

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

- Schweres Asthma bronchiale
- Therapie trigemino-autonomer Kopfschmerzen
- Insulindegludec bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern
- Ivacaftor bei zystischer Fibrose
- Kardiovaskuläres Risiko bei Azithromycin-Therapie
- Notizen



7/8

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
30. Jahrgang · Heft 7/8
Juli/August 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. Krieglstein, 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

Hans-Christoph Diener, Essen

Schneidet das AMNOG Deutschland von innovativen Medikamenten ab? 211

Übersicht

Winfried J. Randerath, Solingen

Schweres Asthma bronchiale 212

Dagny Holle, Essen/Düsseldorf, Steffen Nägel und Mark Obermann, Essen

Therapie trigemino-autonomer Kopfschmerzen 221

Zertifizierte Fortbildung 227



Pharmakovigilanz

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Porträt eines Enzyms – CYP2C19 229

Klinische Studie

Langwirksame Insulinanaloge: Insulindegludec bei Typ-1-Diabetikern und bei Typ-2-Diabetikern

234

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 237

Monoklonaler CD3-Antikörper: Teplizumab schützt Betazellen nur bei einem Teil der Typ-1-Diabetiker – Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse: Nur Teilerfolge mit dem neuen Thrombozytenfunktionshemmer Vorapaxar

Therapiehinweise 239

Mukoviszidose: Ivacaftor, eine kausale Therapie für Patienten mit zystischer Fibrose – PML: Erhöhtes Risiko bei langer Natalizumab-Therapie und positivem JCV-Antikörperstatus – Makrolid-Antibiotika: Azithromycin erhöht kardiovaskuläres Risiko

Kongresse, Symposien, Konferenzen 242

Chronische Hepatitis C: Reduktion der Ribavirin-Dosis bei Anämie verringert Heilungsrate nicht – Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Weiterführung der Bevacizumab-Therapie verlängert Überleben – Aflibercept: Fusionsprotein zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom – Nierenzellkarzinom: Patienten bevorzugen Pazopanib – Indolente Lymphome: Bendamustin plus Rituximab als Erstlinientherapie – Intravitreales Dexamethason-Implantat bei Makulaödem nach retinalem Venenverschluss und bei nichtinfektiöser Uveitis

Notizen

250

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

252

Schneidet das AMNOG Deutschland von innovativen Medikamenten ab?

GlaxoSmithKline (GSK) führte vor einem Jahr das neue Antiepileptikum Retigabin unter dem Markennamen Trobalt ein. Das Medikament wurde bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie entwickelt. In dieser Patientengruppe konnte in der Add-on-Therapie eine Wirksamkeit gegenüber Plazebo nachgewiesen werden. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam nach Vorarbeit durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) jedoch zu der Einschätzung, dass durch Retigabin kein Zusatznutzen gegenüber den Vergleichssubstanzen Lamotrigin und Topiramamat besteht. In der Praxis bedeutet dies, dass das neue Medikament zum niedrigen Preis der generischen Vergleichssubstanzen Lamotrigin und Topiramamat angeboten werden muss. Die Firma GSK hat daraus den Schluss gezogen, das Medikament zunächst in Deutschland vom Markt zu nehmen.

Grundsätzlich ist die Einrichtung einer staatlichen Institution, die den Nutzen oder Zusatznutzen neuer Medikamente beurteilt, zu begrüßen und sinnvoll. Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) hat allerdings einen wesentlichen Konstruktionsfehler: Es fordert die Nutzenbewertung eines Medikaments nur gegenüber einer Vergleichssubstanz, nicht aber auf gesundheitsökonomischer und gesamtwirtschaftlicher Ebene. Dies ist in Großbritannien beim NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) anders. Dort wird grundsätzlich auf Basis der medizinischen Versorgungsrealität berechnet, ob ein neues Medikament für das englische Gesundheitssystem einen Nutzen erbringt.

