

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)

Neue orale Immunmodulatoren zur Therapie der multiplen Sklerose

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Update der GOLD-Empfehlungen



Alzheimer-Krankheit: Bei Progression Medikation stoppen, kombinieren oder wechseln?

Protonenpumpenhemmer: Risiko für Oberschenkelhalsbruch erhöht

Notizen

5

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
30. Jahrgang · Heft 5  
Mai 2012

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2010  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Der delirante Patient auf der Intensivstation:  
Hände weg von Benzodiazepinen!** 141

## Übersicht

Hans-Peter Lipp, Tübingen

**Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)** 143

Gisa Ellrichmann und Ralf Gold, Bochum

**Neue orale Immunmodulatoren zur Therapie der  
multiplen Sklerose** 150

## Consensus

Barbara Kreutzkamp, Hamburg

**Chronisch obstruktive Lungenerkrankung  
Update der GOLD-Empfehlungen** 157

**Zertifizierte Fortbildung** 163



## Klinische Studie

**Alzheimer-Krankheit: Bei Progression Medikation stoppen, kombinieren  
oder wechseln?** 165

## Referiert & kommentiert

**Therapiehinweise** 166

Akute symptomatische Lungenembolie: Rivaroxaban ist der Standardtherapie nicht unterlegen – PCI bei Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt: Abciximab plus Heparin ist Bivalirudin nicht überlegen – Notfallmedizin: Tranexamsäure bei Verletzten mit Schädel-Hirn-Trauma – Protonenpumpenhemmer: Risiko für Oberschenkelhalsbruch erhöht

**Kongresse, Symposien, Konferenzen** 169

Antimykotische Prophylaxe: Posaconazol reduziert signifikant die Inzidenz invasiver Mykosen – Neurologie: MS-Patienten profitieren von frühzeitigem Therapiebeginn mit Interferon beta-1 b

**Notizen** 173

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

**Impressum** 172

# Der delirante Patient auf der Intensivstation: Hände weg von Benzodiazepinen!

Was machen wir nur mit dem aggressiven Patienten? Dieser alltägliche Hilferuf auf der Intensivstation signalisiert, welche besondere Belastung aggressive Patienten für Pflegepersonal und Ärzte auf der Intensivstation darstellen, zumal solche Patienten sowohl fremd- als auch selbstgefährdend sein können.

Ursache des aggressiven Verhaltens ist in den meisten Fällen ein Delirium. Doch dieses Problem wird von Intensivmedizinern häufig im Hinblick auf prophylaktische Maßnahmen vernachlässigt und, was die Häufigkeit betrifft, auch unterschätzt. Deshalb wird auch meist kein Delirium-Screening durchgeführt, obwohl dieses Krankheitsbild nicht nur besonders hohe Anforderungen an die Geduld des behandelnden Teams stellt, sondern delirante Patienten auch häufig Komplikationen hervorrufen und insgesamt ein schlechteres Outcome haben. Zu den häufigeren Komplikationen gehören Selbstextubation mit der Notwendigkeit einer Reintubation und das Entfernen von Kathetern bzw. Drainagen. Dies alles dürfte auch den Krankenhausaufenthalt verlängern.

## Ursachen für ein Delir

Pathophysiologisch handelt es sich beim Delirium um ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern – einem Zuviel an Dopamin steht ein Zuwenig an Acetylcholin gegenüber. Dieses Ungleichgewicht entsteht vermutlich auf der Basis einer zerebralen Minderperfusion. Auch dürfte der zerebrale oxidative Metabolismus gestört sein, was sich im EEG als diffuse Verlangsamung zeigt.

Das Delirium ist mit einer Reihe von beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren bzw. auslösenden Faktoren assoziiert. Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren gehören Alter, Depression, Genetik, Hypertonie, Rauchen und Schwerhörigkeit, beeinflussbare Faktoren sind Azidose, Anämie, Fieber, Infektionen, Sepsis, Hypotonie, metabolische Entgleisungen, respiratorische Erkrankungen und Immobilisierung. Aber auch iatrogene Faktoren, insbesondere die Gabe von Benzodiazepinen und Opiaten, dürften im klinischen Alltag eine wichtige Rolle spielen.

## Vorbeugen ist besser als heilen

„In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Benzodiazepinen mit der Entstehung eines Deliriums assoziiert ist“, sagte Prof. Christian Sitzwohl von der Anästhesiologischen Universitätsklinik in Wien im Rahmen der diesjährigen Wiener Intensivmedizinischen Tage (15.–18.02.2012) (z. B. [1, 2]). Deshalb empfehle es sich, insbesondere bei älteren, schwer kranken und hypertensiven Risikopatienten auf die Gabe von Benzodiazepinen nach Möglichkeit zu verzichten. „Sedieren Sie Ihren Patienten so wenig wie möglich bei adäquater Schmerztherapie und vermeiden Sie Benzodiazepine“, so seine Empfehlung. Das „Niederbügeln“ vom Patienten solle unterlassen werden. Empfehlenswert sei es, die tägliche Dauersedierung zu unterbrechen und diese nur bei Interventionen mit Bolusgaben eines kurz wirksamen Hypnotikums zu vertiefen. „Mir ist bewusst, dass das kein einfaches Unterfangen ist, aber eine Reduktion der Sedativa hat eine Vielzahl positiver „Nebenwirkungen“ wie weniger Beatmungstage, geringere Ileus-Raten und kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation“, so Sitzwohl.

## Was tun bei Delir?

Hat sich ein Delir bereits manifestiert, sollte man nicht sofort zur pharmakologischen Keule greifen. Zunächst einmal gilt es, auslösende Faktoren zu eruieren, beispielsweise eine volle Blase. Auch eine beginnende Infektion, Elektrolytentgleisungen, Hypoglykämie, Hypotension, Hyperkapnie und Hypoxie sollten als mögliche Auslöser des Deliriums abgeklärt werden, ebenso wie Schmerzen. Somit kann eine adäquate Schmerztherapie die effektivste Behandlung eines Deliriums sein. Andererseits können sedierende Medikamente, insbesondere Benzodiazepine, ebenfalls ein Auslöser sein.

Das Medikament der ersten Wahl bei einem Delir ist und bleibt Haloperidol in einer Dosierung von 2,5 bis 5 mg alle 20 Minuten, und zwar so lange, bis die Agitation unter Kontrolle ist. Anschließend empfiehlt sich eine präventive Dosis in 4- bis 6-stündigen Abständen über einige Tage. Haloperidol wirkt über eine selektive Blockierung der Dopamin-2-Rezeptoren, wodurch Halluzinationen und Wahnvorstellungen vermindert werden. Vorteilhaft ist, dass die Substanz wenig anticholinerg wirkt. Bei anderen Neuroleptika ist die Wirkung am Dopaminrezeptor weniger selektiv. Doch auch eine Therapie mit Haloperidol geht mit einer Reihe von möglichen Nebenwirkungen einher, darunter extrapyramidale Effekte, maligne Hyperthermie, trockener Mund, Verstopfung und eine Verlängerung der QT-Zeit. Die neueren, atypischen Antipsychotika dürften wohl eine ähnlich gute Wirkung entfalten, Daten aus der Intensivmedizin gibt es für diese Substanzen jedoch bisher nicht. Eine weitere Option ist der Alpha-2-Rezeptoragonist Clonidin. „Wichtig ist nur, dass Sie keine Benzodiazepine zur Therapie einsetzen, da diese Substanzgruppe selbst ein Risiko für die Entstehung eines Delirs ist“, so die Warnung von Sitzwohl.

*Dr. med. Peter Stiefelwagen,  
Hachenburg*

## Literatur

1. Pisani MA, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177–83.
2. Girard TD, et al. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(Suppl 3):S3.

# Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)

Hans-Peter Lipp, Tübingen

Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) sind zu einem unverzichtbaren Bestandteil in der Behandlung verschiedenster Anämieformen geworden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass sich die verfügbaren Präparate einschließlich der Biosimilars nicht nur im Spektrum der jeweiligen zugelassenen Indikationen und Dosierungen, sondern auch in der Art der posttranslationalen Glykosylierung, der physiko-chemischen Zusammensetzung, der Potenz, dem pharmakokinetischen Verhalten und möglichen immunogenen Eigenschaften unterscheiden, die sogar von Charge zu Charge variieren können. Die Entstehung der PRCA (Pure red cell anaemia) als antikörpervermittelte Komplikation ist wahrscheinlich mit dem Herstellungsprozess in Verbindung zu bringen. Generell sollte ein leichtfertiger Austausch verschiedener Epoetin-haltiger Präparate innerhalb einer Verordnungskette desselben Patienten nicht unterstützt werden.

*Arzneimitteltherapie 2012;30:143-9.*

Fast alle Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz leiden an einer Anämie, die nach der aktuellen WHO-Klassifikation mit Hämoglobin-(Hb-)Werten von unter 13 g/dl bei Männern und postmenopausalen Frauen und unter 12 g/dl bei prämenopausalen Frauen verbunden ist. Auch bei onkologischen Patienten ist unter bestimmten Chemotherapien häufig mit einer Anämie zu rechnen, die ihrerseits wiederum sehr oft mit ausgeprägten Fatigue-Symptomen einhergeht.

Bis Ende der 1980er-Jahre war zur Behandlung verschiedener Anämie-Formen bei niedrigen Hb-Werten die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) Mittel der Wahl. Zwar lässt sich mit einer EK-Einheit relativ rasch der Hb-Wert um 1 g/dl erhöhen, jedoch bringen transfusionsassoziierte Reaktionen, potenzielle Risiken einer bakteriellen oder viralen Erregerübertragung, kardiale Belastungen, aber auch die Gefahren einer Eisenüberladung bei länger dauernden Anwendungen neue Probleme mit sich [1].

Als am 12.12.1988 mit Erypo® das erste rekombinant hergestellte, humane Erythropoetin (Epoetin alfa) in den Markt eingeführt wurde, war zweifelsohne ein großer Durchbruch in der Behandlung der renalen Anämie gelungen. Der Therapie-assoziierte Anstieg der Hämoglobinwerte und des Hämatokrits bei dialysepflichtigen Patienten hatte eine enorme Steigerung der Lebensqualität zur Folge. Teilweise wurde in diesem Zusammenhang der Appetit der Patienten derart gesteigert, dass es notwendig wurde, auf eine strenge Einhaltung der Diätempfehlungen hinzuweisen, um das Risiko von Hyperkaliämien und Azotämien so gering wie möglich zu halten [1]. Erypo® war anfangs ausschließlich für die Substitutionstherapie bei hämodialysierten, transfusionsbedürftigen Patienten mit renaler Anämie zugelassen, erst allmählich folgten weitere Indikationsgebiete, wie die Behandlung chronisch niereninsuffizienter Patienten im

Prädialyse-Stadium, die Therapie der Chemotherapie-assoziierten Anämie, die Optimierung der autologen Bluttransfusion sowie der präoperative Einsatz zur Anämie-Korrektur, um den Bedarf an allogenen Erythrozytenkonzentraten zu reduzieren [2, 3]. In **Tabelle 1** sind die verschiedenen Indikationen und jeweiligen Dosierungsempfehlungen von Epoetin alfa zusammengefasst.

Inzwischen sind seit der Markteinführung von Epoetin alfa annähernd 25 Jahre vergangen. Neben Epoetin alfa sind heute nicht nur eine Reihe weiterer Epoetin-Derivate mit veränderten Kohlenhydratseitenketten verfügbar, sondern nach Ablauf des Patents bereits auch erste Biosimilars auf dem Markt. Mit Darbepoetin alfa und Methoxy-Polyethylenglycol-(PEG)-Epoetin beta sind auch technologisch modifizierte Epoetin-Derivate verfügbar, die deutlich verlängerte Applikationsintervalle ermöglichen (Arzneistoffe und Handelsnamenbeispiele siehe **Tabelle 2**) [1-5].

Mittlerweile existiert eine nahezu unüberschaubare Vielzahl an Veröffentlichungen zum Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA), die sich vor allem mit Dosierungsempfehlungen, Umrechnungsfaktoren, aber auch mit Fragen zur Verträglichkeit und individuellen Ansprechraten beschäftigen. Im Folgenden sollen einige dieser Aspekte aufgegriffen und näher erläutert werden.

## Erythropoetin

Physiologisch vorkommendes Erythropoetin ist ein Glykoprotein aus 165 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 30 kDa. Etwa 40% seines Molekulargewichts werden

Dr. Hans-Peter Lipp, Universitätsapotheke, Röntgenweg 9, 72076 Tübingen,  
E-Mail: Hans-Peter.Lipp@med.uni-tuebingen.de

Tab. 1. Epoetin alfa: Indikationsspektrum, Dosierungsempfehlungen und Hinweise zur Anwendung (Quelle: Fachinformation Erypo®)

Indikation	Dosierungsempfehlung (Beispiele)	Anmerkungen
Anämie bei chronischem Nierenversagen bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialyse- (HD) und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung (PD)	HD: Korrekturphase: 50 I. E./kg KG dreimal pro Woche i. v. oder s. c.; Dosisanpassung in 4-wöchigen Abständen schrittweise um jeweils 25 I. E./kg KG dreimal pro Woche; Erhaltungsdosis: 25–100 I. E./kg KG dreimal pro Woche PD: Erhaltungsdosis: 25–50 I. E./kg KG zweimal pro Woche	Hb-Zielbereich (Erwachsene): 10–12 g/dl; aufgrund intraindividuellere Variabilität können einzelne Hb-Werte über und unter dem gewünschten Zielwert liegen
Schwere, symptomatische renale Anämie bei Niereninsuffizienz, die noch nicht zur Dialysepflicht geführt hat (Prädialyse)	Initial: 50 I. E./kg KG/dreimal pro Woche; Erhaltungstherapie bei Hb 10–12 g/dl: 17–33 I. E./kg KG dreimal pro Woche i. v. (oder s. c.)	Hb-Zielbereich: 10–12 g/dl; Vermeidung anhaltender Werte > 12 g/dl
Anämiebehandlung und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten	Anfangsdosis: 150 I. E./kg KG s. c. dreimal pro Woche; alternativ: 450 I. E./kg KG s. c. einmal wöchentlich; Erhaltungsdosis in Abhängigkeit von Hb-Wert und Retikulozytenzahl	Einsatz bei Hb-Werten ≤ 10(–11) symptomorientiert; Hb-Zielbereich 10–12 g/dl
Steigerung der autologen Blutgewinnung vor geplanten größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumenersatz erfordern (≥ 4 Erythrozytenkonzentrate [EK] bei Frauen; ≥ 5 EK bei Männern)	Bei leichter Anämie (Hämatokrit: 33–39%) und einem zu erwartenden Blutvolumenersatz von ≥ 4 Einheiten Blut: 600 I. E./kg KG zweimal pro Woche i. v. für 3 Wochen vor der Operation	Risiko thromboembolischer Ereignisse abwägen
Reduktion von Fremdblut vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist	600 I. E./kg KG einmal wöchentlich s. c. über 3 Wochen (Tag –21, –14 und –7) vor dem operativen Eingriff und am Tag des Eingriffs (Tag 0)	Nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hb 10–13 g/dl) und einem erwarteten Blutverlust von 900–1 800 ml, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können

durch den Kohlenhydratanteil bestimmt, wobei das Protein an vier Stellen glykosyliert ist (3 N-glykosidische Bindungen [Asn24, 38 und 83], eine O-glykosidische Verknüpfung [Ser126]). Das Zytokin Erythropoetin spielt eine entscheidende Rolle im Rahmen der Neubildung von Erythrozyten, wobei es rezeptorvermittelt mehrere Schritte während der Bildung und Ausreifung reguliert. Unter physiologischen Bedingungen wird der Hauptanteil an Erythropoetin in der Niere gebildet, nur etwa 10 bis 15 % der Gesamtmenge werden extrarenal, beispielsweise in der Leber, produziert. Die Erythropoetin-Biosynthese wird wesentlich durch die Sauerstoffversorgung im Gewebe reguliert [6]. Da für eine adäquate Bereitstellung von Erythrozyten nicht nur eine

ausreichende Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen sichergestellt sein muss, sondern gleichzeitig auch eine ausreichende Menge an Eisen erforderlich ist, muss der Eisenstatus der Patienten engmaschig kontrolliert werden. In diesem Zusammenhang stellen Serumferritin-Werte von mindestens 200 ng/ml und eine Transferrin-Sättigung von mindestens 20% wichtige Voraussetzungen dar [1, 7].

Lange Zeit wurde Erythropoetin ausschließlich mit der Erythropoese in Verbindung gebracht, in den letzten Jahren mehrten sich allerdings Berichte, dass von diesem Zytokin vielfältige pleiotrope Effekte ausgehen. Demnach soll es eine relevante Bedeutung bei der Angiogenese bis hin zu neuro- und kardioprotektiven Eigenschaften haben [8].

Tab. 2. Im Handel befindliche Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)

INN	Handelspräparate (Beispiele)
Epoetin α (alfa)	Originalpräparat: Erypo® Epoetin-α-Biosimilars*: Binocrit®, Epoetin alfa HEXAL, Abseamed®
Epoetin β (beta)	NeoRecormon®
Epoetin theta	Eporatio®, Biopoin®
Epoetin zeta	Silapo®, Retacrit® (Biosimilars)**
Darbepoetin alfa	Aranesp®
Methoxy-PEG-Epoetin beta	Mircera®

Anm.: Das zwischenzeitlich verfügbare Epoetin delta (Dynepo®) wurde inzwischen wieder vom Markt genommen; \* höherer Mannose-Anteil gegenüber dem Vergleichspräparat Epoetin α (Erypo®); \*\* reduzierter Anteil an Sialinsäure, N-Glycolyl- und O-Acetyl-Neuraminsäure gegenüber dem Vergleichspräparat Epoetin α (Erypo®); PEG: Polyethylenglycol

### Biosimilars

Bei den rekombinant hergestellten Erythropoetinderivaten (r-HuEPO) handelt es sich um Glykoproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 30,4 und 34,0 kDa. Es ist davon auszugehen, dass nur im Rahmen der Glykosylierung die volle biologische Aktivität in vivo aufrechterhalten werden kann. Für den pharmazeutischen Hersteller ist es eine große technologische Herausforderung, von Charge zu Charge ein möglichst gleichbleibendes Spektrum an Glykoproteinen sicherzustellen [9–11]. In diesem Zusammenhang darf nicht außer Acht gelassen werden, dass zwar ein Glykoprotein, beispielsweise Epoetin alfa mit seinen 165 Aminosäuren, irgendwann seinen Patentschutz verliert, der genaue produktspezifische Herstellungsprozess hingegen weiterhin nicht der Allgemeinheit zugänglich ist. Bei neu angebotenen Produkten wie Epoetin alfa Hexal® darf daher nicht von einem Generikum gesprochen werden, da nur von

großen Ähnlichkeiten zum Original, nicht aber von einer identischen Produktzusammensetzung auszugehen ist [9–11]. Um diesem Unterschied gerecht zu werden, wurde in Europa nicht der Begriff des „Biogenerikums“, sondern folgerichtig der des „Biosimilars“ eingeführt [12]. Während die Zulassung von Biosimilars in Europa zentral über die EMA (European Medicines Agency) geregelt ist, scheinen die Zulassungsregulatorischen Hürden – beispielsweise im asiatischen Raum – teilweise deutlich großzügiger bemessen zu sein. Dies hat allerdings dazu beigetragen, dass parallel das Risiko von Autoantikörperbildungen erheblich gestiegen ist. Somit dürfen Erfahrungen zum Biosimilar-Einsatz, die beispielsweise in Thailand gewonnen wurden, nicht unmittelbar auf in Deutschland verfügbare Produkte übertragen werden [13, 14].

## Darbepoetin und CERA

Die zwei Erythropoese-stimulierenden Agenzien Darbepoetin alfa und Methoxy-PEG-Epoetin beta leiten sich von den konventionellen rHuEPO-Derivaten Epoetin alfa bzw. beta durch eine Wirkstoffmodifikation ab, die vor allem eine signifikante Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zur Folge hat [15, 16]:

■ Bei *Darbepoetin alfa* (Tab. 2) finden sich an fünf Positionen Unterschiede im Vergleich zur Aminosäuresequenz des endogen vorkommenden Erythropoetins, wodurch weitere Kohlenhydratseitenketten hinzugefügt werden konnten. Aus diesem Grund liegt bei Darbepoetin ein Kohlenhydratanteil von 52% mit insgesamt 22 Sialinsäure-Resten vor, während es beim nichtmodifizierten rHuEPO ein Kohlenhydratanteil von 40% und 14 Sialinsäure-Reste sind. Diese Modifikation hat eine 2- bis 3-fache Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser und subkutaner Gabe zur Folge, so dass eine sichere Anwendung alle zwei bis drei Wochen möglich ist. In präklinischen Studien ergaben sich Hinweise auf eine höhere Potenz von Darbepoetin alfa im Vergleich mit Epoetin alfa, allerdings variieren die Angaben teilweise erheblich [15]. Im Allgemeinen wird eine Umrechnung wie folgt empfohlen: 200 I. E. Epoetin alfa i. v. entsprechen 1 µg Darbepoetin i. v. Allerdings zeigen weitergehende Untersuchungen bei Dialysepatienten, dass der Umrechnungsfaktor initial bei mindestens 250:1, erfahrungsgemäß während der Erhaltungsphase wahrscheinlich sogar bei etwa 335:1 angesetzt werden kann (d. h. 13 700 I. E. Epoetin alfa entsprechen 44–54 µg Darbepoetin/Woche), was bei der Durchführung von pharmakökonomischen Kostenminimierungsanalysen zu berücksichtigen ist [15–17].

