Chemotherapie während der Therapie oder innerhalb von zwölf Monaten fortgeschritten ist, unabhängig davon, ob die Platin-Therapie neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt wurde. Atezolizumab ist der erste zugelassene Anti-PD-L1-Antikörper.

Mitteilung der FDA vom 18.5.2016

Zulassung für Buprenorphin-Implantat (Probuphine, Titan Pharmaceuticals): Das Depot-Präparat zur Entwöhnung setzt Buprenorphin konstant in niedriger Dosierung über einen Zeitraum von sechs Monaten frei und soll bei Opioidabhängigen angewendet werden, die bereits mit niedrigen oder moderaten Dosen von Buprenorphin stabil eingestellt sind. Die Applikationsart soll Missbrauch vorbeugen, den Weg in den Schwarzmarkt verhindern und die Compliance optimieren.

Mitteilung der FDA vom 26.5.2016

Zulassung für Daclizumab (Zinbryta, Biogen): Der monoklonale Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper wurde für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose zugelassen. Daclizumab soll angewendet werden, wenn mindestens zwei andere Therapieansätze nicht ausreichend wirksam waren. Die Patienten können sich die langwirksame Injektion einmal pro Monat selbst verabreichen.

Mitteilung der FDA vom 27.5.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

UAW-Meldung zu Bisphosphonaten und Denosumab wegen Osteonekrosen des Kieferknochens und des äußeren Gehörgangs: Im Zusammenhang

mit einer Bisphosphonatbehandlung können neben den bekannten Osteonekrosen des Kiefers (osteonecrosis of the jaw, ONJ) auch Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs (osteonecrosis of the external auditory canal, ONEAC) auftreten. Bei Symptomen wie Ohrenschmerzen, Ausfluss aus den Ohren oder Zeichen chronischer Ohr-entzündungen unter laufender oder stattgehabter Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab sollte eine ONEAC differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Der Verdacht erhärtet sich, wenn freiliegender Knochen im äußeren Gehörgang festgestellt wird, ohne dass sich bioptisch ein maligner Prozess nachweisen lässt.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 18–2016 vom 13.5.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Brivaracetam (Briviact, UCB Pharma) bei Epilepsie: *Zusatznutzen nicht belegt*.

Brivaracetam ist seit Januar 2016 als Zusatztherapie für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene mit epileptischen Krampfanfällen zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine individuelle anti-epileptische Zusatztherapie festgelegt, die je nach Indikation, Resistenzen oder Unverträglichkeiten mit einem von zehn namentlich genannten Wirkstoffen erfolgen kann.

Der Hersteller beschränkt sich auf die beiden antiepileptischen Wirkstoffe Lacosamid und Eslicarbazepin, ohne darzulegen, dass diese jeweils die patientenindividuell optimale Zusatztherapie darstellen. Zudem kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die indirekten Vergleiche, die der Hersteller anhand von 15 Studien zu den drei Wirkstoffen anstellt, nicht verwertbar sind, weil beispielsweise Brivaracetam nicht individuell titriert wurde, wie in der Fachinformation vorgesehen, oder weil die Studien zu kurz waren. Zum Teil sind die verglichenen Studien nicht ausreichend ähnlich. Darüber hinaus sind die Vergleiche unvollständig. Da keine Daten aus einer direkt vergleichenden Studie vorliegen, und die indirekten Vergleiche zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet sind, kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mitteilung des IQWiG vom 17.5.2016

Vismodegib (Erivedge, Roche) bei Basalzellkarzinom: Zusatznutzen weiterhin nicht belegt.

Vismodegib ist bereits seit 2013 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC) oder symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinom (smBCC) zugelassen und hat schon eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen. Der G-BA hat seinen Beschluss im Februar 2014 auf zwei Jahre befristet, weshalb der Hersteller nun erneut ein Dossier eingereicht hat. Die Bewertung bleibt aber unverändert: Ein Zusatznutzen von Vismodegib ist nach wie vor nicht belegt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Best Supportive Care (BSC). Es wurden aber keine Daten aus randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt. Aus den erneut eingereichten vier einarmigen Interventionsstudien lassen sich beispielsweise Betroffene mit smBCC nicht von Studienteilnehmern mit Metastasen, aber ohne Symptome (mBCC) unterscheiden. Für laBCC-Patienten

sind zudem Studienergebnisse zum Endpunkt „objektive Ansprechrates“ nicht angemessen dargestellt; es fehlen etwa Angaben zur Größe, Anzahl und Verortung von Hautläsionen.

Darüber hinaus gibt der Hersteller an, keine Studien zu BSC gefunden zu haben. Neben zwei weiteren potenziell relevanten Studien konnte das Institut aber eine Studie (Horn 2003) identifizieren: In der Studie sprachen 75% der Patienten mit laBCC nach drei Monaten vollständig an, nach 24 Monaten waren es noch mindestens 50%. Der Hersteller behauptet zudem, über das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei BSC sei nichts bekannt. Tatsächlich wird dieser Endpunkt in der Studie Horn 2003 aber adressiert: Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Insgesamt ergibt sich für keine der beiden Fragestellungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mitteilung des IQWiG vom 17.5.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Afibibercept** (Eylea, Bayer Vital) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (myope CNV).

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 19.5.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) bezogen auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 28. Oktober 2015, d.h. auf erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender multipler Sklerose trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie:

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 19.5.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -2 63

E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 34 vom 1.10.2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

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

Urheber- und Verlagsrecht

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

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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