Besonders kritisch war bei den bisher durchgeführten Verfahren des IQWiG die Wahl der Vergleichssubstanz. Die Beurteilung von Retigabin ist ein typisches Beispiel dafür: Als Vergleichssubstanzen wurden vom G-BA Lamotrigin und Topiramamat festgelegt, die in der Regel zur Primärtherapie bei erstdiagnostizierten Epilepsien eingesetzt werden, aber keine Reservemedikamente bei therapierefraktären Epilepsien sind. Zulassungsstudien zu neuen Antiepileptika erfordern hingegen schon a priori nicht den Einsatz der neuen Medikamente zur Ersteinstellung einer Epilepsie, sondern zunächst den Nachweis einer Wirksamkeit im Vergleich mit Plazebo bei therapierefraktären Epilepsien. Daher liegen für Retigabin auch keine direkten Vergleichsstudien zu Lamotrigin und Topiramamat vor. Die Aussagekraft des Vergleichs von Retigabin mit diesen Wirkstoffen ist also aus verschiedenen Gründen zweifelhaft.

Der Entschluss der Firma GSK ist unter anderem vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass Deutschland bezüglich der Preisfindung von neuen Arzneimitteln das Referenzland für mehr als 20 andere Länder ist. Es bleibt sehr zu hoffen, dass die Verfahrensweise des IQWiG und des G-BA in Zukunft so gestaltet wird, dass Patienten mit seltenen und therapierefraktären Krankheiten Zugang zu innovativen Medikamenten behalten. Auf der anderen Seite ist zu wünschen, dass durch den G-BA auch konsequent Me-too-Präparate und neue Medikamente ohne echte Innovation als solche identifiziert und von einem hohen Preis ausgeschlossen werden.

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

Schweres Asthma bronchiale

Winfried J. Randerath, Solingen

Das schwere Asthma bronchiale ist durch anhaltende Beschwerden und Einschränkungen trotz oraler oder hoch dosierter inhalativer Therapie mit Glucocorticoiden definiert. Zu den wesentlichen Aufgaben in der Diagnostik gehört es, Erkrankungen auszuschließen, die ein schweres Asthma vortäuschen und so zur Fehlbehandlung führen können. Zahlreiche Begleiterkrankungen der Lunge, aber auch anderer Organe, sowie psychische Belastungen können den Verlauf eines vorbestehenden Asthmas verschlimmern. Daneben ist es erforderlich, Auslösemechanismen im Umfeld des Betroffenen zu suchen. Neben der möglichst umfassenden Therapie der Komorbiditäten und der Beseitigung von Triggern kommt der Optimierung der Therapienutzung durch den Patienten, also der richtigen Inhalationstechnik und der konsequenten Adhärenz, große Bedeutung zu. Die medikamentöse Therapie folgt den allgemeinen Regeln der Asthmabehandlung, es werden jedoch meist hoch dosierte inhalierbare Glucocorticoide eingesetzt. Besondere Maßnahmen stellen die adaptive Desaktivierung beim Analgetika-Asthma-Syndrom und der Einsatz von Anti-IgE-Antikörpern dar.

Arzneimitteltherapie 2012;30:212–9.

Beim *Asthma bronchiale* handelt es sich um eine chronische Entzündungserkrankung der Atemwege, die durch wechselnd auftretende Episoden von Giemen, Brummen, Kurzatmigkeit, thorakalem Engegefühl und Husten gekennzeichnet ist. Die Beschwerden treten besonders häufig in der Nacht oder am frühen Morgen auf. Lungenfunktionsmessungen einschließlich Peak-Flow-Bestimmungen zeigen ein wechselndes Ausmaß der Atemwegsobstruktion. Die Einengung der Atemwege ist zumindest bei leichten und mittelschweren Formen typischerweise voll reversibel. Bei 75% der Patienten beginnt Asthma in der Kindheit und ist dann allergisch bedingt. Demgegenüber verläuft die Erkrankung häufig schwer und ist durch nichtallergische Faktoren bedingt, wenn sie sich erstmals im Erwachsenenalter manifestiert [9].

Was bedeutet schweres Asthma?