■ *Methoxy-PEG-Epoetin beta* wird in der Literatur immer wieder auch als Erythropoese-stimulierendes Agens der 3. Generation bezeichnet. Die kovalente Verknüpfung von Epoetin beta mit Methoxy-Polyethylenglycol ermöglicht eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit und eine kontinuierliche Stimulierung des Erythropoetin-Rezeptors. Daher wird Methoxy-PEG-Epoetin beta auch als Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) bezeichnet [16]. Nach Erreichen des Hb-Zielwerts muss es nur noch einmal monatlich verabreicht wer-

Tab. 3. Umrechnungstabelle zur Umstellung von Präodialyse-Patienten, die bisher konventionelles Epoetin beta oder Darbepoetin alfa erhalten hatten, auf Methoxy-PEG-Epoetin beta (CERA) [mod. nach 17]

Epoetin i. v. (oder s. c.) Dosis/Woche*	Darbepoetin i. v. (oder s. c.) Dosis/Woche**	CERA s. c. Dosis/Monat
< 8 000 I. E.	< 40 µg	120 µg
8 000–16 000 I. E.	40–80 µg	200 µg
> 16 000 I. E.	> 80 µg	360 µg

\* alternativ kann die Applikation bei Bedarf alle 2 Wochen erfolgen (d. h. z. B.  $1 \times 20\,000$  I. E. s. c. alle 14 Tage anstelle von  $1 \times 10\,000$  I. E. pro Woche);

\*\* der Umrechnungsfaktor von rHuEPO auf Darbepoetin wird nach allgemeinen Empfehlungen im Mittel mit 200 angegeben, nach neueren Erhebungen ist allerdings ein Faktor von 250 (initial) bis > 300 (Erhaltung) angemessen

den. Das Handelspräparat Mircera® ist bisher allerdings ausschließlich zur Anwendung bei Präodialyse-Patienten zugelassen. Bei Bedarf lassen sich in der Erhaltungsphase auch Patienten, die auf rHuEPO oder Darbepoetin alfa eingestellt sind, auf CERA umstellen, wenn möglichst lange Applikationsintervalle gewünscht sind (Tab. 3) [18].

## Pharmakokinetik

Nach intravenöser Gabe von 150 I. E./kg KG Epoetin alfa wurden maximale Serumkonzentrationen ( $C_{max}$ ) von 3000 bis 5000 I. E./l gemessen, während nach subkutaner Gabe von 120 I. E./kg KG nur  $C_{max}$ -Werte von etwa 176 I. E./l erreicht wurden. Bei der subkutanen Gabe des Zytokins muss deshalb von einer deutlich veränderten Pharmakokinetik ausgegangen werden, die wahrscheinlich zumindest teilweise auf einer Peptidase-assoziierten Degradation des Glykoproteins in der Haut beruht [6]. Auch bei Darbepoetin alfa ist nach subkutaner Gabe mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von unter 40% zu rechnen [3, 15]. Allerdings ist die subkutane Gabe von konventionellem Epoetin und von Darbepoetin alfa mit einer wesentlich längeren Eliminationshalbwertszeit des Glykoproteins verbunden (Abb. 1 und Tab. 4), so dass diese Applikationsart zu mindestens gleichwertigen Hb-Anstiegen führt wie die intravenöse An-

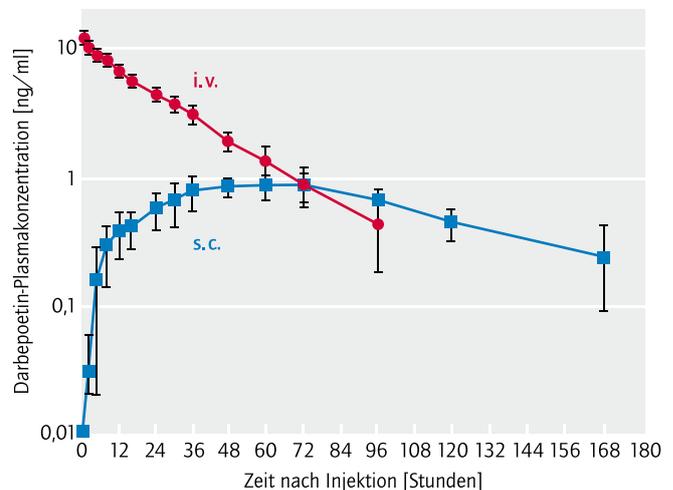


Abb. 1. Vergleich der Pharmakokinetik von Darbepoetin alfa nach subkutaner und intravenöser Gabe bei Dialysepatienten [mod. nach 3]

Tab. 4. Halbwertszeiten (HWZ) verschiedener Erythropoese-stimulierender Agenzien bei gesunden Probanden nach intravenöser (i. v.) und subkutaner (s. c.) Gabe in Stunden [mod. nach 3, 16]

INN	HWZ (i. v.)	HWZ (s. c.)
Epoetin alfa	6,8±0,6	19,4±2,5
Epoetin beta	8,8±0,5	24,2±2,6
Darbepoetin alfa	25,3±2,2	48,4±5,2
Methoxy-PEG-Epoetin beta	133,0±9,8	137,0±21,9

wendung gleicher Absolutdosen. Teilweise wurde bei Dialysepatienten sogar von Dosisersparungen von bis zu 30% berichtet, wenn nichtmodifiziertes Epoetin nicht intravenös, sondern subkutan verabreicht wurde (z. B. 113 I. E./kg KG/Woche s. c. versus 161 I. E./kg KG/Woche i. v.) [19]. Neben größeren Schwankungen der Hämoglobin-Werte im Rahmen der subkutanen Gabe wird vor allem kritisiert, dass bei solchen Dosisvergleichen der Eisenstatus der Patienten nicht leitliniengerecht behandelt wurde und Serumferritinwerte von etwa 100 ng/ml zugelassen waren. Liegen die Ferritinwerte hingegen zwischen 300 und 800 ng/ml, sind deutlich bessere Grundvoraussetzungen für ein optimales Ansprechen auf Epoetin geschaffen, unabhängig davon, ob es subkutan oder intravenös verabreicht wird [20, 21].

### ESA in der Onkologie

Von verschiedenen Chemotherapieprotokollen (z. B. Cisplatin, Topotecan) ist bekannt, dass sie häufig zu Anämien ≥ Grad 3 führen [22, 23]. Eine Supportivtherapie mit Erythrozytenkonzentraten ist dann indiziert, wenn ein rascher Anstieg bei niedrigen Hb-Ausgangswerten angestrebt wird. Der Einsatz Erythropoese-stimulierender Agenzien sollte in Abhängigkeit von Hb-Wert und Anämie-Symptomatik erwogen werden (siehe Tabelle 5). Die Therapie wird bis vier Wochen nach Abschluss der Chemotherapie fortgeführt. Der Hb-Zielwert beträgt 12 g/dl [22]. Anfangs war es üblich, die konventionellen rHuEPO-Derivate dreimal wöchentlich subkutan zu verabreichen (z. B.

3-mal 150 I. E./kg KG/Woche). Später stellte man fest, dass die Applikation auch einmal wöchentlich erfolgen kann [23]. Allerdings unterscheiden sich die für die einmal wöchentliche Applikation empfohlenen Absolutdosen von Arzneistoff (z. B. Epoetin theta) zu Arzneistoff (Epoetin alfa), was einmal mehr verdeutlicht, dass die verschiedenen Erythropoese-stimulierenden Agenzien nicht 1:1 gegeneinander austauschbar sind.

Wenn der Hb-Wert innerhalb der ersten vier Behandlungswochen um weniger als 1 g/dl ansteigt, besteht die Möglichkeit der Dosissteigerung in den Folgewochen (Tab. 6). Handelt es sich bei dem Patienten jedoch um einen Non-Responder, wird letztlich die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Wichtige prädiktive Faktoren für ein Ansprechen auf eine ESA-Therapie sind in diesem Zusammenhang:

- Hb-Ausgangswerte > 9 g/dl
- endogene Erythropoetinkonzentration ≤ 100 mU/ml
- Thrombozyten-Ausgangswerte > 100 000 pro µl
- niedriger Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in der Anamnese

Bezüglich des Eisenstatus ist darauf zu achten, dass die Transferrin-Sättigung (TSAT) bei > 20% liegt, die Ferritinwerte 100 ng/ml deutlich übersteigen und die Hb-Konzentration der Retikulozyten über 32 pg beträgt [22, 23]. Aktuelle Erhebungen zeigen allerdings, dass in der Praxis die Bedeutung der begleitenden Eisenzufuhr und das Vorliegen einer funktionellen Eisenmangelanämie unterschätzt werden. Aus diesem Grund ist rechtzeitig auf die intravenöse Substitution ausreichend großer Mengen an Eisen zu achten, da sonst eine unzureichende ESA-Wirkung die Folge ist [24, 25].

Für Tumorpatienten, die keine Chemotherapie erhalten, ist eine ESA-Therapie nicht indiziert, außer wenn ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) mit niedrigem Risiko vorliegt [23, 32].

### Nebenwirkungen

Die ESA-assoziierte Erhöhung der Erythrozytenzahl hat dosisabhängig auch eine Steigerung der Blutviskosität zur

Tab. 5. Empfehlungen verschiedener internationaler Organisationen zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Anämie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien [mod. nach 22, 23, 35]

Kriterium	ASCO/ASH	NCCN	EORTC
Hb-Wert zur Initialtherapie:	< 10 g/dl; bei < 12 g/dl von weiteren Faktoren abhängig*	≤ 11 g/dl + Anämie-bedingte Symptome oder Risikofaktoren	9–11 g/dl je nach Anämie-bedingten Symptomen; < 12 g/dl bei absehbarem Hb-Abfall
Hb-Zielwert:	12 g/dl	12 g/dl	12 g/dl
Allgemeine Ziele:	Hb-Anstieg, Reduktion des Transfusionsbedarfs an Erythrozytenkonzentraten	Hb-Werte zwischen 11 und 12 g/dl	Reduktion des Transfusionsbedarfs an Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität
Beendigung der Therapie:	Abbruch, falls nach 6–8 Wochen kein Ansprechen erreicht wird	Abbruch, falls nach 8–12 Wochen kein Ansprechen erreicht wird (selbst nach Dosis- eskalation)	Abbruch, falls nach 4–8 Wochen kein Ansprechen erreicht wird

\* begrenzte kardiopulmonale Reserven, zugrunde liegende Erkrankung der Koronargefäße oder symptomatische Angina pectoris, reduzierte Leistungsreserven; Fachgesellschaften: ASCO: American Society of Clinical Oncology, ASH: American Society of Hematology, NCCN: National Cancer Care Network [USA], EORTC: European Association of the Research and Treatment of Cancer

Tab. 6. S. c. Einsatz Erythropoese-stimulierender Agenzien (ESA) bei Anämie bei Tumorpatienten gemäß NCCN oder ESMO 2010 [mod. nach 22, 23, 25]

INN	Initiale Dosis	Dosiserhöhung bei initial inadäquatem Ansprechen*
Epoetin $\alpha$	150 I. E./kg KG 3 $\times$ /Woche 40000 I. E. alle 7 Tage 80000 I. E. alle 14 Tage 120000 I. E. alle 21 Tage	300 I. E./kg KG 3 $\times$ /Woche 60000 I. E. alle 7 Tage
Epoetin $\beta$	30000 I. E. alle 7 Tage	60000 I. E. alle 7 Tage
Epoetin theta	20000 I. E. alle 7 Tage	40000(-60000) I. E. alle 7 Tage
Darbepoetin alfa	2,25 $\mu$ g/kg KG alle 7 Tage 100 $\mu$ g alle 7 Tage 200 $\mu$ g alle 14 Tage 300(-500) $\mu$ g alle 21 Tage	Bis zu 4,5 $\mu$ g/kg KG alle 7 Tage 150-200 $\mu$ g alle 7 Tage 300 $\mu$ g alle 14 Tage 500 $\mu$ g alle 21 Tage

Anmerkung: bei Hb-Anstieg > 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen ESA-Dosis um 25-50% reduzieren; bei Hb-Werten über 13 g/dl Therapie bis zu einem Absinken unter 12 g/dl unterbrechen; falls sich auch nach 8 Wochen kein therapeutischer Erfolg (Hb-Anstieg) einstellt, sollte die ESA-Gabe nicht weitergeführt werden, da es sich bei dem Patienten sehr wahrscheinlich um einen Non-Responder handelt; \* inadäquates Ansprechen: kein reduzierter Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bzw. kein merklicher Anstieg des Hb-Werts unter initialer ESA-Gabe (z. B. Hb-Anstieg < 1 g/dl innerhalb von 4[-6] Wochen); NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society of Medical Oncology

Folge, die ihrerseits mit einer Erhöhung des Blutdrucks und Kopfschmerzen einhergehen kann. Gleichzeitig ist je nach Steigerung der Blutviskosität – gemäß der Virchow-Trias – mit einer Zunahme des Risikos für Thrombosen zu rechnen, die nicht nur die arteriovenösen Hämodialysefisteln, sondern das gesamte Gefäßsystem betreffen können. Metaanalysen haben inzwischen ergeben, dass Hämatokrit-Werte von 42% gegenüber 30% und Hämoglobin-Werte von 13,5 g/dl gegenüber 11,3 g/dl mit höheren Komplikationsraten für die mit Erythropoese-stimulierenden Arzneimitteln behandelten Patienten verbunden waren. Aus diesem Grund sind Hämoglobin-Anstiege auf > 13 g/dl indikationsübergreifend zu vermeiden [26].

Lange Zeit galten rHuEPO-Derivate hinsichtlich möglicher immunologischer Komplikationen und Autoantikörperbildung als sehr sicher. Allerdings fand diesbezüglich ein Umdenken statt, nachdem im Jahr 1998 die Formulierung des in Europa im Handel befindlichen Erypo<sup>®</sup> geändert wurde (es wurde auf Humanalbumin als Zusatz verzichtet und auf Polysorbat 80 als Hilfsstoff gewechselt) [27]: Daraufhin waren zwischen 1998 und 2002 gehäuft schwerwiegende Formen einer Autoantikörperbildung zu beobachten, die eine kritische Abnahme der Erythrozytenzahl zur Folge hatte und unter dem Fachbegriff PRCA (Pure red cell aplasia) weltweit große Beachtung fand. Da diese Komplikation nur in Verbindung mit der subkutanen Gabe bei non-neutropenen Dialysepatienten aufgetreten war, war diese Applikationsart bei Erypo<sup>®</sup> längere Zeit nicht mehr möglich. Zunächst wurden unsachgemäße Lagerungsbedingungen, beispielsweise bei höheren Temperaturen, für kritische Proteinveränderungen verantwortlich gemacht; inzwischen werden allerdings auch Abfüllprozesse mittels Wolfram-haltiger Materialien in diesem Zusammenhang

sehr kritisch gesehen [28]. Die Pure red cell aplasia ist vor allem im Zusammenhang mit der Anwendung von Erypo<sup>®</sup> und einem Epoetin-alfa-Biosimilar beobachtet worden, während andere Epoetin-Derivate, beispielsweise Epoetin beta oder Darbepoetin alfa, weit weniger davon betroffen waren und deshalb auch keine entsprechenden Anwendungsbeschränkungen erfuhren. Inzwischen ist Erypo<sup>®</sup> bei Dialysepatienten wieder subkutan anwendbar, während bei den Epoetin-alfa-Biosimilars diese Applikationsart weiterhin nicht zugelassen ist.

Gewisse Verunsicherungen entstanden zwischenzeitlich auch durch Berichte, wonach Epoetin-Derivate für die Entstehung von Neoplasien verantwortlich seien, insbesondere im Zusammenhang mit der Anwendung bei anämischen Tumorpatienten mit Fatigue zur Verbesserung der Lebensqualität [29]. In diesem Zusammenhang wurde auch auf experimentelle Befunde verwiesen, wonach auf verschiedenen Krebszellen Erythropoetin-Rezeptoren nachgewiesen worden waren, so dass der Verdacht nahe lag, eine Gabe von rHuEPO könnte Überleben und Proliferation dieser Zellen fördern. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch widersprüchlich [30].

Hilfreich war in diesem Zusammenhang zweifelsohne die von Glaspay et al. publizierte Metaanalyse, bei der über 15000 Patienten berücksichtigt wurden, die aufgrund einer Chemo-/Strahlentherapie- oder krankheitsassoziierten Anämie mit verschiedenen Erythropoese-stimulierenden Agenzien behandelt worden waren. Die Autorengruppe konnte keinen Zusammenhang zwischen der ESA-Anwendung und einer gesteigerten Progression der Erkrankung oder einer Tumor-assoziierten Mortalität feststellen, jedoch wiesen sie auf einen klaren Zusammenhang zwischen deutlich erhöhten Hb-Zielwerten und dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) hin, die ihrerseits mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren. Bei einem Anstieg der Hb-Werte auf über 12(-13) g/dl nahm das VTE-Risiko überproportional zu [31]. Inzwischen findet sich deshalb in sämtlichen Fachinformationen ESA-haltiger Präparate der Hinweis, Hb-Werte von 12 g/dl nicht zu überschreiten.

## Pharmakoökonomische Überlegungen

Inzwischen unterliegen alle in Deutschland im Handel befindlichen Erythropoese-stimulierenden Arzneimittel einer Festbetragsregelung. Für die konventionellen (nicht-modifizierten) Epoetin-Derivate wurde in diesem Zusammenhang ein Festbetrag (FB) von 550,36 Euro für 6 Fertigspritzen (FS) zu je 10000 I. E. vorgegeben, der durch die Handelspräparate Erypo<sup>®</sup> und NeoRecormon<sup>®</sup> nicht überschritten wird. Bei den Biosimilars und Epoetin theta (Eporatio<sup>®</sup>) findet sich für die genannten Handelsformen derzeit ein Apothekenverkaufspreis (AVK) von 495,44 Euro, so dass von Seiten der Kostenträger und Kassenärztlichen Vereinigungen die Einhaltung von Quoten angestrebt wird. Allerdings begrüßt die EMA derzeit kein „Präparate-Hopping“ innerhalb einer Verordnungskette, da im Falle einer auftretenden immunologischen Reaktion Zuordnungen zu einem bestimmten Präparat kaum mehr möglich und somit Schwierigkeiten in der Pharmakovigilanz zu erwarten sind [5].

Für die modifizierten ESA-Präparate Aranesp® und Mircera® sind inzwischen ebenfalls Festbeträge eingeführt worden (z. B. 437,16 Euro bei Aranesp® 40 µg 4 FS bzw. 1035,70 Euro bei Mircera® 200 µg 1 FS, wobei die jeweiligen AVK-Preise bei 437,16 Euro bzw. 548,78 Euro liegen). In diesem Zusammenhang gilt es zu berücksichtigen, dass neben dem Vorteil der ausgedehnten Applikationsintervalle vor allem die Umrechnungsfaktoren zu den konventionellen Epoetin-Derivaten im Rahmen einer Kostenminimierungsanalyse beachtet werden müssen [33].

## Diskussion

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Epoetin-Derivaten konnte die Lebensqualität vieler Patienten mit Anämien verschiedenster Genese entscheidend verbessert werden. Allerdings mussten nicht nur aus pharmakoökonomischen, sondern auch aus Verträglichkeitsgründen in den einzelnen Indikationen sukzessive Algorithmen implementiert werden, um einem unsachgemäßen Gebrauch entgegenzuwirken (siehe z. B. Tab. 5). So werden ESA-induzierte Hb-Werte über 13 g/dl als suprathérapeutisch eingestuft, da sie mit einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis einhergehen [34–36].

Die verschiedenen Epoetin-Derivate und Biosimilars unterscheiden sich teilweise in ihren zugelassenen Indikationsgebieten, Dosierungsempfehlungen und Applikationsarten (d. h. subkutan versus intravenös), so dass letztendlich nur direkte Vergleichsstudien weitergehende Aussagen zur Überlegenheit eines Präparats erlauben. Während in Europa die Zulassung der Biosimilars vergleichsweise streng geregelt ist, finden sich weltweit teilweise sehr unterschiedliche Hürden für die Zulassung, so dass bei Fallberichten, beispielsweise zur Pure red cell aplasia, sorgfältig darauf zu achten ist, welche Produkte wo verwendet wurden [13].

Da die ESA-assoziierten Arzneimittelkosten in Deutschland inzwischen durch Festbeträge geregelt sind, sind in absehbarer Zeit keine Neuentwicklungen auf diesem Gebiet mehr zu erwarten, so dass es immer wichtiger wird, die vorhandenen Optionen bestmöglich zu nutzen, Non-Responder rechtzeitig zu identifizieren, Begleitfaktoren (z. B. Eisenstatus) sehr akkurat zu prüfen und Dosierungen leitlinienkonform umzurechnen, wenn beispielsweise von einem konventionellen rHuEPO auf ein modifiziertes ESA-Derivat mit deutlich längerer Eliminationshalbwertszeit umgestellt werden soll. In diesem Zusammenhang kann ein interdisziplinär aufgestelltes Team mit entsprechender Expertise auf dem Gebiet der Supportivtherapie wichtige Hilfestellungen bieten.

### Erythropoiesis-stimulating agents (ESA)

Erythropoiesis-stimulating agents play an essential role in the treatment of various forms of anemia. Available preparations including biosimilars may differ from each other in respect to their approved spectrum of indications and dosages as well as their physico-chemical property, their potency, clinical pharmacokinetic behaviour and potential immunogenicity based on their substance-specific posttranslational glycosylation pattern which may even vary from batch to batch. In the case of PRCA (pure red cell aplasia), the development of critical aggregate formations during production process appears to be causative. Based on preparation-related differences, a switch from one ESA preparation to another in the same patient should not be easily supported.