Das Asthma bronchiale kann anhand von klinischen Symptomen (Luftnot-Episoden am Tag oder während der Nacht, Einschränkungen im täglichen Leben und bei körperlicher Aktivität), dem Bedarf an kurzwirksamen Bronchodilatoren und verschiedenen Lungenfunktionsparametern in vier Schweregrade eingeteilt werden. Ein *schweres Asthma* (Stadium IV) ist definiert durch

- anhaltende Symptome am Tag,
- häufiges Auftreten von Symptomen in der Nacht,
- häufige Verschlechterungen,
- limitierte körperliche Aktivität,
- eine Einsekundenkapazität (FEV₁, forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) oder einen Peak-Flow-Wert (PEF, peak expiratory flow) von weniger als 60% des Sollwerts (gemessen vor Anwendung von Bronchodilatoren) und
- Schwankungen von FEV₁ oder PF um mehr als 30% [1].

Das Therapieansprechen wird in dieser Schweregradeinteilung nicht berücksichtigt.

Während sich die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oft durch längerfristig stabile Einschränkungen und Verschlechterungen meist im Zusammenhang mit Exazerbationen auszeichnet, steht beim Asthma die Variabilität der Symptomatik im Vordergrund. Diesen Schwankungen in der Asthmasymptomatik kann durch Berücksichtigung des Kontrollstatus Rechnung getragen werden, wie er in der Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) definiert ist [2, 3]. Danach gilt Asthma als kontrolliert, wenn unter Therapie ≤ 2 -mal pro Woche Symptome am Tag auftreten oder Bronchodilatoren benötigt werden, keine Beschwerden in der Nacht bestehen, der Patient nicht in seiner Aktivität eingeschränkt und die Lungenfunktion regelrecht ist. Sind diese Kriterien unzureichend oder gar nicht erfüllt, liegt ein teilkontrolliertes oder nicht kontrolliertes Asthma vor [2, 3]. Für die Verlaufskontrolle unter einer Therapie und als Grundlage für eventuell erforderliche Anpassungen der Medikation ist die Beurteilung des Kontrollstatus besser geeignet als die oben genannte Schweregradeinteilung [3]. Die Gruppe der Patienten, die dauerhaft trotz intensiver Therapie eine starke Beeinträchtigung durch die Erkrankung zeigen und langfristig durch einen ungünstigen Verlauf und Komplikationen gefährdet sind, steht im Mittelpunkt des vorliegenden Beitrags. Patienten mit schwerem oder therapierefraktärem Asthma machen etwa 5 bis 10% der gesamten Asthmapopulation aus [4–6]. Welche Relevanz das therapierefraktäre Asthma hat, wird anhand der

Prof. Dr. Winfried J. Randerath, Institut für Pneumologie an der Universität Witten/Herdecke, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien, Aufderhöher Strasse 169–175, 42699 Solingen, E-Mail: randerath@klinik-bethanien.de

Tab. 1. Definition des therapierefraktären Asthmas nach dem Konsensus der American Thoracic Society (ATS) [7]

Hauptkriterien (mindestens 1 Hauptkriterium muss vorliegen)
Um ein mildes bis mittelschweres persistierendes Asthma zu erreichen, benötigen die Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit oralen Glucocorticoiden in mehr als 50 % des Jahres • Behandlung mit hohen Dosen inhalierbarer Glucocorticoide: Beclometason >1260 µg/Tag, Budesonid >1200 µg/Tag, Fluticason >880 µg/Tag
Nebenkriterien (mindestens 2 Nebenkriterien müssen vorliegen)
<ul style="list-style-type: none"> • Täglicher Bedarf an Controllermedikamenten (langwirksame Beta₂-Sympathomimetika, Theophyllin, Cysteinyl-Leukotrien-1-[CysLT₁]-Rezeptorantagonisten) • (Fast) täglicher Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika • Persistierende Atemwegsobstruktion (FEV₁ < 80% des Sollwerts, Peak-Flow-Variabilität > 20%) • Mindestens eine Notfallbehandlung wegen Asthmas pro Jahr • Mindestens drei orale Glucocorticoid-Stoßtherapien pro Jahr • Sofortige Verschlechterung um mindestens 25 % bei Reduktion oraler oder inhalierbarer Glucocorticoide • Lebensbedrohliche Asthmasituationen in der Vergangenheit

in **Tabelle 1** zusammengefassten Definition der American Thoracic Society (ATS) sehr deutlich: In die Gruppe der schweren Asthmapatienten fallen nur diejenigen, die trotz maximaler Therapie weiterhin eingeschränkt sind oder bedrohliche Situationen erfahren [7, 8].

Verdacht auf schweres Asthma – welche diagnostischen Schritte sind erforderlich?

Der Ablauf der Diagnostik kann sich an folgenden Fragen orientieren:

- Handelt es sich tatsächlich um Asthma bronchiale?
- Nutzt der Patient die Basistherapie aus antiinflammatorischen und bronchodilatatorischen Medikamenten ausreichend?
- Wird der Verlauf durch Begleiterkrankungen erschwert?
- Ist es schon zu bedrohlichen Situationen wie Notfallbehandlungen beim Arzt bzw. im Krankenhaus oder nichtinvasiver oder invasiver Beatmung gekommen?
- Besteht ein Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen?

Im Mittelpunkt der Diagnostik steht die Untersuchung der Lungenfunktion. Spirometrie und Bodyplethysmographie lassen eine aktuelle zentrale oder periphere Atemwegsobstruktion und eine Lungenüberblähung erkennen. Die Variabilität der Obstruktion wird durch die Verbesserung eingeschränkter Lungenfunktionsparameter nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums oder durch ihre Verschlechterung unter unspezifischen inhalativen Noxen nachgewiesen. Von einer Variabilität spricht man, wenn sich die Einsekundenkapazität um mindestens 12% oder 200 ml verändert. Für die leichten und mittleren Formen des Asthma bronchiale ist eine volle Reversibilität typisch, also eine vollständige Normalisierung der Messwerte nach Anwendung eines Bronchodilatators. Bei schwerem Asthma wird eine vollständige Reversibilität von Einsekundenkapazität oder Peak-Flow-Wert oft nicht mehr erreicht [8]. Die Diffusionskapazität ist beim Asthma in der Regel normal, teil-

weise sogar erhöht. Beim Lungenemphysem zeigt sich die Diffusionskapazität dagegen eingeschränkt.

Bei Patienten mit schwerem Asthma findet sich häufig eine dynamische Überblähung, auch Airtrapping genannt. Dem Patienten gelingt es nicht, bei der Expiration die Luft regelrecht auszuatmen. Es kommt zur Zunahme des im Brustkorb verbleibenden Luftvolumens. Das wird in der Lungenfunktion mit einer Erhöhung des Residualvolumens und der totalen Lungenkapazität gemessen. Aufgrund der unvollständigen Exhalation ist nur noch eine reduzierte Einatmung möglich. So verringern sich auch die Vitalkapazität, also das Luftvolumen, das nach maximaler Ausatmung eingeatmet werden kann, und die Einsekundenkapazität [10, 11].

Leider stehen keine Laborwerte zur Verfügung, anhand derer Asthma sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Beim allergischen Asthma werden erhöhte IgE(Immunglobulin E)-Spiegel gefunden. Ein vermehrtes Vorkommen eosinophiler Granulozyten in Blut und Sputum ist bei Asthma allgemein nicht selten – eine Differenzierung zwischen allergischem oder nichtallergischem Asthma ist dadurch nicht möglich. Ein Anteil der Eosinophilen im Blut von mehr als 10% findet sich eher bei Systemerkrankungen (allergische bronchopulmonale Aspergillose [ABPA], Churg-Strauss-Syndrom, eosinophiles Syndrom), bei Asthma werden häufig nur leichte Erhöhungen festgestellt. Die Differenzialzytologie des Sputums kann die Unterscheidung zwischen eosinophilem und neutrophilem Asthma unterstützen. Das neutrophile Asthma zeichnet sich oftmals durch schwere Verläufe und Resistenz gegenüber inhalierbaren und systemischen Glucocorticoiden aus. Im klinischen Alltag ist die Sputumanalyse jedoch oft nur schwierig zu verwirklichen, weil die Gewinnung und zeitgerechte Untersuchung oft logistisch nicht umsetzbar sind. Zudem kann die Zellverteilung durch die Therapie beeinflusst werden (vgl. Abschnitt „Phänotypen des schweren Asthmas“) [12–15].