**Key words:** ESA, product profiles, posttranslational glycosylation pattern, PRCA, switch of drug formulations

### Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Literaturverzeichnis

1. Aapro M. An update on twenty years of anemia management with erythropoiesis-stimulating agents in nephrology and oncology/hematology. *The Oncologist* 2009;14(Suppl 1):1–5.
2. Tomczkowski J, Fritze J. Therapie der präoperativen Anämie bei Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen: Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten. *Anästh Intensivmed* 2011;52:2–12.
3. Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 2000;20:375–81.
4. Schellekens H. Why some proteins have sugars? Epoetins from alpha to zeta. *EJHP Practice* 2008;14:29–34.
5. Lipp HP. Biosimilars: Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit. *Dialyse aktuell* 2010;14(Suppl 1):S15–9.
6. Fricke U, Klaus W (Hrsg.). *Neue Arzneimittel 1989/90 – Fortschritte für die Arzneimitteltherapie?* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990.
7. Dempke W, von Poblozki A, Grothey A, Schmolz HJ. Human hematopoietic growth factors: Old lessons and new perspectives. *Anticancer Res* 2000;20:5155–64.
8. Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin: A hormone with multiple functions. *Pathobiology* 2011;78:41–53.
9. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008;19:411–9.
10. Wafelman AR. Biopharmaceuticals, characteristics and examples. *EJHP Practice* 2011;17:30–5.
11. Schellekens H. Assessing the bioequivalence of biosimilars – The Retacrit case. *Drug Discov Today* 2009;14:495–9.
12. Krämer I. Biosimilars sind keine Biogenerics oder Ähnliches ist nicht das Selbe. *Krankenhauspharmazie* 2007;28:421–6.
13. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011;80:88–92.
14. Wish JB. Erythropoiesis-stimulating agents and pure-red cell aplasia: you can't fool mother nature. *Kidney Int* 2011;80:11–3.
15. Bokemeyer C, Lipp HP. Darbepoetin alfa (NESP): Ein neues erythropoetisches wirksames Protein. *Arzneimitteltherapie* 2002;20:34–8.
16. Österborg A. New erythropoietic proteins: Rationale and clinical data. *Semin Oncol* 2004;31:12–8.
17. Carraro G, De Giorgi L, Scaparrotta G, et al. Epoetin-alfa/darbepoetin-alfa switch in haemodialysis patients: single centre trial to evaluate the treatment efficacy in achieving haemoglobin target levels and optimisation of cost/efficacy ratio. *EJHP Practice* 2011;17:89–94.
18. Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC, et al. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anaemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol* 2007;67:306–17.
19. Moist LM, Muirhead N, Wazny LD, et al. Erythropoietin dose requirements when converting from subcutaneous to intravenous administration among patients on hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:198–203.
20. Patel T, Hirter A, Kaufman J, et al. Route of epoetin administration influences hemoglobin variability in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;29:532–7.
21. Steffensen GK, Ostergaard O. Administration of the same dose of epoetin-beta intravenously and subcutaneously to patients with renal anaemia. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45:461–9.
22. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):167–72.
23. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4996–5010.
24. Spielmann M, Luporsi E, Ray-Coquard I, et al. Diagnosis and management of anaemia and iron deficiency in patients with haematological malignancies or solid tumours in France in 2009–2010: The AnemOnHe study. *Eur J Cancer* 2012;48:101–7.
25. Lipp HP. Peroral und intravenös anwendbare Eisenpräparate: Gemeinsamkeiten, Unterschiede und Perspektiven. *Krankenhauspharmazie* 2011;32:450–8.
26. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – Time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010;362:189–92.
27. Heinzl S. Die Sache mit Teufel und Beelzebub (Editorial). *Med Monatsschr Pharm* 2003;26:145.

28. Maccougall IC, Roger SD, de Francisco A, Goldsmith DJA, et al. Anti-body-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int* 2012;81:727–32. doi: 10.1038/ki.2011.500.
29. Bohlin J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
30. Fandrey J, Dicato M. Examining the involvement of erythropoiesis-stimulating agents in tumor proliferation (erythropoietin receptors, receptor binding, signal transduction), angiogenesis, and venous thromboembolic events. *The Oncologist* 2009;14(Suppl 1):34–42.
31. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102:301–15.
32. Nowrousian MR, Dunst J, Vaupel P. Erythropoiesis-stimulating agents: favourable safety profile when used as indicated. *Strahlenther Onkol* 2008;184:121–36.
33. Biggar P, Ketteler M, Hennemann H, Dömling R. Switch of ESA therapy from darbepoetin-alpha to epoetin-beta in hemodialysis patients: a single-center experience. *Clin Nephrol* 2008;69:185–92.
34. Teehan G, Benz RL. An update on the controversies in anaemia management in chronic kidney disease: lessons learned and lost. *Anemia* 2011 [epub ahead of print].
35. Sheikh S, Littlewood TJ. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemic patients with cancer. *Expert Rev Hematol* 2010;3:697–704.
36. Hadland BK, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: Potential dangers and biological mechanisms. *J Clin Oncol* 2009;27:4217–26.

## — Bücherforum —

### Repetitorium Schmerztherapie

#### Zur Vorbereitung auf die Prüfung „Spezielle Schmerztherapie“

Von Justus Benrath, Michael Hatzenbühler, Michael Fresenius und Michael Heck. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Springer, Heidelberg 2012. XII, 192 Seiten, 25 Abbildungen. Broschiert. 34,95 Euro.

In der nunmehr 3. Auflage erschien dieses sehr komprimierte Buch zum Wiederholen der wichtigsten Fakten in Vorbereitung auf die Prüfung „Spezielle Schmerztherapie“, das nach Aussagen der Autoren komplett überarbeitet und aktualisiert wurde. Tatsächlich handelt es sich um einen rasanten stichwortartigen Durchmarsch durch die Schmerztherapie auf weniger als 200 Seiten. Ob man ein solches Buch für die Vorbereitung auf die Prüfung braucht, hängt ganz von persönlichen Vorlieben und dem eigenen Lernstil ab.

Im Vergleich zum ebenfalls 2011 im Springer-Verlag erschienenen Werk „Praktische Schmerztherapie“ bietet das Buch jedoch wenig. Zum Nachschlagen im Alltag eignet es sich kaum, was schon allein aus dem ärgerlich knappen, nur viereinhalb Seiten umfassenden Sachverzeichnis ersichtlich wird. Bei einem Verkaufspreis von 34,95 Euro kann man außerdem ein sorgfältiges Lektorat des Verlags erwarten und daran mangelt es dem Buch mit Abstand am meisten. Die Darstellung ist völlig inkonsistent, mal stehen Substanzen/Wirkstoffe in der Überschrift, wenn die Pharmaka besprochen werden, mal die Handelsnamen der Präparate, gelegentlich auch beides. Hier würde man sich eine ordnende Hand sehr wünschen. Bei der Aktualisierung

wurden an einigen Stellen zwar die wichtigsten Neuerungen ergänzt, es wurde aber versäumt, Überholtes oder von Neuem Abgelöstes herauszunehmen. Dass das Thema Palliativmedizin gänzlich ausgespart wurde, ist ärgerlich, insbesondere da die Autoren angeben, diese werde nicht berücksichtigt, weil in der gleichen Verlagsreihe ein Band Palliativmedizin erscheine. Tatsächlich gehört die Palliativmedizin in vielen Kliniken und Praxen jedoch zu den Aufgaben der Schmerztherapeuten und sollte selbstverständlich von ihnen in Grundlagen beherrscht werden, auch wenn sie die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin nicht auch noch erwerben.

Die drucktechnische Qualität der Abbildungen ist – zumindest was die ganzseitige Darstellung der Schmerzbahn betrifft – allenfalls eines studentischen Skripts, keinesfalls aber eines Buchs aus einem der ganz großen Medizinverlage würdig.

Einige inhaltliche Fehler (das lässt sich wohl in keinem Buch vermeiden) haben sich auch eingeschlichen: Metamazol ist kein „saures antiphlogistisch-antipyretisches Analgetikum, sondern eben ein nicht saures Antipyretikum. Dieses Wissen gehört durchaus zu den prüfungsrelevanten Grundlagen.

Andere Dinge sind nicht verständlich dargestellt, so erfährt man in einer Tabelle zu Paracetamol, dass Neugeborene keine mischfunktionellen Oxigenasen besitzen und toxische Metaboliten nicht abbauen können, gleichzeitig wird Paracetamol aber als Schmerzmittel der 1. Wahl auch bei Neugeborenen angegeben – nun, was soll man mit dieser Information anfangen? Opiode sollen „langsam

ausgeschlichen“ werden, was heißt das nun konkret? Der Kommentar zur Langzeitanwendung von Opioiden berichtet über „persönliche Beleidigungen“, nur nicht über den Inhalt der Debatte und das wäre doch das Lesenswerte gewesen, wenn man das Thema schon aufgreift.

Welchen Wert die Information hat, dass ein Arzneimittel im „September 2001“ (an anderer Stelle „09/2001“ und „Anfang 1998“) zugelassen wurde, erschließt sich mir nicht. Im Vorwort wird explizit darauf hingewiesen, dass beispielsweise toxisches Capsaicin als Pflaster nun aktuell besprochen werde. Erstaunt liest man dann, dass man zur Anwendung am besten eine Regionalanästhesie oder Nervenblockade durchführen soll – dieses Vorgehen wird wohl kaum nötig sein, die Anwendung ist in aller Regel recht unproblematisch. Warum es zu einem Teil der Nervenblockaden schematische Abbildungen gibt, zu anderen wiederum nicht, bleibt offen. Das WHO-Stufenschema findet sich in unterschiedlichen Abbildungen gleich zweimal im Buch. Dass die Autoren auf die Idee kommen, „gegebenenfalls Phenobarbital i. v.“ zur Behandlung des Status migränosus einzusetzen, erstaunt den Leser und er wird es ihnen hoffentlich nicht gleich tun – aus den ansonsten zugrunde liegenden Therapieleitlinien der DGN und der DMKG stammt dieser Ansatz jedenfalls nicht. Man kann sicher mit diesem Buch am Wochenende vor der Prüfung nochmals alles ganz schnell rekapitulieren, es dann aber getrost im Bücher-schrank nach hinten stellen.

Dr. med. Charly Gaul,  
Königstein im Taunus

# Neue orale Immunmodulatoren zur Therapie der multiplen Sklerose

Gisa Ellrichmann und Ralf Gold, Bochum

Die multiple Sklerose (MS) ist als chronische Erkrankung nach wie vor die häufigste neurologische Ursache körperlicher Behinderungen bei jungen Erwachsenen. Durch den routinemäßigen Einsatz von Interferonen kann die Erkrankung bereits seit Jahrzehnten positiv beeinflusst werden, doch einige Patienten stehen der subkutanen oder intramuskulären Anwendung der Arzneimittel skeptisch gegenüber. Mit Natalizumab wurde vor mehr als zehn Jahren eine Therapie entwickelt, die intravenös appliziert wird. Obwohl es nur im Abstand von vier Wochen verabreicht werden muss, wird auch dies von einzelnen MS-Erkrankten abgelehnt. In den letzten Jahren wurden bei der Entwicklung wirksamer oraler Immuntherapeutika zur Behandlung der multiplen Sklerose große Fortschritte erreicht. Fingolimod wurde als erstes orales MS-Therapeutikum für die Eskalationstherapie bei Patienten mit hochaktiver, schubförmig-remittierender MS zugelassen. Dimethylfumarat, Teriflunomid und Laquinimod wurden bzw. werden in Phase-III-Studien untersucht, so dass weitere oral anwendbare therapeutische Optionen in greifbare Nähe zu rücken scheinen. Man kann davon ausgehen, dass das Repertoire der MS-Therapeuten im klinischen Alltag in den nächsten Jahren weiter vergrößert wird, so dass eine zunehmende Individualisierung der MS-Behandlung möglich wird.

*Arzneimitteltherapie 2012;30:150–56.*

## Fingolimod

Fingolimod (FTY720, Gilenya®) wurde in Deutschland im März 2011 als das erste orale Immuntherapeutikum zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) zugelassen, und zwar als Eskalationstherapie der schubförmig verlaufenden MS. Strukturell handelt es sich bei Fingolimod um ein Derivat eines immunologisch wirksamen Inhaltsstoffs (Myriocin) des in der traditionellen chinesischen Medizin verwendeten Pilzes *Isaria sinclairii* [10].

### Wirkungsmechanismus

Fingolimod gehört zu der neuen Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) wird durch Sphingosinkinasen aus Sphingosin gebildet und durch die S1P-Lyase irreversibel gespalten.

S1P-Rezeptoren (S1PR) kommen in fünf Formen im menschlichen Körper vor. Die S1P-Rezeptoren 1 bis 3 sind im menschlichen Körper ubiquitär verteilt, während S1P-Rezeptoren vom Typ 4 ausschließlich auf Zellen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zu finden sind. Der S1P-Rezeptor 5 wird vorrangig im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert [9, 28].

Fingolimod wird in vivo phosphoryliert, wobei der aktive Metabolit Fingolimod-Phosphat entsteht. Fingolimod-Phosphat bindet als hochaffiner Agonist an die Rezeptoren S1PR1, S1PR4 und S1PR5 sowie mit geringerer Affinität an den S1PR2 [8].

Die Bindung von Fingolimod-Phosphat an S1P-Rezeptoren an der Oberfläche von T-Lymphozyten (CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen) sowie B-Zellen bewirkt eine Internalisierung der S1P-Rezeptoren, worauf die Immunzellen in sekundären lymphatischen Organen zurückgehalten werden. Konsekutiv sinkt die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem. Nicht beeinflusst werden die Aktivierung von T-Zellen sowie die Memory-T- und B-Zell-Antwort.

### Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Fingolimod innerhalb von 12 bis 16 Stunden resorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat beträgt 6 bis 9 Tage. Der Wirkstoff kann weder durch Dialyse noch durch Plasma-Austausch aus dem Körper eliminiert werden.

### Klinische Studien

Durchgeführt wurden zwei große Phase-III-Studien: die FREEDOMS- und die TRANSFORMS-Studie (Kasten „Phase-III-Studien mit Fingolimod“) [5, 16]. In der erstgenannten Studie wurde Fingolimod in zwei Dosierungen (0,5 und 1,25 mg/Tag) mit Placebo verglichen. Nach dem Beobach-

*Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2012;19:54–60.*

Dr. Gisa Ellrichmann, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St. Josef Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: Gisa.Ellrichmann@ruhr-uni-bochum.de

**Phase-III-Studien mit Fingolimod:**

**FREEDOMS:** FTY720 research evaluation effects of daily oral therapy in multiple sclerosis

**INFORMS:** Investigating FTY720 oral in primary progressive multiple sclerosis

**TRANSFORMS:** Trial assessing injectable interferon versus FTY720 oral in relapsing-remitting multiple sclerosis

tungszeitraum von 24 Monaten zeigte sich unter Fingolimod gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 54 bzw. 60% (0,5 bzw. 1,25 mg/Tag, jeweils  $p < 0,001$ ).

In der TRANSFORMS-Studie wurde Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg/Tag) über 12 Monate mit Interferon beta-1a i. m. (Avonex®) verglichen. In Bezug auf die jährliche Schubrate als primärem Endpunkt zeigte sich unter Fingolimod gegenüber dem Interferon eine signifikante Reduktion um 39 bzw. 52% (0,5 bzw. 1,25 mg/Tag, jeweils  $p < 0,001$ ). In der Hochdosis-Verum-Gruppe mussten allerdings vermehrt Infektionen, vor allem Herpesvirus-Infektionen, sowie zwei Todesfälle infolge einer Herpes-simplex- bzw. einer Varizella-Zoster-Virus-(VZV-)Infektion verzeichnet werden.

Nebenwirkungen von Fingolimod, die in beiden Studien auftraten, waren Bradykardien, atrioventrikuläre Reizleitungsstörungen, die Entwicklung einer leichten Hypertonie, Makulaödeme sowie laborchemisch erhöhte Leberwerte (z. B. Alaninaminotransferase [ALT], Gamma-glutamyltransferase [ $\gamma$ -GT]).

In der seit 2008 laufenden INFORMS-Studie wird die Wirksamkeit von Fingolimod bei primär chronisch progredienter multipler Sklerose untersucht, verglichen wird dabei mit Placebo.

**Dosierung**

Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse wird Fingolimod als Kapsel mit 0,5 mg einmal täglich oral eingenommen. Eine Dosisanpassung nach Gewicht, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder bei leichter Leberinsuffizienz ist nicht notwendig.

**Vorsichtsmaßnahmen**

Vor Therapiebeginn sind Kontrollen von Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerten (ALT,  $\gamma$ -GT, Aspartataminotransferase [AST], Bilirubin), Blutkörperchengeschwindigkeit [BSG] und VZV-Serologie sowie ein Schwangerschaftstest obligat. Als Ergänzung empfehlen sich Kontrollen der Hepatitis- und der HIV-Serologie.

Bei Behandlungsbeginn muss ein höchstens drei bis sechs Monate altes Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels vorliegen, da unter Therapie mit Fingolimod einzelne Fälle atypischer ZNS-Läsionen beschrieben wurden, die unter anderem denen eines Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) ähnelten [15].

Dokumentiert wurde eine vorübergehende Abnahme der Herzfrequenz um etwa 10%, so dass ein aktuelles Elektro-

kardiogramm (EKG) zum Ausschluss höhergradiger AV-Blockierungen vorliegen muss.

Bei allen Patienten, die mit der Behandlung beginnen, sollte die Überwachung während der ersten 6 Stunden nach Verabreichung von Fingolimod folgende Maßnahmen beinhalten:

- ein 12-Kanal-EKG vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis,
- eine kontinuierliche 6-stündige EKG-Überwachung und
- stündliche Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz.

Bei Patienten mit Hinweisen auf klinisch bedeutsame kardiale Auffälligkeiten sollte die Überwachung bis zu deren Rückbildung weitergeführt werden.

Makulaödeme traten während der Studien bei 0,4% der Patienten auf, vor allem während der ersten vier Monate. Hieraus resultiert die Notwendigkeit einer ophthalmologischen Beurteilung des Augenhintergrunds vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod. Während der Behandlung sollten Kontrollen im Abstand von 3 bis 4 Monaten bzw. unverzüglich bei Auftreten von unklaren Sehstörungen durchgeführt werden.

**Fazit**

Fingolimod (0,5 mg/Tag) ist eine zugelassene orale Behandlungsoption für die Eskalationstherapie bei hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose (relapsing-remitting MS, RRMS); es ist also indiziert bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Basistherapie und bei Non-Respondern unter einer Basistherapie. Eine weitere Indikation sind Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Fingolimod wird als Monotherapie gegeben, bei Schüben kann begleitend eine kurzfristige Glucocorticoid-Therapie erfolgen. Nach einem Todesfall ungeklärter Ursache in den USA wird die Substanz aktuell durch die Arzneimittelüberwachungsbehörden der EU kontrolliert. Die strenge Indikationsstellung und detaillierte Einhaltung der beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sowie engmaschige Verlaufskontrollen sind dringend erforderlich.

**Dimethylfumarat**

Fumarsäure kommt als Bestandteil des Citronensäurezyklus physiologisch im menschlichen Organismus vor. Fumarat entsteht aus Succinat via Succinatdehydrogenase und wird durch das Enzym Fumarase in Maleat umgewandelt.

Bereits 1959 wandte der deutsche Chemiker Schwecken-diek die Fumarsäure im Rahmen eines Selbstversuchs erfolgreich zur Behandlung der Schuppenflechte an; bei dieser Hautkrankheit handelt es sich wie bei der multiplen Sklerose um eine T-Zell-vermittelte Immunerkrankung [27]. Eine Mischung verschiedener Fumarsäureester ist seit 1994 zur Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen (Fumaderm®) [1]. Der Hauptbestandteil dieser Mischung, Dimethylfumarat, wird unter dem Kürzel BG00012 als Immuntherapeutikum für die Behandlung der multiplen Sklerose untersucht.

**Wirkungsmechanismus**

In Blutanalysen zeigt sich nach regelmäßiger Einnahme von Fumarsäureestern eine Verminderung der Anzahl

von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten [29]. In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Monomethylfumarat (MMF), der aktive Hauptmetabolit der Fumarsäureestermischung, die Freisetzung verschiedener Zytokine beeinflusst; so werden die Interleukine 4 und 5 nach Zugabe des Fumarats vermehrt und Interferon gamma in geringerem Umfang freigesetzt. Man nimmt daher an, dass Monomethylfumarat eine Verschiebung der T-Helferzell-Populationen von Th1- zu Th2-Zellen bewirkt [14, 19, 37].

Auf molekularer Ebene konnte eine Aktivierung des sogenannten Nrf2-ARE-Signalwegs als Wirkungsmechanismus von Dimethylfumarat identifiziert werden: Der Wirkstoff ermöglicht die Bindung des Transkriptionsfaktors Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) an ein „antioxidant response element“ (ARE), was innerhalb der Zellen letztlich eine Normalisierung des Energiehaushalts, eine Detoxifikation und einen Abbau beschädigter Proteine bewirkt. In Versuchen mit Rattengliazellen erhöhte Dimethylfumarat die Expression des Detoxifikationsenzym NAD(P)H-Chinolonreductase (NQO1), ferner verminderte es die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) und von neurotoxisch wirkendem Stickstoffmonoxid (NO). Aufgrund dessen wird Dimethylfumarat sowohl eine antiinflammatorische als auch eine potenziell neuroprotektive Wirkung zugesprochen [22, 34].

### Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Dimethylfumarat wird die Substanz durch Esterasen schnell zu ihrem Metaboliten Monomethylfumarat hydrolysiert. Nach vollständiger Absorption im Dünndarm erfolgt die Interaktion mit Immunzellen im Blutkreislauf. Monomethylfumarat ist der stärkste bioaktive Metabolit, der hauptsächlich über die Atemluft ausgeschieden wird. Geringe Mengen werden über Urin und Stuhl ausgeschieden. Eine Cytochrom-P450-abhängige Stoffwechselung über die Leber erfolgt in nicht relevanter Menge [32].

### Klinische Studien

In einer 2006 veröffentlichten Pilotstudie wurden Fumarsäureester erstmals bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose angewandt [26]. Über einen Zeitraum von 70 Wochen zeigte sich hierbei im Vergleich zu den Ausgangswerten eine signifikante Reduktion der Schubrate sowie eine deutliche Verringerung Gadolinium-aufnehmender Läsionen im MRT.

Mittlerweile wurden zwei große Phase-III-Studien abgeschlossen, in denen Dimethylfumarat in einer Dosierung von zwei- oder dreimal täglich 240 mg über zwei Jahre untersucht wurde (**Kasten** „Phase-III-Studien mit Dimethylfumarat“): In der DEFINE-Studie wurde es mit Placebo verglichen, in der CONFIRM-Studie mit Placebo und Glatirameracetat 20 mg/Tag s. c. (Copaxone®).