Therapierefraktäres Asthma – nur vorgetäuscht?

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die *Abgrenzung* von Krankheitsbildern, die ein schweres Asthma vortäuschen können. Ausbruchssituationen durch unzureichend kontrollierte Auslösemechanismen (Trigger) wie Allergenbelastung oder inhalative Noxen und Verschlechterungen durch Begleiterkrankungen müssen ausgeschlossen werden, bevor ein therapierefraktäres Asthma diagnostiziert werden kann. Ganz wesentlich ist die Überprüfung der Therapieadhärenz. Nicht selten kann durch unzureichende Anwendung der Medikation ein schweres Asthma vorgetäuscht werden (Tab. 2).

Chronische Luftnotbeschwerden treten bei zahlreichen Erkrankungen auf. Haben sie wechselnden Charakter oder treten sie bei einem Patienten mit schon bekanntem Asthma bronchiale auf, so besteht die Gefahr, Differenzialdiagnosen nicht mehr in Betracht zu ziehen. Dies kann zu langjährigen inadäquaten Behandlungen ohne ausreichenden Therapieerfolg führen. Da ein fehldiagnostiziertes schweres Asthma für den Patienten erhebliche, auch bedrohliche

Tab. 2. Diagnose des therapierefraktären Asthmas

Ein therapierefraktäres Asthma sollte nur diagnostiziert werden, wenn die folgenden Faktoren ausgeschlossen oder suffizient behandelt sind:
Unzureichende Therapieadhärenz
Differenzialdiagnosen mit Asthma-ähnlichen Symptomen
<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der oberen Atemwege: <ul style="list-style-type: none"> – Postnasal-Drip-Syndrom – Stimmbanddysfunktion (Vocal cord dysfunction) • Erkrankungen von Lunge und tiefen Atemwegen: <ul style="list-style-type: none"> – Bronchiektasen – Mukoviszidose – Lungenfibrose – Pleuraerguss – Protrahierte oder chronische respiratorische Infekte – Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) – Mechanische Einengung der Atemwege (narbige Stenosen, Tumoren) – Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) – Churg-Strauss-Syndrom – Chronische eosinophile Pneumonie – Exogen-allergische Alveolitis (EAA) – Kryptogene organisierende Pneumonie (COP) – Sarkoidose – Obstruktives Schlafapnoesyndrom
Extrapulmonale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris • Herzinsuffizienz • Gastroösophageale Refluxerkrankung

Tab. 3. Zusatzuntersuchungen

Erkrankungen der oberen Atemwege
<ul style="list-style-type: none"> • Laryngoskopie, ggf. unter ergometrischer oder inhalativer Provokation • Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchungen • Computertomographie der Nasennebenhöhlen
Erkrankungen von Lunge und tiefen Atemwegen
<ul style="list-style-type: none"> • Spiroergometrie • Diffusionsmessung • Compliance-Messung • Röntgen-Thorax • Computertomographie der Thoraxorgane einschließlich hochauflösendem CT • Bronchoskopie • Gesamt-IgE, spezifische IgE-Antikörper • Spezifische IgG-Antikörper, z. B. gegen Schimmelpilzallergene • Antinukleäre Antikörper (ANA) • Antineutrophile Cytoplasmaantikörper (ANCA) • Gefäß-, Haut-, Muskel-PE • Polysomnographie
Extrapulmonale Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Echokardiographie • Ergometrie • Langzeit-pH-Metrie • Gastroskopie

PE: Probenentnahme

Konsequenzen haben kann, halten wir umfassende Begleituntersuchungen für sinnvoll (Tab. 3).

Die Vorgeschichte kann Hinweise auf Differenzialdiagnosen bieten. So kann Heiserkeit auf eine Erkrankung der oberen Atemwege, des Kehlkopfs oder der Stimmbänder, eine vermehrte Sputumproduktion auf Bronchiektasen oder eine Mukoviszidose hindeuten. Ein fehlendes Ansprechen der Symptomatik

auf Bronchodilatoren kann andere pulmonale oder extrapulmonale Erkrankungen wie Lungenfibrose, Pleuraerguss oder Herzinsuffizienz anzeigen. Retrosternaler Schmerz kann neben Angina pectoris auch ein Symptom eines gastroösophagealen Refluxes sein. Dieser kann auch, wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom, zu nächtlichem Erwachen und Dyspnoe aus dem Schlaf heraus führen. Nach akuten respiratorischen Infekten einschließlich einer Pneumonie oder Bronchiolitis können lang anhaltende Atemwegssymptome bestehen. Eine Affektion der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen kann durch Sekretabfluss in den Pharynxbereich immer wieder Husten auslösen und ein schwer behandelbares Asthma vortäuschen (Postnasal-Drip-Syndrom) [16–19].

Die Abgrenzung von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) kann schwierig sein. Letztere tritt überwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter auf und wird nicht durch Allergene oder Pseudoallergene ausgelöst. Die Patienten sind in der Regel durch dauerhaften Husten mit Auswurf und eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit gekennzeichnet. Eine Verschlechterung der Symptomatik findet sich vor allem im Rahmen von Exazerbationen, die oft in Zusammenhang mit viralen, teilweise auch bakteriellen Infekten stehen. Somit ist eine saisonale Häufung am ehesten in den feuchten Monaten des Jahres zu erwarten. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehört das aktive, aber auch das passive Rauchen. Seltener kann eine COPD durch einen angeborenen Alpha-1-Antitrypsinmangel verursacht sein [20].

Einengungen der zentralen Atemwege können oft über lange Zeit ein Asthma vortäuschen. Dazu gehören stenosierende Tumoren, im jüngeren Alter gelegentlich Karzinoide, und narbige Stenosen nach operativen Eingriffen oder Intubationen. Eine Bronchoskopie ist daher ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. In diesen Situationen kann eine pharmakologische Therapie selbstverständlich keine Verbesserung bringen [21, 22].

Die klinische Beobachtung des Stridors kann helfen, eine Stimmbanddysfunktion (Vocal cord dysfunction) abzugrenzen. Dabei handelt es sich um eine funktionelle Fehlfunktion der Stimmbänder, die bei der Inspiration verschlossen werden. Während die Nebengeräusche beim Asthma bei der Expiration auftreten, ist die Stimmbanddysfunktion mit inspiratorischem Stridor verbunden. Die Symptome treten auch episodisch auf und werden vom Patienten sehr bedrohlich als Luftnot oder unstillbarer Husten erlebt. Auslöser können inhalative Reize wie Parfümduft, Lösungsmittel oder auch körperliche Aktivität sein. Die Diagnosesicherung kann mittels Laryngoskopie im Rahmen einer Provokationstestung, beispielsweise bei einem Belastungstest erfolgen. Die Therapie der Stimmbanddysfunktion besteht in logopädischen oder psychotherapeutischen Maßnahmen. Andere Störungen der Stimmbandfunktion, beispielsweise die Stimmbandlähmung im Rahmen einer Rekurrensparese, können ebenfalls mit Belastungsluftnot oder Heiserkeit verbunden sein [23, 24].

Fällt neben Luftnotbeschwerden auch eine Eosinophilie im Blut auf, kommen neben Asthma auch seltene Erkrankungen wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), das Churg-Strauss-Syndrom oder eine chronische eosinophile Pneumonie infrage. All diese Erkrankungen haben gemein-