In der CONFIRM-Studie wurde unter der zweimal täglichen Einnahme von Dimethylfumarat gegenüber den Ausgangswerten eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 44% beobachtet, bei dreimal täglicher Einnahme um 51%. Im Vergleich dazu führte die Applikation von Glatirameracetat zu einer Abnahme der Schubrate um knapp 30%. In der DEFINE-Studie lag die Reduktion der jährlichen Schubrate

#### Phase-III-Studien mit Dimethylfumarat:

**CONFIRM:** Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

**DEFINE:** Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

mit Dimethylfumarat in derselben Größenordnung wie in der CONFIRM-Studie [25].

### Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung sind nach der Einnahme von Dimethylfumarat gastrointestinale Störungen wie Diarrhö, Oberbauchkrämpfe, Völlegefühl und Blähungen zu verzeichnen. Diese Symptome nehmen jedoch nach etwa zwei- bis dreiwöchiger Einnahme ab. Daher empfiehlt es sich, Dimethylfumarat langsam einzudosieren.

Im Rahmen der Studien wurden ferner eine Erhöhung der Leberenzyme und gelegentlich eine Flush-Symptomatik beobachtet. In diesem Zusammenhang sind laborchemische Kontrollen von Leberwerten und ein großes Blutbild, das den Lymphozytenstatus beinhaltet, in vier- bis sechswöchigem Abstand notwendig.

### Fazit

Die Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei schubförmiger multipler Sklerose wurde in großen Studien belegt. Sie beruht wahrscheinlich auf einer immunmodulierenden und einer neuroprotektiven Wirkung. Als gut verträgliche Substanz mit einem aus der Psoriasis-Therapie bekannten Sicherheitsprofil ist Dimethylfumarat ein vielversprechender Kandidat für die orale MS-Therapie. Bis zur Zulassung, die für die Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose für Anfang 2013 erwartet wird, sind MS-Patienten auf bisher etablierte Behandlungsmethoden angewiesen.

### Teriflunomid

Teriflunomid (A771726) ist der aktive Metabolit von Leflunomid (z. B. Arava®), einem langwirksamen Antirheumatikum, das seit vielen Jahren als Basistherapie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis-Arthritis eingesetzt wird. Leflunomid wird in der Darmwand und der Leber durch Öffnung eines Isoxazolrings in die Wirkform umgewandelt.

Seit eine Wirksamkeit von Teriflunomid bei der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE), einem Tiermodell der multiplen Sklerose, nachgewiesen wurde, wird die Substanz für den Einsatz als MS-Therapeutikum untersucht.

### Wirkungsmechanismus

Teriflunomid ist ein reversibler Inhibitor des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase, das an der Pyrimidin-Synthese beteiligt ist. Aktivierte Lymphozyten sind auf eine Pyrimidin-Synthese angewiesen, um sich teilen zu können; als Folge der Synthesehemmung vermindert Teriflunomid daher die Proliferation von Lymphozyten.

Darüber hinaus beeinflusst Teriflunomid die Interaktion zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, die eine bedeutende Funktion für die T-Zell-Immunantwort haben [36]. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass Teriflunomid die Aktivierung des NF-κB(Nuclear factor kappa B)-Signalwegs durch Hemmung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF-α) hemmen könnte [21].

### Pharmakokinetik

Teriflunomid ist im Plasma zu mehr als 99% an Proteine gebunden. Aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs hat es eine sehr lange Halbwertszeit. Ohne Intervention können theoretisch mit einer Latenz von bis zu zwei Jahren Plasmaspiegel mit einem minimalen teratogenen Risiko erreicht werden [17]. Die Elimination von Teriflunomid kann durch Gabe von Colestyramin oder Aktivkohle beschleunigt werden [17, 30].

### Klinische Studien

In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TEMSO (Kasten „Phase-III-Studien mit Teriflunomid“) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid (7 und 14 mg/Tag) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose über 108 Wochen untersucht [23] (vgl. Arzneimitteltherapie 2012;30:55–6).

Primärer Endpunkt war die Reduktion der jährlichen Schubrate. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der die Schubrate bei 0,54 lag, betrug die Schubrate in beiden Verum-Gruppen 0,37 (jeweils  $p < 0,001$ ). Die Zeit, die bis zum Auftreten des ersten Schubs verstrich, war bei den mit Teriflunomid behandelten Patienten länger als bei denen der Placebo-Gruppe. Im MRT war das Gesamtvolumen der MS-typischen Läsionen nach Einnahme von 7 mg Teriflunomid um 39% und nach Einnahme der doppelten Dosis Teriflunomid um 67% geringer als unter Placebo. Auch die Anzahl der einzelnen aktiven Läsionen sowie die Anzahl Gadolinium-aufnehmender T1-Läsionen waren unter Teriflunomid gegenüber Placebo verringert.

Die zweite große, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (TOWER) wird 2012 abgeschlossen sein. Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung des Effekts von Teriflunomid im Vergleich mit Placebo auf die jährliche Schubrate. Weiterhin wird über einen Zeitraum von 48 bis 158 Wochen die Zeit bis zum Voranschreiten einer MS-bedingten Behinderung bestimmt.

#### Phase-III-Studien mit Teriflunomid:

**TEMSO:** Teriflunomide multiple sclerosis oral

**TENERE:** A multicenter, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis

**TERACLES:** Efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis and treated with interferon-beta

**TOWER:** A multicenter double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis

Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen Teriflunomid (7 und 14 mg/Tag) und Interferon beta-1a i. m. erfolgt in der multi-zentrischen TENERE-Studie; auch hier wird als voraussichtliches Studienende 2012 angegeben.

Zweck der TERACLES-Studie, einer multinationalen Phase-III-Studie, ist es, die klinischen Vorteile von Teriflunomid als Zusatztherapie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose zu bewerten.

### Nebenwirkungen

Zu den unerwünschten Ereignissen, die in der TEMSO-Studie unter Teriflunomid häufiger waren als unter Placebo, zählt neben Diarrhö, Übelkeit und leichtem Haarausfall auch eine Erhöhung der Alaninaminotransferasewerte. Ein Anstieg der ALT war in den Teriflunomid-Gruppen bedeutend häufiger als in der Placebo-Gruppe (54,0% bzw. 57,3% vs. 35,9% für Teriflunomid 7 bzw. 14 mg/Tag vs. Placebo). Im Placebo-Arm trat ein Fall einer ausgeprägten Herpes-Zoster-Infektion auf und nach Einnahme von Teriflunomid wurden drei Fälle einer schweren Pyelonephritis dokumentiert [17].

### Fazit

Teriflunomid stellt sich als interessante Alternative zu den bisherigen MS-Therapeutika dar. Konkrete Aussagen über das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil sowie den Zeitpunkt einer eventuellen Zulassung sind erst nach Abschluss der noch laufenden Studien möglich.

### Laquinimod

Laquinimod (ABR-215062) ist ein Struktur analogon des Wirkstoffs Roquinimex (Linomid), der sich für die MS-Therapie aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles in klinischen Studien als ungeeignet erwies. Wie Teriflunomid zeigte Laquinimod im Tiermodell der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis eine sehr gute Wirksamkeit [3, 18, 31, 35].

### Wirkungsmechanismus

Laquinimod vermindert die Infiltration von Makrophagen, CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in das zentrale Nervensystem, besonders auf Rückenmarksebene. Der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings noch unbekannt.

Durch Laquinimod wird weder die Anzahl der B- und T-Zellen vermindert noch die Lymphozytenproliferation gehemmt. Beschrieben wurde aber eine Herunterregulation von Genen, die an der Entzündungsreaktion und der Antigen-Präsentation über MHC-II-Moleküle (major histocompatibility class II) beteiligt sind. Weiterhin induziert Laquinimod eine Verschiebung des Th1/Th2-Zytokin-Verhältnisses zugunsten von Th2-Zytokinen, also hin zu Interleukin 4, Interleukin 10 und Transforming growth factor beta (TGF-β). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass Laquinimod die Produktion der Interleukine 1 und 17 vermindert [2, 11].

### Pharmakokinetik

Laquinimod besitzt eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Die maximale Plasmakonzentration ist innerhalb von 60 Mi-

nutzen nach oraler Einnahme erreicht. Die Substanz besitzt eine geringe Affinität zum Cytochrom-P450-System, speziell dem Isoenzym CYP3A. Laquinimod wird in der Leber metabolisiert und in Form inaktiver Metaboliten über den Urin ausgeschieden [24, 33].

**Klinische Studien**

In der doppelblinden, randomisierten ALLEGRO-Studie (Kasten „Phase-III-Studien mit Laquinimod“) erhielten Patienten mit schubförmig-remittierender MS über 24 Monate entweder Laquinimod (0,6 mg/Tag) oder Plazebo. Primärer Endpunkt war die Anzahl der gesicherten Schübe pro Jahr: In der Verum-Gruppe war die jährliche Schubrate gegenüber der Plazebo-Gruppe um 23% vermindert. Bei den sekundären Endpunkten waren die Werte der Verum-Gruppe um 30 bis 37% gegenüber denen der Plazebo-Gruppe verbessert: Die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen war um 37% vermindert, die Anzahl neuer T2-Lä-

**Phase-III-Studien mit Laquinimod:**

**ALLEGRO:** Assessment of oral laquinimod in preventing progression of multiple sclerosis

**BRAVO:** Benefit-risk assessment of Avonex and laquinimod

sionen um 30% und die Hirnatrophie um 33%. Nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten reduzierte sich der Grad der Behinderung, gemessen am EDSS-Score, im Vergleich zum Ausgangswert nach Einnahme von Laquinimod um 36% [7, 33].

Analog zu anderen MS-Therapeutika wurde auch Laquinimod (0,6 mg/Tag) in einer großen Phase-III-Studie mit Interferon beta-1a i.m. verglichen (BRAVO-Studie). Nach ersten Ergebnissen war die jährliche Schubrate in dieser Studie unter Laquinimod um 21% gegenüber dem Interferon ver-

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

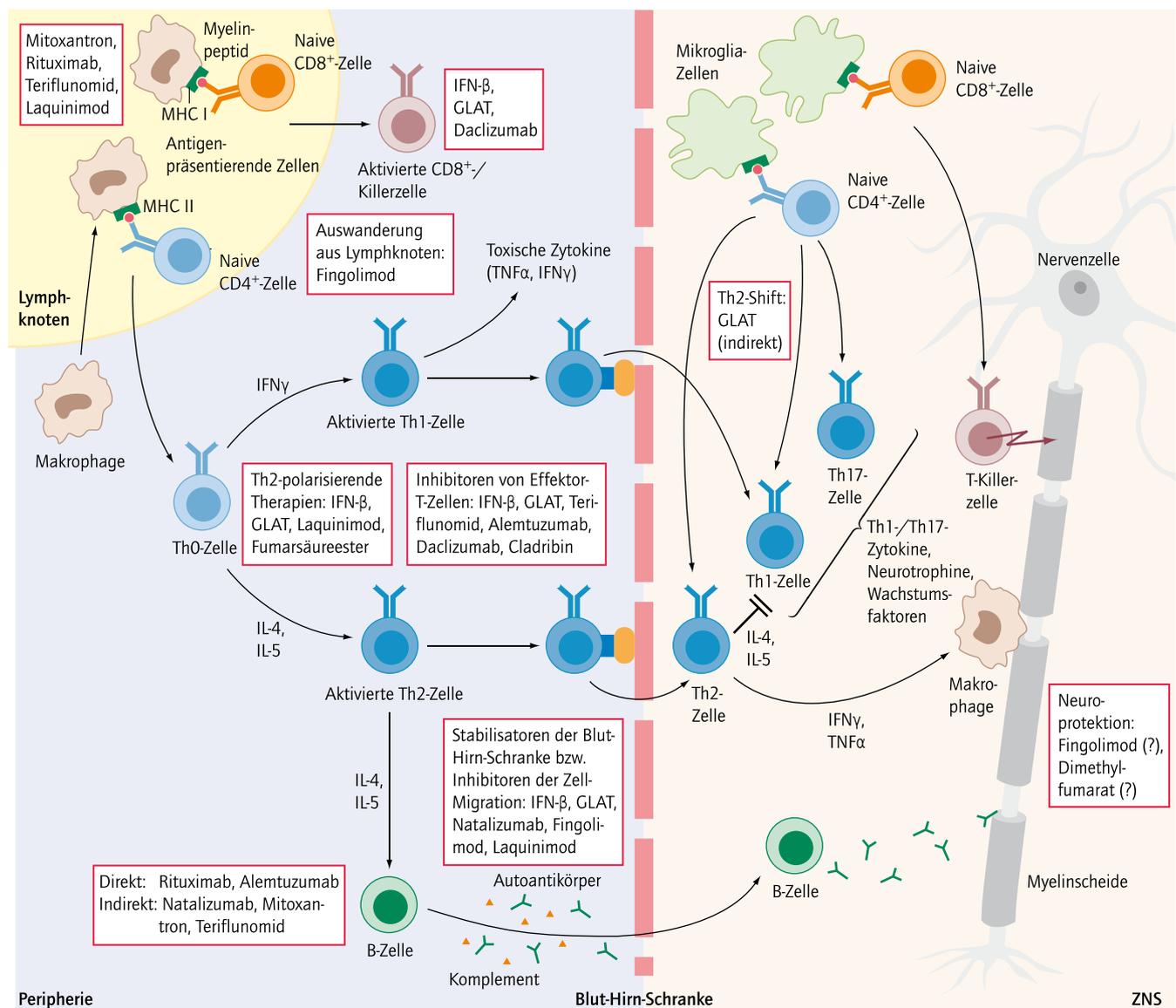


Abb. 1. Schematische Darstellung der wichtigsten Angriffspunkte verschiedener MS-Therapeutika, über die die Wirkstoffe ihre Wirkungen direkt oder indirekt entfalten [modifiziert nach 20]

Zahlreiche MS-Therapeutika wirken in der Peripherie, manche Stoffe wirken (auch) im Bereich der Blut-Hirn-Schranke und/oder im zentralen Nervensystem. IFN: Interferon; GLAT: Glatirameracetat

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mindert. Unter dem neuen Wirkstoff zeigte sich ferner ein vermindertes Risiko einer Behinderungsprogression, welches sich im EDSS widerspiegelt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil entsprach den Erfahrungen aus der ALLEGRO-Studie [12].

### Nebenwirkungen

Insgesamt scheint Laquinimod sehr gut verträglich zu sein. In der ALLEGRO-Studie konnten unter Laquinimod – anders als bei der Vorläufersubstanz Roquinimex – keine kardiotoxischen Wirkungen beobachtet werden. Weil unter Laquinimod dosisabhängige, reversible Leberwerterhöhungen nachgewiesen wurden, sind allerdings regelmäßige laborchemische Kontrollen erforderlich. Bei einem Patienten, der unter einer Faktor-V-Leiden-Mutation litt, trat einen Monat nach Behandlung mit Laquinimod (0,6 mg/Tag) ein Budd-Chiari-Syndrom auf. In den Studien wurden Entzündungen in Form einer Iritis und einer akuten Tonsillitis beobachtet [6].

### Fazit

Laquinimod ist ein synthetisches Chinolon-Derivat mit immunmodulatorischen Eigenschaften. In bisherigen klinischen Studien wurde mit einer einmal täglich einzunehmenden Dosis von 0,6 mg Laquinimod bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS bei guter Verträglichkeit eine deutliche Reduktion der Schubrate erreicht.

### Ausblick

Diese Arbeit beschränkt sich bewusst auf eine kleine Auswahl vielversprechender neuer Wirkstoffe zur Therapie der multiplen Sklerose. Daneben verdienen weitere orale Therapieansätze (vor allem Cladribin), Antikörper (Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab) sowie die Weiterentwicklung bestehender und bewährter Substanzen (z. B. pegyliertes Interferon beta) zunehmend an Beachtung. Die Entwicklung neuer MS-Medikamente erlaubt nicht nur eine alternative, orale Applikationsform. Bei den neuen Therapeutika handelt es sich vielmehr um Substanzen mit neuen Angriffspunkten und Wirkungsmechanismen (Abb. 1).

Nach der aktuellen Datenlage scheinen die Neuentwicklungen sogar besser wirksam und/oder besser verträglich zu sein als die heute zur Verfügung stehenden MS-Therapeutika. Eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der neuen Arzneimittel ist jedoch trotz ausführlicher Studien vor einer potenziellen Zulassung erst nach jahrelangem Einsatz im klinischen Alltag möglich. Patienten, die mit neuen Wirkstoffen behandelt werden, benötigen daher eine besonders engmaschige Betreuung, sowohl im Hinblick auf die (Langzeit-)Wirkung als auch auf potenzielle, bislang unbekanntene Nebenwirkungen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es noch nicht abzusehen, dass die etablierten Basistherapeutika durch neue Therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, desto größer sind die Chancen, für jeden einzelnen Patienten ein geeignetes Therapeutikum zu finden, so dass er bereit ist, dieses langfristig kontinuierlich anzuwenden.

### Interessenkonflikterklärung

GE: Es bestehen keine Interessenkonflikte.

RG hat Redner- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung von Bayer, BiogenIdec, MerckSerono, Novartis und TEVA erhalten.

### Immunotherapy in multiple sclerosis: new oral drugs

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS) representing the main cause for impairment in young adults. Early treatment with interferone since decades reduces the number of relapses, limits progression of disability and improves quality of life. However, existing therapies are only partially effective and require parenteral administration. Furthermore, subcutaneous or intramuscular injections might frighten some patients and might induce abortion of therapy. Natalizumab (Tysabri®) requires intravenous applications once a month and displays a leading role in new generation drugs for patients with relapsing MS. Nonetheless, MS-patients wish to have further effective therapies especially for orally treatment.

Different substances have broadened the therapeutic options and became an alternative to the current injectable first-line treatment for relapsing MS, which allows to increasingly individualize MS-treatment. In particular, there is an impetus for safe and effective oral options.

**Key words:** Multiple sclerosis, fingolimod, dimethylfumarate, laquinimod, teriflunomide

### Literatur

1. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffman K, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977–81.
2. Achiron A. Laquinimod reduces level of IL-7 in cultured splenocytes from treated MOG induced EAE and in cultured PBMCs from health human donors. Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2008, Chicago, Illinois. *Neurology*: A374.
3. Brunmark C, Runström A, Ohlsson L, Sparre B, et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;130:163–72.
4. Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrechts I, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res* 2004;76:834–45.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
6. Comi G, Pulizzi M, Abramsky O, Arbizu T, et al.; LAQ5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;371:2085–92.
7. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, et al., ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:1000–9.
8. Décard BF, Haghikia A, Gold R. Fingolimod (FTY720) in der Therapie neuroimmunologischer Erkrankungen. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:214–21.
9. Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, et al. Brain sphingosine 1-phosphate receptors: Implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008;117:77–93.
10. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, Ikumoto T. Fungal Metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in Isaria sinclairii metabolite. *J Antibiot* 1994;47:208–15.
11. Gurevich M, Gritzman T, Orbach R, Tuller T, et al. Laquinimod suppresses antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in vitro high-throughput gene expression study. *J Neuroimmunol* 2010;221: 87–94.
12. Jeffery DR, Markowitz CE, Reder AT, Weinstock-Guttman B, et al. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011;11:165–83.
13. Jeffrey S. Life still for laquinimod in MS after BRAVO. <http://www.medscape.com/viewarticle/752130> (Zugriff am 19.03.2012).
14. Jong R de, Bezemer AC, Zomerdijk TP, Pouw-Kraan T van de, et al. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996;26:2067–74.
15. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. for the FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124–40.

16. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, et al. FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
17. Lee DH, Linker RA, Gold R. Multiple Sklerose: Mit neuen Strategien Therapielücken schließen. *NeuroTransmitter* 2010;(2):32–9.
18. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:558–65.
19. Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, Rea D, et al. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur J Immunol* 2004;34:565–75.
20. Fingolimod – novel therapy for multiple sclerosis. <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/fingolimod/fingolimod5.html>.
21. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999;162:663–8.
22. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signalling pathway and its activation by oxidative stress. *J Biol Chem* 2009;284:13291–5.
23. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
24. Preiningerova J. Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis. *Exp Opin Investig Drugs* 2009;18:985–90.
25. Pressemitteilungen Biogen-Idec vom 21.10.2011 und 26.10.2011.
26. Schmirigk S, Brune N, Hellwig K, Lukas C, et al. Oral fumaric esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006;13:604–10.
27. Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis. *Med Monatsschr* 1959;13:103–4.
28. Takabe K, Paugh SW, Milstien S, Spiegel S. „Inside-Out“ signaling of sphingosine-1-phosphate: Therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2008;60:181–95.
29. Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003;121:1383–8.
30. Warnke C, Meyer zu Hörste G, Hartung HP, Stüve O, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:333–40.
31. Wegner C, Stadelmann C, Pfortner R, Raymond E, et al. Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2010;227:133–43.
32. Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, et al. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos* 2003;24:259–73.
33. West SM, Miravalle A. Profile of oral laquinimod and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromusc Dis* 2011;1:25–32.
34. Wiernickx A, Breve J, Mercier D, Schultzberg M. Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells. *J Neuroimmunol* 2005;166:132–43.
35. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, Hedlund G, et al. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004;156:3–9.
36. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, Smolen JS, et al. Disruption of the interaction of T-cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2730–9.
37. Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol* 2001;116:203–8.

## — Bücherforum —

### Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie

Von Freerk T. Baumann, Elke Jäger und Wilhelm Bloch (Hrsg.). Springer-Verlag, Heidelberg 2012. XX, 268 Seiten, 17 Abbildungen. Broschiert. 34,95 Euro.

Onkologische Erkrankungen spielen derzeit und auch in Zukunft gesellschaftspolitisch eine ganz besondere Rolle. In den letzten Jahren wurden in der Onkologie immer feinere Therapiekonzepte entwickelt. Zudem wird körperlicher Aktivität und Sport im Zusammenhang mit onkologischen Erkrankungen zunehmend Bedeutung beigemessen.

Das vorliegende Buch widmet Sport und Bewegung in der Onkologie eine Reihe von Beiträgen, die von namhaften Vertretern ihres Fachs zusammengetragen wurden.

Im Anschluss an die medizinischen Grundlagen und allgemeinen Aspekte körperlicher Aktivität und Sport bei Krebs wird die Bedeutung von Bewegung und Sport in der Primär- und Tertiärprävention von Krebserkrankungen thematisiert. Die bisher publizierten Studiendaten zeigen,

dass körperliche Aktivität bis hin zu anstrengendem Training für Krebspatienten eine hochwirksame begleitende Therapiemaßnahme sein kann. In dem Buch werden ausgewählte therapeutische Trainingsmethoden – beispielsweise Ausdauer- oder Krafttraining – in ihrer Bedeutung kritisch dargestellt und körperliche Aktivität und Sport bei verschiedenen Tumor-entitäten wie gastrointestinalen Tumoren, Brustkrebs, Prostatakrebs, Leukämien, Lymphomen sowie Lungenkrebs ausführlich thematisiert. Spezifische Rehabilitationsziele, die die körperliche Aktivität betreffen, werden ebenfalls dargestellt. Hier belegen zahlreiche Untersuchungen den Wert solcher Rehabilitationsmaßnahmen.

Der Informations- und Schulungsbedarf hinsichtlich der Bedeutung von körperlicher Aktivität und Sport bei Krebserkrankungen ist bei Onkologen und in die Therapie involvierten Fachkollegen weiterhin groß. Während der Reha-Sport bei kardiologischen Patienten bereits selbstverständlich ist, wird bei Krebspatienten nach wie vor eher zur körperlichen Schonung



geraten. Hier sollte unbedingt ein Umdenken erfolgen.

Das Buch gibt den Fachkräften, die an der Therapie und Rehabilitation von Krebspatienten beteiligt sind, ausgezeichnete Anregungen. Es ist kritisch geschrieben und enthält ein ausführliches Stichwortverzeichnis. Im Anhang sind sowohl Krebsportgruppen als auch weitere wichtige Adressen bzw. Internetadressen genannt. Aus meiner Sicht kann die Anschaffung des Buches sehr empfohlen werden.

Prof. Dr. med. C. Unger,  
Freiburg

# Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## Update der GOLD-Empfehlungen

Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) hat Ende 2011 ein aktualisiertes Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) veröffentlicht. Neu ist unter anderem ein Kapitel mit evidenzbasierten Informationen zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen. Die gebräuchlichen COPD-Medikamente, ihre Stellung im Behandlungsmanagement und die medikamentösen Behandlungsstrategien bei stabiler COPD sowie bei Exazerbationen sind im Folgenden zusammengefasst.

*Arzneimitteltherapie 2012;30:157-62.*

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist einer der häufigsten Gründe für Morbidität und Mortalität weltweit. Eine adäquate Diagnostik und Behandlung sowie praktikable Präventionsmaßnahmen sind daher von großem Interesse. Im Jahr 1998 wurde die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) gegründet,

eine Kooperation des US-amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), der National Institutes of Health (NIH) und der World Health Organization (WHO). 2001 entwickelte die Organisation das erste Konsensuspapier „Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD“. Seit 2003 wird das Konsensuspapier in Einjahresabständen an den jeweiligen Wissensstand angepasst und kann unter [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) eingesehen werden. Eine Übersicht über die Neuerungen im Update 2011 gibt **Infokasten 1**.

Der vorliegende Beitrag konzentriert sich auf die medikamentöse Therapie der COPD. Auf ebenso wichtige Maßnahmen wie die regelmäßige Beratung zum Wesen der Erkrankung und zur Ernährung beispielsweise bei Unter- oder Übergewicht, Anleitungen zu körperlichen Übungen sowie nichtmedikamentöse Optionen wie Sauerstofftherapie oder operative Verfahren und die Behandlung wichtiger Komorbiditäten wird hier nicht eingegangen.

### Krankheitscharakteristika, Einteilung nach Schweregrad und Risiken

Die COPD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die durch eine permanente Einschränkung des Atemflusses verbunden mit einer chronischen Entzündung der Atemwege als Reaktion auf inhalative Noxen gekennzeichnet ist. Infolge der chronischen Entzündung kommt es zu Umbauprozessen der Atemwege (Parenchymverlust, Fibrosierung) und vermehrter Schleimproduktion und damit zu einer strukturellen und funktionellen Obstruktion der Atemwege. Exazerbationen und Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus verschlechtern das Krankheitsbild zusätzlich. Die Prävalenz der COPD steigt ab dem 40. Lebensjahr. Männer sind häufiger betrof-

#### Infokasten 1: GOLD-COPD-Update 2011 – das ist neu:

- Um die Diagnose COPD sicher stellen zu können, muss eine Spirometrie durchgeführt werden. Früher diente die Untersuchung lediglich zur Unterstützung der Diagnose.
- Eine persistierende Einschränkung des Atemflusses und damit eine COPD liegt definitionsgemäß bei einem postbronchodilatatorisch ermittelten Quotienten aus Einsekundenkapazität (forcierem expiratorischem Volumen in der ersten Sekunde, FEV<sub>1</sub>) und forcierter Vitalkapazität (FVC) von <0,70 vor; die Schweregradeinteilung der Atemflussbehinderung erfolgt anhand der FEV<sub>1</sub> (GOLD 1–4). Der schwerste Krankheitsgrad GOLD 4 schließt nicht mehr das respiratorische Versagen ein.
- Ein neues Kapitel mit evidenzbasierten Informationen zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen wurde aufgenommen.
- Das Management der COPD wird in drei getrennten Kapiteln dargestellt: Management der stabilen COPD, Management von Exazerbationen und Management der wichtigsten Komorbiditäten.
- Bei den COPD-Risikofaktoren steht das Zigarettenrauchen nach wie vor an erster Stelle. Hinzugekommen sind weitere exogene Faktoren wie Staub und Chemikalien sowie Innenraumverschmutzung beispielsweise durch Kochen an offenen Feuerstellen in schlecht belüfteten Küchen.
- Die FEV<sub>1</sub> ist als alleinige Variable für die Beschreibung des Krankheitsstatus eher ungeeignet und sollte nicht mehr isoliert betrachtet werden. Das Management der stabilen COPD sollte sich vielmehr an der Krankheitslast und den Aktivitätseinschränkungen der Patienten sowie dem Risiko für einen Progress bzw. Exazerbationen ausrichten.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Nagelshof 15, 22559 Hamburg, E-Mail: [barkreutz@t-online.de](mailto:barkreutz@t-online.de)

Tab. 1. Klassifikation des Schweregrads der Atemflussbehinderung bei COPD

Schweregrad	FEV <sub>1</sub> * [% vom Soll]	FEV <sub>1</sub> /FVC*
GOLD 1 (leicht)	≥80%	<0,70
GOLD 2 (mittel)	50 bis <80%	<0,70
GOLD 3 (schwer)	30 bis <50%	<0,70
GOLD 4 (sehr schwer)	<30%	<0,70

\* postbronchodilatatorisch; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, auch Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität

fen als Frauen. Auslöser sind kumulative inhalative Noxen wie Zigarettenrauchen, in weniger entwickelten Ländern kommen exogene inhalative Noxen im Rahmen der beruflichen Tätigkeit oder durch Kochen am offenen Feuer in unzureichend belüfteten Räumen hinzu. Prädisponierend für die Erkrankung sind unter anderem eine genetische Veranlagung und eine verminderte Lungenfunktion aufgrund einer Entwicklungsstörung.

Wegweisend bei der *Diagnosestellung* sind klinische Symptome wie Dyspnoe und chronischer Husten; die Diagnose-sicherung erfolgt anhand spirometrischer Daten: Ein postbronchodilatatorisch ermittelter Quotient aus Einsekundenkapazität (forciertem expiratorischem Volumen in der ersten Sekunde, FEV<sub>1</sub>) und forciertes Vitalkapazität (FVC) von weniger als 0,70 ist Zeichen einer persistierenden Beeinträchtigung des Atemflusses und damit einer COPD. Die Klassifikation des Schweregrads der Atemflussbeeinträchtigung richtet sich nach der Einsekundenkapazität und umfasst vier Stufen (GOLD 1–4; siehe **Tabelle 1**).

Die *Behandlung* sollte sich nicht allein an den spirometrischen Daten (GOLD 1–4) orientieren, sondern es sollten auch das Ausmaß der Symptome und das Risiko für Exazerbationen einbezogen werden:

- Das Ausmaß der Symptome sollte anhand des mMRC-Fragebogens oder des CAT beurteilt werden („wenig Symptome“: mMRC 0–1 bzw. CAT <10; „mehr Symptome“: mMRC ≥2 bzw. CAT ≥10; siehe **Infokasten 2**).
- Das Risiko für Exazerbationen wird anhand des Schweregrads der COPD (GOLD 1 oder 2: geringes Risiko; GOLD 3 oder 4: hohes Risiko) bzw. der Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr (<2 Exazerbationen: geringes Risiko; ≥2 Exazerbationen: hohes Risiko) festgelegt; weichen die anhand der beiden Kriterien ermittelten Risikobewertungen voneinander ab, gilt das schlechtere Ergebnis.

**Infokasten 2: Messsysteme zur Beurteilung des Symptomausmaßes bei COPD:**

**mMRC-Fragebogen** (Modified British Medical Research Council Questionnaire): Beurteilung der Einschränkung des Patienten aufgrund von Atemnot; Grad 0 (Atemnot nur bei starker Belastung) bis Grad 4 (Atemnot so stark, dass die Wohnung nicht mehr verlassen werden kann; Atemnot bereits beim An- und Ausziehen); ermöglicht eine Beurteilung des Einflusses der Erkrankung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden des Patienten

**CAT** (COPD Assessment Test): Beurteilung der Einschränkung des Gesundheitsstatus anhand von 8 Kriterien; Score von 0–40

Entsprechend der individuellen Risikokonstellation werden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A: Typischerweise GOLD 1 oder 2 (**Tab. 1**), wenig Symptome, geringes Risiko für Exazerbationen
- Gruppe B: Typischerweise GOLD 1 oder 2, mehr Symptome, geringes Risiko für Exazerbationen
- Gruppe C: Typischerweise GOLD 3 oder 4, wenig Symptome, hohes Risiko für Exazerbationen
- Gruppe D: Typischerweise GOLD 3 oder 4, mehr Symptome, hohes Risiko für Exazerbationen

**Behandlung**

**Rauchstopp**

Das Aufgeben des Rauchens ist die wichtigste Maßnahme, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Neben regelmäßigen kurzen Aufklärungsgesprächen stehen pharmakotherapeutische Optionen zur Verfügung, die den Behandlungserfolg weiter verbessern können: Nicotinersatzbehandlungen (Kaugummi, Pflaster, Spray) sowie die Arzneimittel Vareniclin, Bupropion und Nortriptylin (**Tab. 2**). Eine Kombination von Nicotinplastern mit den Arzneistoffen ist möglich.

**Arzneimittel für die COPD-Therapie**

Alle zur Verfügung stehenden Arzneimittel wirken symptomatisch. Sie werden zur Verbesserung der Symptome, zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen sowie zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt. Ob die Therapeutika die langfristige Verschlechterung der Lungenfunktion aufhalten können, ist bisher nicht geklärt bzw. in adäquaten Studien dokumentiert. Arzneistoffe aus acht Klassen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus stehen zur Verfügung (s. u.), so dass eine dem Schweregrad und den Risikofaktoren angepasste Behandlung möglich ist.

Die wichtigsten Applikationswege sind die inhalative und die orale Route. Bei inhalativer Verabreichung sollte die korrekte Ausführung der Inhalation mit dem verordneten Gerät zur Applikation (Spray eventuell plus Spacer, Pulverinhalator, Vernebler) regelmäßig überprüft werden.

**Bronchodilatoren**

Bronchodilatoren vermindern den Tonus der glatten Muskulatur und steigern dadurch die FEV<sub>1</sub> und andere spirometrische Variablen. Bronchodilatoren werden entweder bei Bedarf oder als Dauermedikation zur Prophylaxe oder Reduktion von Symptomen verordnet (Evidenz A, Übersicht siehe **Infokasten 3**). Die Gruppe der Bronchodilatoren umfasst Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika, Anticholinergika und Methylxanthine (Arzneistoffe und Handelsnamenbeispiele siehe **Tabelle 2**).

*Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika*

Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika stimulieren die beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren der glatten Muskulatur, die infolgedessen relaxiert. Kurzwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (z. B. Fenoterol oder Salbutamol) wirken über etwa vier bis sechs Stunden. Als Bedarfsmedikamente oder Dauermedikation eingesetzt verbessern sie Symptome und FEV<sub>1</sub> (Evidenz B).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die zusätzliche Anwendung hoch dosierter kurzwirksamer Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika als Bedarfsmedikation bei bestehender Basismedikation mit langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika wird nicht empfohlen.

Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika wirken über 12 Stunden oder länger. Formoterol und Salmeterol verbessern signifikant FEV<sub>1</sub>, Lungenvolumina, Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Exazerbationsrate (Evidenz A). Mortalität und Verschlechterung der Lungenfunktion im Verlauf bleiben unbeeinflusst (Evidenz B). Das seit Ende 2009 in Europa zugelassene Indacaterol wirkt über 24 Stunden und verbessert ebenfalls signifikant FEV<sub>1</sub>, Dyspnoe und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Evidenz A).

Die Nebenwirkungen resultieren überwiegend aus der Stimulation der beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren. Dazu gehören (meist harmlose) Sinustachykardien bzw. Herzrhythmusstörungen und – insbesondere bei älteren Menschen – Tremor. Außerdem kann es zu Hypokaliämien, vor allem bei Kombination mit Thiazid-Diuretika, sowie einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs in Ruhe kommen. Diese metabolischen Effekte treten aber meist nur zu Beginn der Behandlung auf.

#### Anticholinergika

Die wichtigste Wirkung von anticholinergen Arzneistoffen ist die Blockade der Acetylcholin-Effekte an muskarinergen Rezeptoren.

Kurzwirksame inhalierbare Anticholinergika (Ipratropiumbromid) haben eine längere Wirkdauer als kurzwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika, teilweise ist der bronchodilatatorische Effekt noch nach acht Stunden nachweisbar.

Tiotropiumbromid wirkt über 24 Stunden. Die Substanz vermindert Exazerbationen und damit verbundene Krankenhauseinweisungen und verbessert die Symptome und den Gesundheitsstatus (Evidenz A) sowie die Effektivität pulmonaler Rehabilitationsmaßnahmen (Evidenz B).

Die im Handel befindlichen inhalierbaren Anticholinergika zur COPD-Behandlung haben eine geringe systemische Verfügbarkeit, weshalb systemische Atropin-artige Nebenwirkungen vernachlässigbar sind. Die Substanzen sind in einem breiten Dosispektrum sicher. Häufigste Nebenwirkung ist ein trockener Mund, manche Patienten verspüren einen bitteren metallischen Geschmack. Berichte über einen leichten Anstieg der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei regelmäßiger Applikation von Ipratropiumbromid müssen noch verifiziert werden.

#### Methylxanthine

Methylxanthine sind Adenosin antagonisten und wirken wahrscheinlich als nichtselektive Phosphodiesterase-Inhibitoren. Daten über die Wirkdauer bei oraler Gabe liegen für COPD-Patienten selbst bei den retardierten Zubereitungsformen nicht vor. Die Metabolisierung erfolgt über Cytochrom-P450-Isoenzyme; zunehmendes Alter, weitere physiologische Variablen und verschiedene Arzneistoffe beeinflussen die Clearance.

Das am häufigsten verordnete Methylxanthin ist Theophyllin. Alle Studien, in denen eine Wirksamkeit von Theophyllin gezeigt werden konnte, wurden mit retardierten

### Infokasten 3: Bronchodilatoren in der COPD-Therapie

- Bronchodilatoren spielen eine wichtige Rolle im Symptomanagement der COPD
- Die inhalative Applikation sollte bevorzugt werden
- Die Wahl zwischen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin oder einer Kombination hängt vom erzielten Effekt und den Nebenwirkungen beim individuellen Patienten ab
- Bronchodilatoren werden als Bedarfsmedikamente oder als Dauermedikation zur Symptomprophylaxe oder -reduktion verordnet
- Um eine anhaltende Verbesserung der Symptome zu erreichen, sind langwirksame inhalierbare Bronchodilatoren besser geeignet als kurzwirksame
- Die einzelnen Medikamentenklassen der Bronchodilatoren können kombiniert werden, um die Symptomatik stärker zu beeinflussen oder Nebenwirkungen zu minimieren; die Kombination ist oftmals besser als die Dosissteigerung bei einer Bronchodilatator-Monotherapie

Tab.2. Arzneistoffe, die bei COPD zur Anwendung kommen (Auswahl)

Gruppe	Arzneistoffe	Handelsnamen (Beispiele)*
Kurzwirksame inhalierbare Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika:	Fenoterol	Berotec®
	Salbutamol	Sultanol®
	Terbutalin	Aerodur®
Langwirksame inhalierbare Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika:	Formoterol	Foradil®, Oxis®
	Salmeterol	Serevent®
	Indacaterol	Onbrez®
Kurzwirksame Anticholinergika:	Ipratropiumbromid	Atrovent®
Langwirksame Anticholinergika:	Tiotropiumbromid	Spiriva®
Methylxanthine:	Theophyllin	Bronchoretard®
Inhalierbare Glucocorticoide:	Beclomethason-dipropionat	Ventolair®
	Budesonid	Pulmicort®
	Fluticason	Flutide®
Systemische Glucocorticoide:	Prednisolon	Decortin®H
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren:	Roflumilast	Daxas®
Mukolytika:	Carbocistein	Transbronchin®
	Acetylcystein	Fluimucil®
Arzneimittel zur Raucherentwöhnung:	Vareniclin	Champix®
	Bupropion	Zyban®

\* in der GOLD-Empfehlung werden keine Handelsnamen angegeben

Formulierungen durchgeführt. Wirksamkeit und Verträglichkeit waren jedoch schlechter als bei langwirksamen inhalierbaren Bronchodilatoren – können diese angewendet werden, wird die Gabe von Theophyllin daher nicht empfohlen. Gegenüber Placebo ergibt sich bei COPD ein mäßiger Bronchien-erweiternder Effekt (Evidenz A). Bei zusätzlicher Gabe zu Salmeterol verbessert Theophyllin FEV<sub>1</sub> und Atemnot im Vergleich zu Salmeterol alleine (Evidenz B). Die therapeutische Breite der Methylxanthine ist gering; Nebenwirkungen können bereits in therapeutischen Do-

sisbereichen auftreten. Vorhof- oder Kammerarrhythmien können möglicherweise lebensbedrohlich werden, Grandmal-Anfälle auch bei zuvor leerer Anamnese auftreten. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Sodbrennen. Interaktionen bestehen unter anderem mit Digitalis und Warfarin.

#### *Bronchodilatatorische Kombinationstherapie*

Durch Kombination von Bronchodilatoren mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und Wirkdauern können sich der Bronchien-erweiternde Effekt und in der Folge die Lungenfunktion und der Gesundheitsstatus bei gleichbleibendem oder verbessertem Nebenwirkungsprofil über die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen hinaus verstärken. So ergab sich bei kurzzeitiger Therapie mit einer Kombination von Formoterol und Tiotropiumbromid ein größerer Effekt auf die FEV<sub>1</sub> als unter den Einzelsubstanzen (Evidenz B).

#### **Glucocorticoide**

##### *Inhalierbare Glucocorticoide*

Beim Asthma bronchiale sind der klinische Effekt und das Ausmaß der Nebenwirkungen von der applizierten Dosis und dem verwendeten Glucocorticoide abhängig. Ob dies auch bei der COPD der Fall ist, ist nicht geklärt. Insgesamt spielen Glucocorticoide in der COPD-Therapie lediglich eine untergeordnete Rolle, ihre Anwendung bleibt auf wenige Indikationen beschränkt (z. B. COPD mit asthmatischer Komponente).

Bei Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> kleiner als 60% des Soll-Werts kann die regelmäßige Inhalation von Glucocorticoiden Symptome, Lungenfunktion und Lebensqualität verbessern sowie die Exazerbationshäufigkeit vermindern (Evidenz A). Allerdings bleiben die langfristige Abnahme der FEV<sub>1</sub> und das Mortalitätsrisiko dieser Patienten unter Glucocorticoide-Dauermedikation unbeeinflusst (Evidenz A).

Mögliche Nebenwirkungen sind orale Candidiasis, Heiserkeit und Blutergüsse der Haut, zudem steigt das Pneumonierisiko. Eine Langzeitbehandlung mit Triamcinolon (in Deutschland für die inhalative Therapie nicht zugelassen) kann die Knochendichte vermindern.

##### *Kombination inhalierbarer Glucocorticoide und Bronchodilatoren*

Bei Patienten mit moderater oder schwerer COPD können durch die Kombination von inhalierbaren Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika Lungenfunktion und Gesundheitsstatus effektiver verbessert und Exazerbationen reduziert werden als bei jeweils alleiniger Gabe (Evidenz B für moderate COPD, Evidenz A für schwere COPD). Möglicherweise wird auch die Mortalität durch die Kombination etwas gesenkt (Evidenz B). Allerdings steigt unter der Kombinationstherapie das Risiko für Pneumonien (Evidenz B). Die Dreifachkombination mit Tiotropiumbromid verbessert Lungenfunktion und Lebensqualität und kann darüber hinaus Exazerbationen reduzieren (Evidenz B); es sind jedoch noch weitere Studien erforderlich.

##### *Orale Glucocorticoide*

Orale Glucocorticoide sind zur Behandlung akuter Exazerbationen indiziert. Prospektive Studien zum Langzeit-

effekt fehlen; limitiert wird der Einsatz durch die zahlreichen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen wie die Glucocorticoide-Myopathie.