sam, dass sie mit episodischer Atemwegsobstruktion, also Asthma-ähnlichen Symptomen, einhergehen können. Bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose handelt es sich um eine immunologische Erkrankung mit Bildung von IgE- und IgG-Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus* (auch andere Pilze können ähnliche Krankheitsbilder auslösen). Abgesehen von episodischen Atemwegsobstruktionen kann sich die Erkrankung auch durch Infiltrate in der Lunge, Atelektasen und Bronchiektasen manifestieren. Bei den Laboruntersuchungen finden sich häufig sehr hohe Gesamt-IgE-Spiegel von >1000 kU/l. Bei der Bronchoskopie kann teilweise *Aspergillus fumigatus* in den Atemwegen nachgewiesen werden. Bei der chronischen eosinophilen Pneumonie finden sich ebenfalls pulmonale Infiltrate und eine Eosinophilie im Blut. Beim Churg-Strauss-Syndrom zeigen sich darüber hinaus häufig eine Beteiligung der Nasennebenhöhlen, Auffälligkeiten an der Haut, eine Schädigung peripherer Nerven und Vaskulitiden [25].

Wechselnd auftretende Symptome sind auch typisch für die *exogen-allergische Alveolitis (EAA)* oder die *kryptogene organisierende Pneumonie (COP)*. Die am häufigsten vorkommenden Formen einer exogen-allergischen Alveolitis sind die Taubenzüchter- und die Farmerlunge, bei denen es zur Bildung von IgG-Antikörpern gegen Allergene tierischen oder bakteriellen Ursprungs kommt. Nach der Exposition treten häufig Fieber, Husten und Luftnot auf. Die Lungenfunktion zeigt obstruktive, aber auch restriktive Ventilationsstörungen und eine Verminderung der Diffusionskapazität. Bei anhaltender Exposition kann das Lungengewebe dauerhaft geschädigt werden. Die kryptogene organisierende Pneumonie gehört zu den interstitiellen Lungenerkrankungen und manifestiert sich häufig mit unproduktivem Husten, knisternden Rasselgeräuschen über der Lunge und wechselnden, flauen oder konsolidierenden Verdichtungen im hochauflösenden Computertomogramm (CT) [26].

Nächtliche Luftnotbeschwerden können Zeichen verschiedener *kardialer Erkrankungen* wie Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sein. Daher ist eine echokardiographische Untersuchung bei therapierefraktärem Asthma von großer Bedeutung.

Phänotypen des schweren Asthmas

Ganz unterschiedliche Einflussfaktoren, Auslöser oder Begleiterkrankungen können zum Phänomen des therapierefraktären Asthmas führen. Um die Erkrankung besser verstehen und möglichst zielgerichtet behandeln zu können, kann es sinnvoll sein, einzelne Phänotypen herauszuarbeiten [27]:

- Beginn vor/nach dem 12. Lebensjahr (early vs. late onset)
- Allergisches/nichtallergisches Asthma
- Neutrophiles/eosinophiles Asthma
- Glucocorticoid-sensitives/-resistentes Asthma

Bei Patienten mit Early-onset-Asthma liegt meist eine allergische Genese vor. In der Familie finden sich häufig noch andere Asthmapatienten. Beginnt die Erkrankung erst nach dem 12. Lebensjahr, kommen sehr unterschiedliche Auslöser infrage, zu denen Virusinfekte, Umwelteinflüsse oder Intoleranzreaktionen gehören. Besondere Bedeutung haben hier das *Analgetika-Asthma-Syndrom* und die *Sulfite-*

intoleranz. Eine Erstmanifestation einer allergischen Erkrankung kann auch bei Jugendlichen und Erwachsenen noch beobachtet werden, ist jedoch sehr viel seltener als bei Kindern. Zu den Late-onset-Asthmatikern gehört auch die Untergruppe von Frauen, die die Krankheit nach der Menopause entwickeln. Im Vergleich zu prämenopausalen Asthmatikerinnen fanden sich bei dieser Subgruppe deutlich mehr neutrophile und weniger eosinophile Granulozyten im Sputum [9, 28–30].

Die Bedeutung einer Neutrophilie im Sputum bei Asthma ist unklar, da die Zellverteilung auch von der Therapie abhängt. Glucocorticoide supprimieren Eosinophile, verlängern jedoch das Überleben der neutrophilen Granulozyten. Es muss daher derzeit offen bleiben, ob die Neutrophilie Ausdruck eines besonderen Krankheitsbilds ist oder lediglich ein Epiphänomen der Behandlung darstellt [12–14].