#### **Phosphodiesterase-4-Inhibitoren**

Phosphodiesterase-4-Inhibitoren hemmen den Abbau von intrazellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und vermindern dadurch die zugrunde liegende systemische Entzündung. Als einziger Vertreter ist bisher Roflumilast in einigen Ländern zugelassen. Die Einnahme einer Tablette erfolgt einmal täglich. Bei Patienten, die mit langwirksamen Bronchodilatoren wie Salmeterol oder Tiotropiumbromid behandelt werden, verbessert Roflumilast die FEV<sub>1</sub> bzw. die Lungenfunktion (Evidenz A). Die Rate an mittelgradigen und schweren Exazerbationen, bei denen eine systemische Behandlung mit Glucocorticoiden erforderlich ist, wird bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer bis sehr schwerer COPD und Exazerbationen in der Vorgeschichte durch Roflumilast um 15 bis 20% gesenkt (Evidenz A). Zugelassen ist Roflumilast zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilators <50% vom Soll-Wert) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vorgeschichte, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

Phosphodiesterase-4-Inhibitoren können verschiedene Nebenwirkungen hervorrufen: Am häufigsten sind Übelkeit, verminderter Appetit, Bauchschmerzen, Diarrhö, Schlafstörungen und Kopfschmerzen. Bei untergewichtigen Patienten und auch bei Patienten mit Depressionen sollte Roflumilast nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Eine Kombination mit Theophyllin wird aufgrund mangelnder Daten nicht empfohlen.

#### **Andere pharmakologische Therapien**

- **Impfungen:** Eine Gripeschutzimpfung vermindert das Risiko für schwere Atemwegsinfekte sowie das Sterberisiko bei COPD (Evidenz A). Impfstoffe mit abgetöteten oder lebenden, inaktivierten Viren sollten bevorzugt werden, da diese bei älteren COPD-Patienten besser wirksam sind. Eine Impfung mit einer Pneumokokkenpolysaccharid-Vakzine wird für Patienten ≥65 Jahre empfohlen, ebenso für jüngere Patienten mit schweren Komorbiditäten wie Herzerkrankungen. Bei Patienten <65 Jahre mit einer FEV<sub>1</sub> <40% vom Soll-Wert konnte durch den Pneumokokkenimpfstoff zudem die Inzidenz ambulant erworbener Pneumonien gesenkt werden (Evidenz B).
- **Antibiotika:** Der Nutzen einer Antibiotika-Dauermedikation als Exazerbationsprophylaxe ist umstritten. Antibiotika sollten bei COPD nur für die Behandlung von infektiösen Exazerbationen und anderen bakteriellen Infektionen eingesetzt werden (Evidenz B).
- **Mukolytika und Antioxidanzien:** Langzeitstudien mit Mukolytika haben bei COPD-Patienten widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Es profitieren vor allem Patienten mit zähem Sputum, der Gesamtnutzen scheint aber gering zu sein, weshalb eine breite Anwendung nicht zu empfehlen ist (Evidenz D). Antioxidativ wirksame Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Carbocystein können möglicherweise bei COPD-Patienten mit häufigen Ex-

azerbationen einen günstigen Einfluss auf die Exazerbationsrate haben (Evidenz B).

- **Antitussiva:** Husten ist zwar für einige COPD-Patienten eines der quälendsten Symptome, hat aber einen wichtigen Schutzeffekt. Der regelmäßige Einsatz von Antitussiva wird bei stabiler COPD nicht empfohlen (Evidenz D).
- Eine **Alpha-1-Antitrypsin-Augmentation** ist auf Patienten mit schwerem hereditärem Alpha-1-Antitrypsinmangel beschränkt (Evidenz C).
- **Vasodilatoren** wie inhalierbares Stickstoffmonoxid (NO) sind bei COPD kontraindiziert. Auch endothelmodulierende Substanzen können bisher nicht empfohlen werden.
- **Narkotika** wie Morphin, oral oder parenteral gegeben, können zur Dyspnoe-Behandlung bei schwer erkrankten und morphinsensitiv reagierenden COPD-Patienten eingesetzt werden. Nebenwirkungen limitieren meist den Einsatz.
- **Nedocromil** und **Leukotrien-modifizierende Medikamente** wurden bisher bei COPD nicht ausreichend untersucht und können nicht empfohlen werden.
- Der **Anti-TNF-alfa-Antikörper Infliximab** bringt bei COPD keinen Nutzen und kann durch Nebenwirkungen wie Pneumonien eher schaden.

- **Phytopharmaka** wurden bisher bei COPD-Patienten nicht adäquat untersucht.

### Medikamentöse Behandlung der stabilen COPD

Ziele der COPD-Behandlung sind die Reduktion von Symptomen sowie die Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit und des allgemeinen Gesundheitsstatus („Symptomreduktion“). Darüber hinaus sollen eine Progression der Erkrankung und Exazerbationen verhindert und letztlich auch die Mortalität gesenkt werden („Risikoprophylaxe“).

Im Rahmen multimodaler Behandlungen mit regelmäßiger medizinischer Beratung zu der Erkrankung, Überwachung der Lungenfunktion, Vermeidung von Risikofaktoren und Anleitung zu körperlicher Bewegung wird die pharmakologische Behandlung sowohl zur Symptomreduktion als auch zur Risikoprophylaxe eingesetzt. Das Voranschreiten der Erkrankung kann durch die derzeit zur Verfügung stehenden Arzneistoffe wahrscheinlich nicht verhindert werden. In der bronchodilatatorischen Basisbehandlung mit Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und Anticholinergika sollten langwirk-

Tab. 3. Medikamentenauswahl bei stabiler COPD\*

Patienten-Gruppe	Erste Wahl	Zweite Wahl	Alternativen**
A	Kurzwirksames Anticholinergikum (bei Bedarf) oder kurzwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum (bei Bedarf)	Langwirksames Anticholinergikum oder langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum oder kurzwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und kurzwirksames Anticholinergikum	• Theophyllin
B	Langwirksames Anticholinergikum oder langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum	Langwirksames Anticholinergikum und langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum	• Kurzwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und/oder kurzwirksames Anticholinergikum • Theophyllin
C	Inhalierbares Glucocorticoid + langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum oder langwirksames Anticholinergikum	Langwirksames Anticholinergikum und langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum	• Kurzwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und/oder kurzwirksames Anticholinergikum • Phosphodiesterase-4-Inhibitor • Theophyllin
D	Inhalierbares Glucocorticoid + langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum oder langwirksames Anticholinergikum	Inhalierbares Glucocorticoid und langwirksames Anticholinergikum oder inhalierbares Glucocorticoid + langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und langwirksames Anticholinergikum oder inhalierbares Glucocorticoid + langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und Phosphodiesterase-4-Inhibitor oder langwirksames Anticholinergikum und langwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum oder langwirksames Anticholinergikum und Phosphodiesterase-4-Inhibitor	• Carbocistein • Kurzwirksames Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetikum und/oder kurzwirksames Anticholinergikum • Theophyllin

\* Die Reihenfolge der Aufzählung erfolgt alphabetisch

\*\* Medikamente dieser Spalte können als Monotherapie angewendet oder mit den Mitteln der ersten oder zweiten Wahl kombiniert werden

same Substanzen den kurzwirksamen vorgezogen werden; außerdem sollten inhalierbare Bronchodilatoren den oral einzunehmenden vorgezogen werden (jeweils Evidenz A). Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie können Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und Anticholinergika kombiniert werden (Evidenz B). Bei Patienten mit chronischer Bronchitis, schwerer oder sehr schwerer COPD und zahlreichen Exazerbationen in der Vorgeschichte kann die Therapie durch Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (Roflumilast) ergänzt werden, um die Zahl der Exazerbationen zu reduzieren (Evidenz B).

Eine Langzeitmonotherapie mit inhalierbaren oder oral einzunehmenden Glucocorticoiden ist bei COPD-Patienten nicht zu empfehlen (Evidenz A). Lediglich bei schwer und sehr schwer erkrankten Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko, die auf Bronchodilatoren nicht mehr ausreichend ansprechen, werden inhalierbare Glucocorticoide zusätzlich zu langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen (Evidenz A).

Die Behandlung der COPD-Patienten erfolgt abgestuft nach der Krankheitsschwere und dem individuellen Risikoprofil sowie dem Ansprechen auf die Substanzen. Eine Übersicht über die Therapiestrategien in Abhängigkeit von der COPD-Risikogruppe gibt **Tabelle 3**.

## Medikamentöse Behandlung von COPD-Exazerbationen

Eine Exazerbation der COPD ist ein akutes Ereignis, gekennzeichnet durch eine Verschlechterung der Symptomatik über die üblichen Tagesschwankungen hinaus, wodurch die Medikation verändert/angepasst werden muss. Häufigste Ursache einer Exazerbation sind virale Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Behandlungsziel ist es, die Auswirkungen der Exazerbation zu reduzieren und weitere Exazerbationen zu verhindern. Rund 80% der Exazerbationen können ambulant behandelt werden.

### Kurzwirksame Bronchodilatoren

Kurzwirksame inhalierbare Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika, alleine oder in Kombination mit kurzwirksamen Anti-

cholinergika, sind die bevorzugten Arzneimittel bei Exazerbationen, obgleich die Studienlage dazu nicht gut ist (Evidenz C). Theophyllin oder Aminophyllin i. v. sollten nur in Ausnahmefällen bei Therapieversagen kurzwirksamer Bronchodilatoren gegeben werden (Evidenz B).

### Glucocorticoide

Systemisch applizierte Glucocorticoide verkürzen die Erholungszeit und verbessern die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) und die arterielle Hypoxämie (PaO<sub>2</sub>) (Evidenz A). Außerdem können sie das Rückfallrisiko vermindern und die Zeit des Krankenhausaufenthalts verkürzen. Empfohlen werden 30 bis 40 mg Prednisolon/Tag über 10 bis 14 Tage (Evidenz D). Eine Alternative ist eine Monotherapie mit Budesonid (Vernebler).

### Antibiotika

Die Anwendung von Antibiotika bei Exazerbationen ist umstritten. Sinnvoll ist der Einsatz vor allem bei moderat bis schwer erkrankten Patienten mit Exazerbationen, die die folgenden drei Symptome aufweisen: Zunahme von Dyspnoe und Sputumvolumen sowie Auswurf von purulentem Sputum (Evidenz B). Antibiotika können auch dann eingesetzt werden, wenn nur zwei dieser Kardinalsymptome vorliegen und eines davon purulentes Sputum ist (Evidenz C) oder eine mechanische Atemunterstützung notwendig wird (Evidenz B). Die Antibiotika-Therapie sollte etwa 5 bis 10 Tage dauern (Evidenz D). Zum Einsatz kommen meist Aminopenicillin mit oder ohne Clavulansäure, Makrolide oder Tetracycline.

### Danksagung

Berichterstatterin und Redaktion danken Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Marburg, für die freundliche Durchsicht und Korrektur des Manuskripts.

### Quelle

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) [letzter Zugriff am 23.02.2012].

### EXKURS: Differenzialdiagnosen chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) – Asthma bronchiale

Obstruktionen der Atemwege, die sich durch Giemen bemerkbar machen, sind gemeinsames Zeichen von Asthma bronchiale und COPD. In der Praxis werden die beiden Krankheitsbilder oftmals nicht gut voneinander abgegrenzt, was insofern problematisch ist, als sie sich wesentlich hinsichtlich Pathogenese, therapeutischer Konsequenzen und Prognose unterscheiden. In beiden Fällen handelt es sich um eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege. Beim **Asthma bronchiale** führt die Entzündung zu einer bronchialen Hyperreaktivität auf eine Vielzahl von Reizen (z. B. feuchte kalte Luft) und infolgedessen zu anfallsweiser Atemnot durch Bronchospasmus, Hypersekretion und Schleimhautschwellung. Die Atemwegsobstruktion ist spontan oder medikamentös reversibel. Grundlage der Behandlung ist eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie, ergänzt durch bedarfsadaptierte Bronchospasmolytika. Eine längerfristige antiinflammatorische Therapie kann entscheidend zu einer Verbesserung der Prognose beitragen. Bei der **COPD** liegt eine chronische, durch inhalative Noxen ausgelöste Entzündung der kleinen Atemwege vor. Infolge von Umbauprozessen im Bereich der Atemwege und Hypersekretion kommt es zu einer strukturellen und funktionellen Atemwegsobstruktion; aufgrund eines Ungleichgewichts von Proteasen und Proteaseinhibitoren wird das Lungenparenchym nach und nach zerstört und es entwickelt sich ein Emphysem. Im Verlauf kommen aufgrund einer systemischen Entzündungsreaktion auch systemische Auswirkungen hinzu, die die Patienten stark einschränken können (z. B. verminderte Belastbarkeit aufgrund von Muskelschwäche). Kardinalsymptome der COPD sind Husten und Auswurf als Zeichen der chronischen Bronchitis und Belastungsdyspnoe mit zunehmender Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Typisch ist die im Verlauf zunehmende nicht oder nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion. Die Therapie erfolgt überwiegend symptomatisch (siehe Beitrag „Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – Update der GOLD-Empfehlungen“); durch Rauchverzicht kann das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Schwere Komorbiditäten oder Exazerbationen verschlechtern die Prognose. (Red.)

# Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## Fragen zum Thema

### 1.1. Welche Aussage zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist falsch?

- A Die COPD ist eine progrediente Erkrankung, verbunden mit einer permanenten Einschränkung des Atemflusses
- B Komorbiditäten verschlechtern das Krankheitsbild
- C Frauen sind häufiger betroffen als Männer
- D Ein wichtiger Auslöser ist das Zigarettenrauchen

### 2. Welche Feststellung zu den COPD-Behandlungsoptionen trifft nicht zu?

- A Rauchstopp ist die wichtigste Maßnahme, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen
- B Regelmäßige Gespräche über Krankheitsursachen und Behandlungsziele sind wichtige Therapiebestandteile
- C Die medikamentöse Behandlung spielt nur eine untergeordnete Rolle
- D Die verschiedenen Behandlungsoptionen werden in einem multimodalen, Schweregrad-orientierten Therapiekonzept eingesetzt

### 3. Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika bei COPD – was ist falsch?

- A Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika stimulieren die beta<sub>2</sub>-adrenergen Rezeptoren der quergestreiften Bronchialmuskulatur
- B Kurzwirksame Substanzvertreter werden bei Bedarf oder als Dauermedikation eingesetzt
- C Bei bestehender Basismedikation mit langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika wird die zusätzliche Gabe hoch dosierter kurzwirksamer Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika nicht empfohlen
- D Wichtige Nebenwirkungen sind Sinustachykardien

### 4. Anticholinergika als Bronchodilatoren – welche Aussage stimmt nicht?

- A Anticholinergika blockieren Acetylcholin-Effekte an muskarinergen Rezeptoren
- B Tiotropiumbromid wirkt bis zu acht Stunden und wird überwiegend als Bedarfsmedikament eingesetzt
- C Die im Handel erhältlichen inhalierbaren Anticholinergika haben nur eine geringe systemische Verfügbarkeit
- D Häufigste Nebenwirkung ist ein trockener Mund

### 5. Methylxanthine als Bronchodilatoren – welche Aussage ist richtig?

- A Am häufigsten wird Theophyllin eingesetzt
- B Die Wirkdauer von Retard-Theophyllin beträgt 24 Stunden
- C Sie sind in einem breiten Dosispektrum sicher
- D Kardiale Nebenwirkungen treten nur in Kombination mit Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika auf

### 6. Welche Aussage zu Glucocorticoiden trifft zu?

- A Inhalierbare Glucocorticoide werden ab dem GOLD-2-Stadium als antientzündliche Basismedikation eingesetzt
- B Langfristig sinkt unter einer Glucocorticoid-Basismedikation die Mortalität

- C Bei einer FEV<sub>1</sub> <60% vom Soll können inhalative Glucocorticoide Symptome und Lungenfunktion verbessern
- D Die Kombination mit Anticholinergika wird wegen der deutlichen Zunahme der Inzidenz von Nebenwirkungen wie oraler Candidiasis und Heiserkeit nicht empfohlen

### 7. Phosphodiesterase-4-Inhibitoren – was ist falsch?

- A Sie hemmen den Abbau von intrazellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP)
- B Einziger zugelassener Vertreter ist bislang Roflumilast
- C Roflumilast wird meist begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie eingesetzt
- D Bei übergewichtigen Patienten und Patienten unter einer Theophyllin-Therapie ist Roflumilast kontraindiziert

### 8. Was wird im COPD-GOLD-Update als weitere Therapieoption empfohlen?

- A Antibiotika-Dauermedikation in den Wintermonaten
- B Regelmäßige Anwendung von Antitussiva
- C Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper wie Infliximab bei schweren Formen
- D Gripeschutzimpfung

### 9. Was sollte in der medikamentösen Behandlung der stabilen COPD vermieden werden?

- A Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und Anticholinergika zur bronchodilatatorischen Basisbehandlung
- B Inhalative Glucocorticoide für die Langzeitmonotherapie bei mittelschweren und schweren Krankheitsformen
- C Die Verordnung lediglich von Bedarfsmedikamenten bei leichten Formen
- D Inhalierbares Glucocorticoid plus langwirksames Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum oder langwirksames Anticholinergikum bei schwer erkrankten Patienten

### 10. Welche Aussage zur medikamentösen Behandlung von COPD-Exazerbationen ist falsch?

- A Rund 80% der Exazerbationen können ambulant behandelt werden
- B Kurzwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika in Kombination mit Theophyllin i.v. sind Mittel der Wahl
- C Systemische Glucocorticoide können Lungenfunktion und arterielle Hypoxämie verbessern
- D Eine Antibiotikatherapie mit Aminopenicillin, Makroliden oder Tetracyclinen sollte etwa 5 bis 10 Tage dauern

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

**Lösungen aus Heft 3/2012:**

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2011/395; 1.1.2012–15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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 Abonnen<sup>t</sup>tennummer\*

---

Straße

---

PLZ/Ort

---

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

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

### Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet  
= 1 Fortbildungspunkt  
(Zeitraum:  
1. Mai 2012 bis  
15. Juni 2012)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# Klinische Studie

## Alzheimer-Krankheit

### Bei Progression Medikation stoppen, kombinieren oder wechseln?

Der Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil (z. B. Aricept®) kann auch bei schwereren Formen der Alzheimer-Erkrankung die Progression verlangsamen. Die in den USA häufig angewandte Kombination mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin (z. B. Ebixa®) hat keinen zusätzlichen Nutzen für die Patienten. Dies ergab die randomisierte, Placebo-kontrollierte, vom britischen Medical Research Council finanzierte DOMINO(Donepezil and memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease)-Studie.

Donepezil ist zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit zugelassen. Es lindert die Symptome, hält die Progression der Erkrankung jedoch nicht auf. Bei einer weiteren Verschlechterung der Krankheit stellt sich die Frage, ob die Therapie abgebrochen oder ob eine weitere bzw. eine andere Substanz gegeben werden soll. Dieser Frage wurde in der DOMINO-Studie nachgegangen.

#### Design

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte, vom britischen Medical Research Council finanzierte Studie wurden 295 zuhause betreute Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit mit einem Score von 5 bis 13 auf der SMMSE-Skala (SMMSE: Standardized Mini-Mental State Examination) aufgenommen. Sie waren bereits mindestens sechs Wochen lang mit Donepezil (10 mg/Tag) behandelt worden und wurden für die Studiendauer von 52 Wochen randomisiert einem der folgenden vier Behandlungsarme zugeteilt:

- Donepezil-Placebo und Memantin-Placebo
- Donepezil-Placebo und Memantin
- Donepezil und Memantin
- Donepezil und Memantin-Placebo

Primäre Endpunkte waren klinisch relevante Veränderungen auf der SMMSE-Skala (mindestens 1,4 Punkte; höhere Scores bedeuten Verbesserung) und auf der BADLS (Bristol Activi-

ties of Daily Living Scale; mindestens 3,5 Punkte; höhere Scores bedeuten Verschlechterung).

#### Ergebnisse

In allen vier Gruppen verschlechterte sich die Erkrankung erwartungsgemäß (Abb. 1). Bei weitergeführter Donepezil-Behandlung war die Progression jedoch im Vergleich zum Therapieabbruch verzögert: Der SMMSE-Wert lag hier 1,9 Punkte höher ( $p < 0,001$ ), der BADL-Score 3,0 Punkte tiefer ( $p < 0,001$ ). Donepezil wirkte bei Patienten mit mäßig schwerer Erkrankung besser als bei schwer erkrankten Patienten.

Bei Patienten, die Memantin erhielten, war der SMMSE-Wert um 1,2 Punkte höher ( $p < 0,001$ ) und der BADL-Score um 1,5 Punkte niedriger ( $p = 0,02$ ) als unter Memantin-Placebo. In beiden Skalen war die Verbesserung jedoch klinisch nicht relevant.

Die zusätzliche Gabe von Memantin zu Donepezil hatte keinen signifikanten Nutzen im Vergleich zur Monotherapie mit Donepezil (Abb. 1).

#### Fazit

Diese britische Studie zeigt, dass es sinnvoll ist, Alzheimer-Patienten auch in fortgeschrittenem Stadium mit Acetylcholinesterasehemmern weiterzubehandeln und dass die Kombination mit einem weiteren Medikament keinen zusätzlichen Vorteil hat.

#### Quellen

- Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.  
 Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:957-8.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

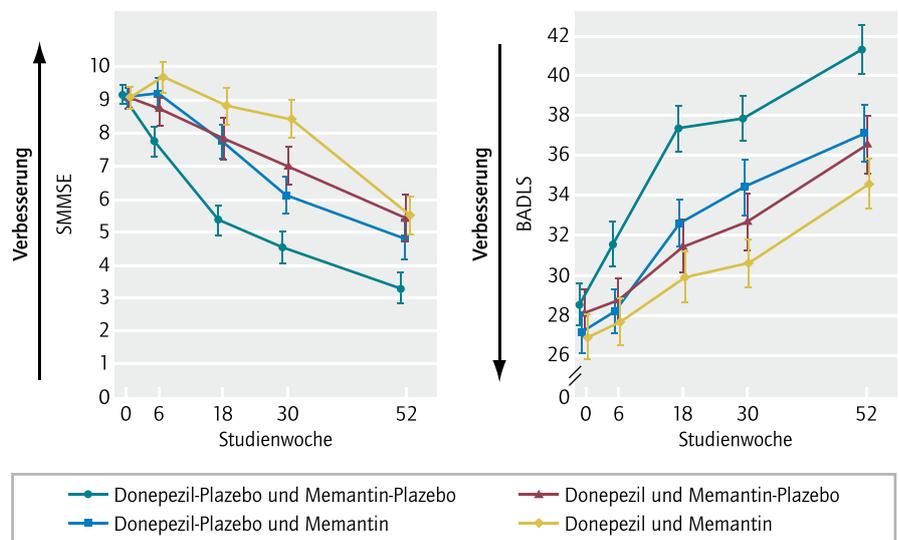


Abb. 1. DOMINO-Studie: Mittlere Werte auf der SMMSE-Skala (links) und der BADL-Skala (rechts) [nach Howard et al.]  
 SMMSE: Standardized Mini-Mental State Examination; BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Therapiehinweise

## Akute symptomatische Lungenembolie

### Rivaroxaban ist der Standardtherapie nicht unterlegen

Bei Patienten mit einer akuten symptomatischen Lungenembolie ist der direkte orale Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban einer Standardbehandlung aus Enoxaparin und Vitamin-K-Antagonist in Wirksamkeit und Sicherheit nicht unterlegen. In der randomisierten EINSTEIN-PE-Studie waren die Rate für erneute symptomatische venöse Thromboembolien und die Rate klinisch relevanter Blutungen unter beiden Therapieregimen vergleichbar.

Im EINSTEIN-Studienprogramm wurde die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Heparin und Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit einer akuten tiefen Venenthrombose bzw. mit Lungenembolie (EINSTEIN-DVT bzw. -PE) untersucht. Das Programm wurde von Bayer HealthCare und Janssen Pharmaceuticals unterstützt. Die Studie mit Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose verlief erfolgreich. Nun wurden die Ergebnisse der EINSTEIN-PE-Studie (PE: pulmonary embolism) vorgestellt.

#### Studiendesign und -ziel

Die EINSTEIN-PE-Studie ist eine internationale, randomisierte, offene Studie, in der die Nichtunterlegenheit hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (Xarelto®) gegenüber der Standardtherapie aus Enoxaparin

(Clexane®) und einem Vitamin-K-Antagonisten untersucht wurde. 4832 Patienten mit einer akuten symptomatischen Lungenembolie mit oder ohne tiefe Venenthrombose wurden in die Studie eingeschlossen. 2419 Patienten erhielten 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich über drei Wochen, gefolgt von 20 mg einmal täglich. 2416 Patienten bekamen Enoxaparin in körpergewichtsadaptierter Dosierung, gefolgt von einem in der Dosis angepassten Vitamin-K-Antagonisten über drei, sechs oder zwölf Monate.

Primärer zusammengesetzter Wirksamkeitseindpunkt war das Auftreten erneuter symptomatischer venöser Thromboembolien, bestehend aus tödlicher oder nichttödlicher Lungenembolie oder tiefer Venenthrombose. Primärer zusammengesetzter Sicherheitseindpunkt war die Rate klinisch

relevanter Blutungen, bestehend aus schwerwiegenden oder klinisch relevanten nichtschwerwiegenden Blutungen.

#### Ergebnisse

In der Rivaroxaban-Gruppe kam es zu 50 (2,1%) erneuten symptomatischen venösen Thromboembolien versus 44 (1,8%) in der Standardtherapie-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 1,12; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,75–1,68;  $p=0,003$  für Nichtunterlegenheit).

Bei 249 (10,3%) der Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe versus 274 (11,4%) in der Standardtherapie-Gruppe trat eine schwerwiegende oder klinisch relevante nichtschwerwiegende Blutung auf (HR 0,90; 95%-KI 0,76–1,07;  $p=0,23$ ).

Schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban-Therapie seltener als unter Standardtherapie (1,1% vs. 2,2%; HR 0,49; 95%-KI 0,31–0,79;  $p=0,003$ ). Die Raten anderer unerwünschter Ereignisse wie akuter Koronarereignisse oder Leberwerterhöhungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

#### Quelle

The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## PCI bei Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt

### Abciximab plus Heparin ist Bivalirudin nicht überlegen

Bei Patienten mit einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, die sich einer perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen müssen, ist eine antithrombotische Behandlung mit der Kombination aus Abciximab und unfraktioniertem Heparin einer Therapie mit Bivalirudin hinsichtlich des Risikos für Tod, großen erneuten Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation und schwerwiegende Blutung nicht überlegen.

Risikopatienten mit einem akuten Koronarsyndrom erhalten heute meist

eine perkutane Koronarintervention (PCI, percutaneous coronary inter-

vention). Dieser Eingriff erfolgt unter antithrombotischem Schutz. Der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin (Angiox®) hatte sich gegenüber der Kombination aus unfraktioniertem Heparin und einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor bei Patienten mit akutem ST-Streckenhebungsinfarkt als überlegen erwiesen. Bei Patienten mit einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, die sich einer PCI unterziehen müssen, war die Datenlage diesbezüglich bislang unzureichend. In einer aktuellen Studie wurde daher untersucht, ob die Kombination von Abciximab (ReoPro®) und unfraktioniertem Heparin

bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, die eine PCI erhalten, das klinische Ergebnis gegenüber einer Behandlung mit Bivalirudin verbessert.

### Studiendesign

In die Studie wurden 1721 Patienten mit einem akuten Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt eingeschlossen, bei denen eine PCI erforderlich war. Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind entweder Abciximab plus unfraktioniertes Heparin (n=861) oder Bivalirudin (n=860). Geprüft wurde die Hypothese, dass Abciximab plus unfraktioniertes Heparin Bivalirudin im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt aus Tod, großem erneutem Myokardinfarkt, dringlicher Revaskularisation oder schwerwiegender Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung überlegen ist. Sekundäre Endpunkte waren die Kombination aus Tod, erneutem Myokardinfarkt jeglicher Größe oder dringlicher Revaskularisation sowie – als Sicherheitsendpunkt – schwerwiegende Blutungen, jeweils innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung.

### Ergebnisse

Der primäre kombinierte Endpunkt trat bei 10,9% der Patienten (n=94) in der Abciximab-Gruppe und bei 11,0% der Patienten (n=95) in der Bivalirudin-Gruppe auf (relatives Risiko unter Abciximab 0,99; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,74–1,32; p=0,94).

Tod, erneuter Myokardinfarkt oder dringliche Revaskularisation kamen bei 12,8% der Patienten (n=110) in der Abciximab-Gruppe und bei 13,4% der Patienten (n=115) unter Bivalirudin vor (relatives Risiko 0,96; 95%-KI 0,74–1,25; p=0,76). Eine schwerwiegende Blutung trat bei 4,6% der Patienten (n=40) unter Abciximab verglichen mit 2,6% der Patienten (n=22) unter Bivalirudin auf (relatives Risiko 1,84; 95%-KI 1,10–3,07; p=0,02).

### Diskussion

In dieser randomisierten Doppelblindstudie mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt-Patienten unter PCI verringerte sich das Risiko für Tod, großen erneuten Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation oder Major-Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung unter einer Kombination von Abciximab und unfractioniertem

Heparin nicht signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit Bivalirudin. Jedoch war das Risiko für schwerwiegende Blutungen unter der Kombination erhöht. Die Kriterien für eine schwerwiegende Blutung waren in dieser Studie streng gewählt; es wurden nur solche Blutungen einbezogen, die die weitere Prognose sehr wahrscheinlich beeinflussen.

In vorangegangenen Studien hatte sich Bivalirudin bereits bei Patienten, die sich bei einem ST-Streckenhebungsinfarkt einer PCI unterziehen müssen, gegenüber der Kombination als überlegen erwiesen. Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge ist Bivalirudin auch bei Patienten mit einem Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt, die eine PCI erhalten, eine wirksame und sichere Behandlungsoption.

### Quelle

Kastrati A, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## Notfallmedizin

### Tranexamsäure bei Verletzten mit Schädel-Hirn-Trauma

Etwa ein Drittel aller Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma entwickelt eine Trauma-induzierte Koagulopathie, die lebensgefährliche intrakranielle Blutungen begünstigt. Möglicherweise kann das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron®) bei diesen Patienten das Mortalitätsrisiko senken. Erste Anhaltspunkte liefert eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse der CRASH-2-Studie.

In der 2010 beendeten multinationalen CRASH-2-Studie (Clinical randomisation of an antifibrinolytic in significant haemorrhage 2) wurde der Effekt einer frühen Gabe von Tranexamsäure bei Verletzten mit schweren extrakraniellen Blutungen bzw. mit einem Risiko für eine solche Blutung bis acht Stunden nach dem Trauma untersucht. Diese Patientengruppe entwickelt häufig infolge von Gewebeschäden und Schock eine gefährliche

Hyperfibrinolyse, die sich in unkontrollierbaren Blutungen äußert. Über 20 000 Patienten wurden im Rahmen der Studie mit Tranexamsäure (initial 1 g über 10 Minuten, dann 1 g als Dauerinfusion über 8 Stunden) oder Placebo behandelt. Tranexamsäure senkte die Gesamtsterblichkeit und das Risiko, infolge einer Blutung zu versterben, ohne vermehrt Thromboembolien zu verursachen [1]. Eine frühzeitige Behandlung polytraumati-

sierter Patienten mit Tranexamsäure wird daher seit Veröffentlichung der Studie in den gängigen Leitlinien empfohlen.

Bislang war unklar, ob das Tranexamsäure-Regime auch bei Verletzten mit Schädel-Hirn-Trauma angewendet werden kann, denn laut Untersuchungen zu Subarachnoidalblutungen erhöht Tranexamsäure das Risiko für Ischämien. Durch eine Subgruppenanalyse der CRASH-2-Studie, sollte diese Frage geklärt werden [2]. Dazu wurde eine Kohorte von 270 Verletzten der CRASH-2-Studie an zwei Standorten betrachtet. Die Patienten erfüllten die Kriterien der CRASH-2-Studie und wiesen zudem ein Schädel-Hirn-Trauma mit intrakraniellen Hämorrhagien und Bewusstseinsstörung auf. Als primärer Endpunkt wurde die Volumenveränderung der Blutung mittels Computertomographie gemessen.

In der Kontrollgruppe nahm die Blutung innerhalb von 24 bis 48 Stunden seit Aufnahme ins Krankenhaus um

8,1 ml zu, in der Tranexamsäure-Gruppe um 5,9 ml. Dieser scheinbare Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Weitere Parameter zeigten eine tendenziell günstige, zumindest jedoch keine schädliche Wirkung für Tranexamsäure. Beispielsweise traten neue Blutungen bei 16% der Placebo-behandelten Patienten und 11% der Tranexamsäure-Patienten auf. Neue ischämische Läsionen wurden bei 9% der Placebo-Gruppe und 5% der Verumgruppe beobachtet. Die Sterberate lag in der Kontrollgruppe bei 18%, mit Tranexamsäure bei 11%.

Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz können für Tranexamsäure weder günstige noch schädliche Effekte ausgeschlossen werden. Dass Tranexamsäure Ischämien begünstigt, konnte in der Subgruppenanalyse nicht bestätigt werden. Die Autoren befürworten daher die Gabe von Tranexamsäure bei Verletzten mit Schädel-Hirn-Trauma als eine sichere und kostengünstige Option. Eindeutigere Ergebnisse sind voraussichtlich in fünf Jahren zu erwarten, wenn die mit 10000 Patienten deutlich größer angelegte CRASH-3-Studie [3] endet.

## Quellen

1. CRASH-2-Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;376:23–32.
2. CRASH-2-Collaborators. Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study). *BMJ* 2011;343:d.3795.
3. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/11PRT-8142> (Zugriff am 27.04.2012).

Dr. Katja Noack,  
Schwieberdingen

## Protonenpumpenhemmer

### Risiko für Oberschenkelhalsbruch erhöht

Die Dauereinnahme von Protonenpumpenhemmern erhöht das Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch. Gefährdet sind vor allem Frauen, die rauchen oder geraucht haben. Dies ergab eine Analyse der Daten der Nurses' Health Study.

Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) ist weit verbreitet. Bei kurzzeitigem Gebrauch werden sie in der Regel sehr gut vertragen. Bei Langzeitanwendung gibt es jedoch seit längerer Zeit Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen. Protonenpumpenhemmer können die Calciumresorption hemmen, direkt mit der Osteoklastenfunktion interagieren oder eine Hypergastrinämie induzieren und so zu einer Senkung der Knochendichte führen.

In verschiedenen Studien war untersucht worden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem Risiko eines Oberschenkelhalsbruchs gibt. Diese waren jedoch in der Aussagekraft begrenzt, beispielsweise wegen eines retrospektiven Designs oder weil Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten nicht überprüft wurden. Dennoch veröffentlichte die Food and Drug Administration (FDA) im Mai 2010 einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und dem erhöhten Risiko einer Oberschenkelhalsfraktur. Nun wurde diese Fragestellung mit den Daten der Nurses' Health Study erneut überprüft. Bei 79 899 postmenopausalen Frauen wurden während 565 786 Patientenjahren 893 Ober-

schenkelhalsfrakturen dokumentiert. Im Jahr 2000 nahmen 6,7% der Frauen regelmäßig einen PPI ein, im Jahr 2008 waren es 18,9%.

Das absolute Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch bei PPI-Einnahme lag bei 2,02, ohne PPI-Einnahme bei 1,51 Ereignissen pro 1000 Personenjahre. Bei regelmäßiger PPI-Einnahme erhöhte sich damit das Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch um 35%. Dieser Wert änderte sich auch nicht wesentlich bei Adjustierung an den Körpermassenindex oder die Calciumzufuhr. Durch die Berücksichtigung weiterer Faktoren wie körperliche Aktivität, Osteoporose, Hormonersatztherapie, Einnahme von Glucocorticoiden oder Thiaziddiuretika ergaben sich ebenfalls keine Änderungen des Risikos. Bei aktuellen oder früheren Raucherinnen stieg das Risiko allerdings um mehr als 50%, während das Hazard-Ratio bei Frauen, die nie geraucht hatten, 1,06 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,77–1,46) betrug. Je länger die Frauen einen PPI einnahmen, umso höher war ihr Risiko (Tab. 1). Wurde der PPI abgesetzt, dauerte es zwei Jahre, bis sich das Risiko wieder normalisierte.

In einer Metaanalyse, in der diese Daten sowie die Daten von zehn früher

Tab. 1. Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch in Abhängigkeit von der Dauer der Protonenpumpenhemmer-(PPI)-Einnahme

PPI-Einnahme [Jahre]	Patienten/Personenjahre	Hazard-Ratio* (95%-KI)
0	691/470 109	1,00
2	127/62 081	1,36 (1,12–1,65)
4	48/21 582	1,42 (1,05–1,93)
6–8	27/12 015	1,54 (1,03–2,31)

\* multivariabel adjustiert; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

durchgeführten Studien eingeschlossen wurden, ergab sich ein Odds-Ratio von 1,30 (95%-KI: 1,25–1,36).

In der Studie wurde nicht berücksichtigt, welcher PPI eingenommen wurde. Zudem basierte die Diagnose des Oberschenkelhalsbruchs auf Patientenberichten. Allerdings handelte es sich bei der untersuchten Gruppe um medizinisches Personal.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass die Dauereinnahme von PPI das Risiko für einen Oberschenkelhalsbruch um fünf Ereignisse pro 10 000 Patientenjahre erhöht. Daher sollte die Langzeitanwendung dieser Arzneimittel immer wieder kritisch überprüft werden, insbesondere bei Frauen, die rauchen oder die früher geraucht haben.

## Quelle

Khalili H, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen

# Kongresse, Symposien, Konferenzen

## Antimykotische Prophylaxe

### Posaconazol reduziert signifikant die Inzidenz invasiver Mykosen

Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und anhaltender Neutropenie profitieren von einer antimykotischen Prophylaxe mit Posaconazol. Das perorale Breitspektrum-Triazol ist der einzige Arzneistoff mit A1-Empfehlung zur Prophylaxe invasiver Mykosen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, myelodysplastischem Syndrom sowie nach allogener Stammzelltransplantation mit Graft-versus-host-Erkrankung. Studien, die der Empfehlung zugrunde liegen, und Daten zur Kosteneffektivität stellten Experten auf einem Symposium von MSD im Rahmen der 45. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) in Kiel vor.

Invasive Mykosen sind bei immunsupprimierten Krebspatienten eine gefürchtete Komplikation. Insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen mit anhaltender Neutropenie unter Chemotherapie sind Aspergillosen und Candidosen, aber auch Infektionen mit seltenen Pilzen die Ursache für eine erhöhte Morbidität und Letalität. Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS) sowie nach allogener Stammzelltransplantation (SCT, Stem cell transplantation) sind Hochrisikopatienten für invasive Mykosen – deren Diagnose schwierig ist und häufig erst spät erfolgt – und deshalb Kandidaten für eine antimykotische Prophylaxe. Nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ist das seit 2006 zugelassene Breitspektrum-Triazol Posaconazol (600 mg/d; Noxafil®) Mittel der Wahl zur Prävention invasiver Mykosen und zur Senkung der damit einhergehenden Mortalität bei Patienten mit AML oder MDS sowie bei Patienten nach allogener SCT mit Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) (A1-Empfehlung) [2].

#### Studienbasis und Daten aus der Praxis

Grundlage der Empfehlung sind zwei randomisierte Studien aus dem Jahr 2007, in denen die Überlegenheit des

neuen Azols nachgewiesen werden konnte:

- Cornely und Mitarbeiter verglichen bei über 600 Patienten mit anhaltender Neutropenie Posaconazol mit den Standard-Azolen Fluconazol (1-mal 400 mg/d) und Itraconazol (2-mal 200 mg/d) [3]. Unter Posaconazol waren invasive Mykosen mit 2% (7 Patienten) signifikant seltener als unter Fluconazol oder Itraconazol mit 8% (25 Patienten) ( $p < 0,001$ ). Die Zeit bis zum Auftreten einer invasiven Mykose war unter Posaconazol mit  $41 \pm 26$  Tagen signifikant länger als im Kontrollarm ( $25 \pm 26$  Tage;  $p = 0,003$ ). Die Sterblichkeit innerhalb von 100 Tagen nach der Randomisierung redu-

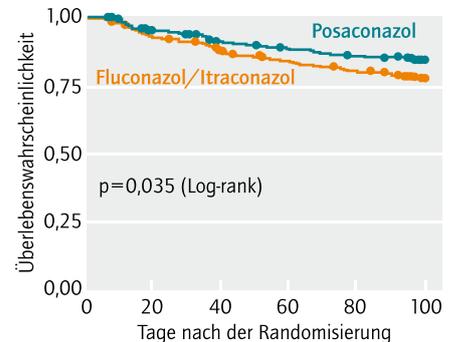


Abb. 1. Antimykotische Prophylaxe bei anhaltend neutropenischen Patienten. Die Sterblichkeit innerhalb von 100 Tagen nach der Randomisierung reduzierte sich von 21,5% unter Fluconazol bzw. Itraconazol signifikant auf 14,5% unter Posaconazol.

zierte sich von 21,5% unter Fluconazol/Itraconazol auf 14,5% unter Posaconazol (Abb. 1). Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um ein Drittel. Die Number needed to treat (NNT), um eine invasive Mykose mit Posaconazol zu verhindern, lag bei 16, um einen Tod gleich welcher Ursache zu verhindern bei 14.

- Ullmann et al. zeigten in einer Studie mit 600 Patienten mit allogener SCT und schwerer GvHD, dass Posaconazol während der Behandlungsdauer („exposure period“) die Inzidenz invasiver Mykosen gegenüber Fluconazol signifikant reduzierte (2,4% vs. 7,6%;  $p = 0,004$ ; Abb. 2). Darüber hinaus war die Zahl der Todesfälle aufgrund invasiver Mykosen in der Posaconazol-Gruppe geringer (1% vs. 4%;  $p = 0,046$ ) [4].

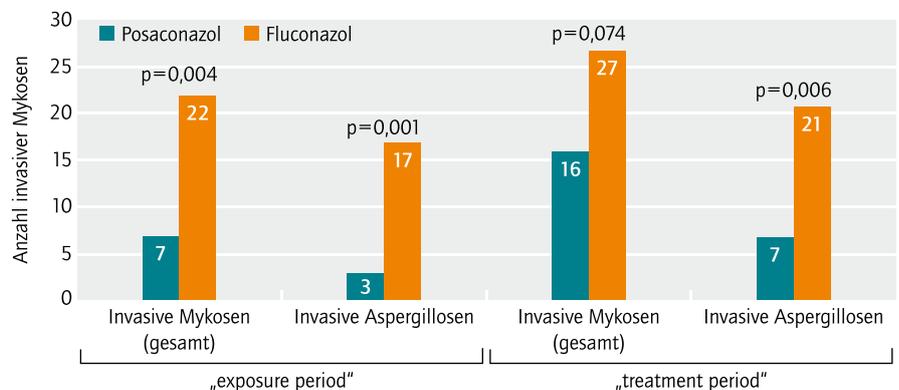


Abb. 2. Antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und schwerer Graft-versus-host-Erkrankung  
 exposure period: Zeit vom 1. Tag der Einnahme bis 7 Tage nach der letzten Einnahme; treatment period: vorgesehene Behandlungsdauer von 112 Tagen nach der Randomisierung

Bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten mit GvHD hat die Prophylaxe mit Posaconazol eine A1-Empfehlung, vor Auftreten der GvHD ist Flucanazol weiterhin Mittel der Wahl. In der Praxis wird jedoch entgegen der Empfehlung häufig von vornherein Posaconazol eingesetzt, um einen späteren Wechsel zu vermeiden.

In der Kölner Universitätsklinik hat sich seit Einführung der Prophylaxe mit Posaconazol im Jahr 2006 die Rate invasiver Mykosen in einer Kohorte von AML-Patienten mit Induktionstherapie von 19,5% auf 3,9% reduziert. Die NNT für die Verhinderung einer Mykose war hier 7 (aufgerundet von 6,4).

### Empirisch oder präemptiv behandeln?

Bei möglicher oder wahrscheinlicher Pilzinfektion stellt sich die Frage nach der richtigen Therapiestrategie: empirisch oder präemptiv? Zur präemptiven Strategie gibt es nur wenige Daten. So wiesen etwa Cordonnier und Kollegen [5] bei einem Vergleich der beiden Strategien bei Hochrisikopatienten mit febriler Neutropenie eine höhere Rate invasiver Mykosen im präemptiven Arm (9,1% versus 2,7%) bei gleichbleibender Mortalität nach. Bei Patienten

mit Induktionstherapie war die empirische Strategie mit einer verbesserten Überlebensrate assoziiert. Zwar zeigte die Cordonnier-Studie auch, dass mit präemptiver Strategie der Antimykotikaverbrauch und die damit verbundenen Kosten gegenüber einer empirischen Therapie gesenkt werden können. Entscheidend für die Gesamtkosten einer Pilzinfektion sind jedoch nicht die reinen Arzneimittelkosten, dazu kommen beispielsweise auch Kosten für aufwendige diagnostische Maßnahmen. Zudem kann die Erkrankung bei präemptiver Therapie aufgrund des gegenüber der empirischen Therapie verspäteten Behandlungsbeginns bereits weiter fortgeschritten und die Behandlung, beispielsweise aufgrund des dann erforderlichen längeren Krankenhausaufenthalts, kostenintensiver sein. Es bleibt also bei einer klaren Empfehlung für die empirische Therapie mit Caspofungin und liposomalem Amphotericin, während die präemptive Therapie lediglich als Alternative angesehen wird [1].

### Prophylaxe ist kosteneffektiv

Eine retrospektive Kostenanalyse, durchgeführt am Klinikum der Universität München, beziffert die Gesamtkosten einer invasiven Pilz-

infektion pro Patient mit AML auf 51 000 Euro. Eine Kosten-Effektivitäts-Rechnung für die Prävention mit Posaconazol ergab, dass ein zusätzliches qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY, Quality-adjusted life year) für einen Hochrisikopatienten mit Neutropenie in Deutschland 9 541 Euro kostet.

### Quellen

1. Prof. Dr. Oliver Cornely, Köln, Dr. Werner Heinz, Würzburg, Prof. Dr. Helmut Ostermann, München; Symposium „Antimykotische Prophylaxe und Therapie – was ist State of the Art?“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 45. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG), Kiel, 2. September 2011.
2. Invasive Pilzinfektionen – Primärprophylaxe. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Stand Januar 2012; [www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/invasive-pilzinfektionen-primarprophylaxe](http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/invasive-pilzinfektionen-primarprophylaxe) [Zugriff am 23.04.2012].
3. Cornely OA, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348–59.
4. Ullmann AJ, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335–47.
5. Cordonnier C, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042–51.

Michael Koczonek,  
München

## Neurologie

### MS-Patienten profitieren von frühzeitigem Therapiebeginn mit Interferon beta-1b

In der Behandlung von multipler Sklerose (MS) hat sich die immunmodulierende Basistherapie mit Interferon beta-1b seit längerem etabliert. Aktuelle 8-Jahresdaten der BENEFIT-Studie belegten jetzt erneut den Nutzen einer frühen und anhaltenden Interferon-Therapie. Eine Expertenrunde diskutierte anlässlich einer Pressekonferenz von Bayer HealthCare in Köln dazu [1].

#### Hintergrund

Bei einer immunmodulatorisch wirkenden Basistherapie zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS), beispielsweise mit Interferon beta-1b, handelt es sich immer um eine prophylaktische Maßnahme. Retrospektiv und prospektiv gewonnene Studiendaten zeigen, dass eine frühe Intervention das Krankheitsgeschehen auch langfristig günstig beeinflusst.

Zu Interferon beta-1b (Betaferon®) liegen mittlerweile mehr als 21 Jahre Therapieerfahrung vor. In der Phase-III-Studie, die zur Zulassung von Betaferon® führte, wurden Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose bis zu fünf Jahre randomisiert und kontrolliert mit Interferon beta-1b (50 oder 250 µg jeden 2. Tag) oder Placebo behandelt. Die anschließende Therapie war dem Arzt überlassen. Für eine

retrospektive Auswertung nach rund 16 Jahren standen Daten von 260 der ursprünglich 372 Patienten zur Verfügung. Bis zu einer Verschlechterung des EDSS (Expanded disability status scale)-Scores auf 6,0 Punkte seit Diagnosestellung waren bei Patienten ohne Interferon-beta-1b-Therapie 8,44 Jahre vergangen, unter der längsten Therapiedauer mit Interferon beta-1b von rund 17 Jahren dagegen 13,1 Jahre. Die Daten bestätigten die bereits früher gewonnenen Erfahrungen zur guten Verträglichkeit und zum günstigen Sicherheitsprofil des Arzneistoffs [2]. Eine erneute Auswertung nach durchschnittlich 21 Jahren zeigte für Patienten, die in der Zulassungsstudie mit Interferon beta-1b behandelt worden waren, ein um 39,3% vermindertes Sterberisiko ( $p=0,027$ ) im Vergleich mit den Patienten, die in den ersten fünf Jahren Placebo erhalten hatten [3]. Für Patienten, die in der Studie mit

der letztlich empfohlenen Dosis von 250 µg Interferon beta-1b alle zwei Tage behandelt worden waren, war das Sterberisiko gegenüber den Patienten der Placebo-Gruppe um knapp 47% reduziert. Da die Lebenserwartung von MS-Patienten um etwa 8 bis 10 Jahre unter der der Normalbevölkerung liegt, kann eine solche Aussage über das Langzeitoutcome entscheidende Bedeutung für die Therapie erlangen.

### „Hit early“

In der BENEFIT-Studie (Betaferon®/Betaseron® in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment) wurde untersucht, welchen Nutzen es hat, bereits in einem frühen MS-Stadium eine Interferon-beta-1b-Behandlung zu beginnen. Eingeschlossen waren 468 Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS) und mindestens einer Läsion im initialen MRT. Sie wurden prospektiv zwei Jahre lang (Randomisierung etwa 3:2) Placebo-kontrolliert mit Interferon beta-1b behandelt (250 µg subkutan an jedem 2. Tag), bis sich die MS in einem zweiten Schub bestätigte oder ein Follow-up von zwei Jahren erreicht wurde. In der anschließenden Nachbeobachtungsphase erhielten alle Patienten das Verum (unverblindet), um die Wirksamkeit der frühen Interferon-Behandlung mit einer später einsetzenden Therapie (Patienten mit Placebo im ersten Teil) vergleichen zu können. Bei der Studienplanung wurden bereits die neuen MS-Diagnosekriterien berücksichtigt [4].

In der zweijährigen, doppelblinden ersten Studienphase reduzierte Interferon beta-1b die klinische Manifestationsrate der MS im Vergleich zu Placebo signifikant um nahezu 50%. Eine

Auswertung der Ergebnisse nach fünf Jahren zeigte eine Verzögerung des Behinderungsfortschritts um mehr als eineinhalb Jahre (siehe Arzneimitteltherapie 2009;27:259–60). Gleichzeitig zeigte sich bei der Gruppe mit Frühtherapie ein signifikant besserer Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit (gemessen mit dem PASAT-Test [Paced auditory serial addition test]) gegenüber der Gruppe mit ursprünglicher Placebo-Behandlung.

Die nun vorgestellten 8-Jahres-Daten wurden mit rund 60% der ursprünglichen Studienpopulation erhoben. Sie zeigten, dass durch eine frühe, initiale und anhaltende Interferon-beta-1b-Therapie der zweite MS-Schub bei mehr als der Hälfte der Patienten um mehr als dreieinhalb Jahre hinausgezögert werden konnte. Das Risiko für eine Krankheitsprogression verringerte sich um 32%. Auch noch im achten Jahr war die jährliche Schubrate in der Verum-Gruppe geringer als in der Gruppe mit initialer Placebo-Behandlung. Über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt, traten bei früher Interferon-Behandlung 0,20 Schübe und bei verzögerter Behandlung 0,26 Schübe pro Jahr auf ( $p=0,0012$ ). Es kann vermutet werden, dass eine frühe Intervention das immunologische Geschehen abschwächt.

### Stabiler Krankheitsverlauf bei frühem Therapiebeginn

Eine Eskalationstherapie benötigten während der achtjährigen Beobachtung nur 31 Patienten, also 6,6% der Studienpopulation. Demnach blieb bei rund 93% der Patienten das Krankheitsbild unter Therapie mit Interferon beta-1b stabil. Der EDSS-Score war

mit einem Wert von 1,5 während der gesamten Studiendauer niedrig. Die kognitive Leistungsfähigkeit blieb auch über acht Jahre in der Gruppe mit Frühtherapie gegenüber dem Placebo-Arm signifikant besser. Das Medikament wurde insgesamt gut vertragen, unerwartete Nebenwirkungen wurden in der Studie nicht beobachtet.

### Fazit

Die guten Langzeitdaten zu Interferon beta-1b und die aktuellen 8-Jahresdaten der BENEFIT-Studie dürften dazu beitragen, dass Interferon trotz der Zulassung von Peroralia seinen Platz in der First-Line-Therapie der multiplen Sklerose längerfristig behaupten kann. Patienten profitieren besonders von einer frühen, initialen und anhaltenden Interferon-Therapie. Wegen der notwendigen Injektionen muss jedoch immer wieder die Therapietreue hinterfragt werden, um den Therapieerfolg dauerhaft sicherzustellen.

### Quellen

1. Prof. Ralf Gold, Bochum, Dr. Sven Schippling, Zürich; Pressekonferenz „Neues zur Früh- und Langzeittherapie bei MS: Paradigmenwechsel im Blick“, Köln, 1. Dezember 2011, veranstaltet von Bayer HealthCare.
2. Ebers CG, et al. Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009;31:1724–36.
3. Goodin D, et al. Poster P07. 163 AAN Honolulu 2011.
4. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Stand 12.04.2012). [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL\\_MS\\_Neu/DGN-KKNMS\\_MS-LL\\_20120412\\_final.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf) (Zugriff am 23.04.2012).

Dr. Claudia Heß,  
Mainz

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

— **Bücherforum** —

**Burnout: erschöpft, verbittert, ausgebrannt**

Von Volker Faust. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 2011. Laufzeit 66 Minuten. Audio CD, 19,80 Euro.

Kaum ein Krankheitsbild hat die Öffentlichkeit in den letzten Monaten so beherrscht und bewegt wie das Thema Burnout. Auch wenn diese Diagnose sicherlich gelegentlich inflationär gebraucht und die Erkrankung von einigen selbst ernannten Experten als Modekrankheit bagatelisiert wird, so dürfte es sich in den meisten Fällen doch um eine ernstzunehmende psychische Störung handeln, wobei nicht nur der Betroffene selbst, sondern auch das soziale Umfeld leidet.

Das vorliegende Hörbuch – verfasst von einem der renommiertesten Ex-

perten auf diesem Gebiet – bietet eine umfassende Darstellung aller Aspekte dieses Krankheitsbildes.

Es ist allgemein gut verständlich und kann deshalb allen empfohlen werden, die sich mit diesem Thema beschäftigen wollen, sei es, weil sie selbst gefährdet oder schon betroffen sind, oder weil sie mit einem Betroffenen im Familien- bzw. Freundeskreis oder am Arbeitsplatz konfrontiert sind.

Das Hörbuch ist gut gegliedert. Zunächst wird eine umfassende und sehr einfühlsame Beschreibung des Krankheitsbildes gegeben, wobei auch auf die vielfältigen Symptome und die unterschiedlichen Manifestationsformen eingegangen wird, denn jeder hat sein eigenes Burnout. Anschließend werden die typischen Risikokonstellationen und die sich



daraus ergebenden Möglichkeiten der Prävention anschaulich und nachvollziehbar erklärt. Somit bietet das Gesprochene wertvolle Informationen und Hilfestellung, um aus dem Teufelskreis der psychischen Erschöpfung herauszukommen oder besser erst gar nicht hineinzugeraten.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

**Beilagenhinweis:** Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma Conventus – Congressmanagement & Marketing, 07745 Jena. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

**Arzneimitteltherapie**

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

**Herausgeber**

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

**Redaktion**

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

**Regelmäßige Textbeilage**

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

**Verlag**

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

**Geschäftsführung**

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

**Anzeigen**

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

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek

Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt  
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53  
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

**Abonnenten-Service**

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -3 90  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Bezugsbedingungen**

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

**Urheber- und Verlagsrecht**

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

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

**Gebrauchsnamen**

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

**Hinweis**

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



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

ISSN 0723-6913

**LA-MED** geprüft Facharzt-Studie 2010

**Druck und buchbinderische Verarbeitung**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Vandetanib** (Caprelsa, AstraZeneca) bei aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (siehe Notizen Heft Nr. 1/2012).
- **Vemurafenib** (Zelboraf, Roche) bei inoperablem oder metastasiertem Melanom (siehe Notizen Heft Nr. 2/2012).

Zulassungserweiterung für **Meningokokken-Impfstoff** empfohlen (Menveo, Novartis): Der Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppen A, C, W135 und Y soll nun auch bei Kindern ab dem Alter von zwei Jahren eingesetzt werden können. Bisher war er für Erwachsene und Jugendliche ab elf Jahren zugelassen.  
Mitteilung der EMA vom 16.03.2012

Zulassungserweiterung für **MMRV-Impfstoff** empfohlen (Proquad, Sanofi Pasteur MSD): Der Lebendimpfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen soll unter bestimmten Umständen – wie Einhaltung spezieller nationaler Empfehlungen, Ausbrüchen einer der Erkrankungen oder Reisen in Gebiete mit hoher Verbreitung von Masernerkrankungen – bereits bei Kindern ab einem Alter von neun Monaten eingesetzt werden können.  
Mitteilung der EMA vom 16.03.2012

Keine Empfehlung zur Zulassungserweiterung, aber Änderung der Produktinformation für **Octocog alfa** (Kogenate Bayer, Helixate NexGen): Der gentechnisch hergestellte Blutgerinnungsfaktor VIII wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie eingesetzt. Angestrebt wurde eine Indikationserweiterung für die sogenannte Immuntoleranz-Induktion. Das heißt für den Fall, dass Hämophilie-Patienten, die mit Faktor VIII behandelt werden, Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln, so dass dieser nicht mehr wirksam ist. In höherer Dosierung soll Octocog alfa die Antikörperproduktion unterbinden. Die eingereichten Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes und geben Hinweise für den Einsatz. Daher sollen die Studiendaten

in die Produktinformation aufgenommen werden. Für die Empfehlung zur Zulassungserweiterung fehlt jedoch vor allem ein standardisiertes Dosierungsschema für die Anwendung in der angestrebten Indikation.  
Mitteilung der EMA vom 16.03.2012

Abschließende Sicherheitsbewertung zu **Strontiumranelat** (Protelos, Osseor, Servier): Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Strontiumranelat zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wird weiterhin positiv bewertet. Hintergrund der Überprüfung waren Ergebnisse einer französischen Studie, in der schwere unerwünschte Wirkungen wie venöse Thromboembolien und Hautreaktionen aufgetreten waren. Diese Risiken sind bekannt und in der Fachinformation aufgeführt, sollen jedoch zukünftig besser kontrolliert werden.  
Mitteilung der EMA vom 16.03.2012

## Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Pankrelipase** (Ultresa und Viokace, Aptalis Pharma U.S.): Das Pankreasenzym mit verzögerter Freisetzung (Ultresa) wird bei Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose oder anderen schweren genetisch bedingten Organerkrankungen eingesetzt, die mit einer Verdauungsstörung und einem Mangel an Pankreasenzymen einhergehen.  
In Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (Viokace) wird Pankrelipase bei Erwachsenen mit Verdauungsstörung eingesetzt, zum Beispiel bei chronischer Pankreatitis oder nach Pankreatektomie.  
Mitteilung der FDA vom 01.03.2012

Zulassung für **Peginesatid** (Omontys, Affymax): Der Erythropoese-stimulierende Faktor soll bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Anämie angewendet werden, um die Notwendigkeit von Bluttransfusionen zu reduzieren. Die Injektion erfolgt einmal im Monat.  
Mitteilung der FDA vom 27.03.2012

Änderung der Fach- und Gebrauchsinformationen von **CSE-Hemmern** (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pi-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin):

- **Überwachung der Leberenzyme:** Eine Routineüberwachung von Leberenzymen wie der Alaninaminotransferase (ALT) ist nicht länger erforderlich. Nach wie vor wird eine Untersuchung der Leberwerte vor Therapiebeginn und bei klinischer Notwendigkeit empfohlen. Schwere Leberschäden bei Patienten, die CSE-Hemmer nehmen, sind sehr selten und können durch ein Routinemonitoring nicht vermieden werden.
- **Unerwünschte Wirkungen:** In seltenen Fällen kann es zu reversiblen Gedächtnisverlust und Verwirrtheit kommen, Hinweise auf einen signifikanten kognitiven Abbau liegen nicht vor. Zudem kann es zu erhöhten Blutzuckerspiegeln sowie einer Erhöhung des HbA<sub>1c</sub>-Werts kommen.
- **Interaktionen:** Die gleichzeitige Gabe von Lovastatin und einigen Arzneimitteln, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind, wurde als Kontraindikation aufgenommen (z. B.

Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Erythromycin). In Kombination mit einigen weiteren Arzneimitteln wurden Dosisbegrenzungen für Lovastatin festgesetzt (z. B. maximal 20 mg/Tag in Kombination mit Verapamil oder Diltiazem). Die Maßnahmen sollen das Risiko von Rhabdomyolysen reduzieren.

Mitteilung der FDA vom 28.02.2012

*Änderung der Fach- und Gebrauchsinformationen von CSE-Hemmern und Proteasehemmern:* Bei gleichzeitiger Einnahme von CSE-Hemmern und Proteasehemmern kann es zum Anstieg der CSE-Hemmer-Konzentration im Blut kommen. Hierdurch erhöht sich möglicherweise das Risiko für eine Myopathie, deren schwerste Form die Rhabdomyolyse ist.

Mitteilung der FDA vom 01.03.2012

## Wichtige Mitteilungen des BfArM

*Stufenplanverfahren Stufe II zu Penicillium chrysogenum und sonstigen Schimmel- und Hefepilze enthaltenden Arzneimitteln bis zu einer Potenz von D8 eingeleitet:* Die genannten Schimmel- und Hefepilze enthaltenden homöopathischen Arzneimittel zur oralen und parenteralen Anwendung sind überwiegend zur Behandlung von Infektionskrankheiten vorgesehen. Es besteht der begründete Verdacht, dass diese Arzneimittel unerwünschte immunogene Wirkungen haben und dadurch entsprechende unverträgliche Reaktionen wie interstitielle Nephritiden auslösen können. In der UAW-Datenbank des BfArM sind zwei Fallberichte zum Auftreten interstitieller Nephritiden nach Anwendung von mit dem Namen „Notakehl“ assoziierten Arzneimitteln enthalten (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen).  
Mitteilung der BfArM vom 13.03.2012

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

*Rote-Hand-Brief zu Belimumab (Benlysta, GlaxoSmithKline) wegen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen:* Die Gabe von Belimumab kann zu schweren oder lebensbedrohlichen

Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen. Da auch das verzögerte Einsetzen solcher Reaktionen beobachtet wurde, sollen die Patienten zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben. Eingesetzt wird der humane monoklonale Antikörper als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörperpositivem systemischem Lupus erythematoses, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 197 vom 05.03.2012

*Rote-Hand-Brief zu Paracetamol i.v. (Perfalgan Infusionslösung, Bristol-Myers Squibb) wegen Risikos versehentlicher Überdosierung:* Da erneut Fälle versehentlicher Überdosierungen von Paracetamol-Infusionslösung bei Neugeborenen und Säuglingen aufgetreten sind, wird auf Empfehlungen zur Risikominimierung aufmerksam gemacht. Bei Säuglingen und Neugeborenen soll das zu verabreichende Volumen in Millilitern angegeben werden, um Dosierungsfehler durch Verwechslung von Milligramm und Millilitern zu vermeiden. Zudem dürfen nur sehr geringe Volumina verabreicht werden, zum Beispiel bei einem Kind mit weniger als 10 kg Körpergewicht maximal 7,5 ml pro Einzeldosis.

Auch für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht > 10 kg, Jugendlichen und Erwachsenen werden Hinweise für eine gewichtsbasierte Dosierung gegeben, unter anderem in Form einer Tabelle. Die Informationen können im Internet abgerufen werden unter: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20120327.pdf>  
Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 200 vom 28.03.2012

*Rote-Hand-Brief zu Tolvaptan (Samsca, Otsuka) wegen Risikos einer osmotischen Demyelinisierung:* Der Vasopressin-Antagonist ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Ein zu schneller Anstieg des Serumnatriumspiegels kann eine osmotische Demyelinisierung auslösen, die zu Dysarthrie, Mutismus, Dysphagie, Lethargie, affektiven

Veränderungen, spastischer Quadriparese, Krampfanfällen, Koma oder Tod führen kann. Während der Behandlung mit Tolvaptan wird daher eine engmaschige Überwachung des Serumnatriumspiegels empfohlen, vor allem bei Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangskonzentrationen (< 120 mmol/l) oder bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten von Demyelinisierungssyndromen, beispielsweise Patienten mit Hypoxie, Alkoholismus oder Mangelernährung. Bei einem zu raschen Anstieg des Serumnatriumspiegels sollte die Behandlung mit Tolvaptan unterbrochen oder abgesetzt und anschließend hypotone Flüssigkeit verabreicht werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 199 vom 28.03.2012

*Sicherheitsinformationen zu Saxagliptin (Onglyza, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca):* Im Zusammenhang mit der Anwendung des oralen Antidiabetikums sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen und Fälle von akuter Pankreatitis berichtet worden. Der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-Inhibitor darf nicht bei Patienten angewendet werden, die in der Vorgeschichte bereits eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP4-Inhibitor entwickelt haben. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass anhaltende, starke Bauchschmerzen ein charakteristisches Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion oder Pankreatitis sollte Saxagliptin abgesetzt werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 198 vom 09.03.2012

Bettina Christine Martini,  
Legau