Ein Teil der Asthmapatienten spricht unzureichend auf die Therapie mit potenten antiinflammatorischen Substanzen, vor allem mit Glucocorticoiden und Cysteinyl-Leukotrien-1-[CysLT1]-Rezeptorantagonisten, an. Patienten mit schwerem Asthma benötigen typischerweise Glucocorticoide; zum Teil besteht ein sehr hoher Bedarf, nur wenige Patienten zeigen keinerlei Ansprechen auf die Behandlung. Die Zahl der eosinophilen Granulozyten kann ein Marker einer suffizienten Therapie sein, kann also auch helfen, die Dosis zu steuern. Sind die eosinophilen Granulozyten noch unzureichend supprimiert, ist das Asthma oft auch noch schlecht eingestellt [31, 32].

Behandlung des schweren Asthmas

Die Asthmatherapie hat generell zum Ziel, anhaltende Symptome zu vermeiden, eine normale körperliche Aktivität zu ermöglichen, die Lebensqualität zu verbessern, die Lungenfunktion zu normalisieren und Exazerbationen vorzubeugen. Dies soll mit möglichst geringen Nebenwirkungen der Pharmakotherapie erreicht werden [33]. Beim schweren Asthma sind diese Ziele oft nur eingeschränkt realisierbar. Um dennoch ein optimales Verhältnis von Therapieeffekt einerseits und Belastungen durch die Behandlung andererseits zu erreichen, sollten systematisch Auslösefaktoren beseitigt, Begleiterkrankungen, die den Verlauf des Asthmas erschweren, behandelt und die Therapieadhärenz des Patienten verbessert werden.

Kontrolle von Asthma-Triggern

Zu den bedeutsamen Auslösern asthmatischer Symptome gehören *Allergene*, *Pseudoallergene* und *Schadstoffe im privaten und beruflichen Umfeld*. So kann eine Milbenbelastung in der Wohnung permanent Symptome aufrechterhalten. Aus emotionalen Gründen werden Belastungen durch Tierallergene gelegentlich negiert und der Verzicht auf das Haustier nicht akzeptiert. Aktives und passives Rauchen sowie die Exposition gegenüber organischen Stoffen (z. B. Tieren, Pflanzen) oder Chemikalien (z. B. Latex, Isocyanat) am Arbeitsplatz können das Asthma ständig aktiv halten. Mit Unterstützung der Berufsgenossenschaften sind hier persönliche Schutzmaßnahmen, eine Umbesetzung am Arbeitsplatz oder eine Umschulung geeignete Maßnahmen. Über die Nahrung können Zusatzstoffe wie Sulfite

aufgenommen werden, die bei empfindlichen Patienten pseudoallergische Reaktionen auslösen können. Nach Provokationstestung im allergologischen Labor sollten diese Substanzen gemieden werden. Sie werden auf den Nahrungsmittelverpackungen deklariert.

Leider ist es nicht möglich, den Verlauf des *Analgetika-Asthma-Syndroms* durch Verzicht auf Aspirin oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) günstig zu beeinflussen. Zwar kann dadurch vermieden werden, dass episodische Intoleranzreaktionen, also Asthmaanfälle nach Einnahme von NSAR, auftreten, der ungünstige Verlauf des schweren Glucocorticoid-pflichtigen Asthmas ist so jedoch kaum zu beeinflussen. Die Erkrankung beruht nicht auf der Einnahme von NSAR, sondern auf einer biochemisch bedingten Überproduktion von Cysteinyl-Leukotrienen im Organismus. Sehr gezielt können hier CysLT1-Rezeptorantagonisten und bei führender nasaler Symptomatik auch die *adaptive Desaktivierung* helfen [34]. Darunter versteht man eine schrittweise steigende Gabe von Acetylsalicylsäure, die zu einer Toleranz gegenüber NSAR führt. Diese Behandlung ist jedoch nur unter stationären Bedingungen in spezialisierten Zentren einzuleiten.

Behandlung von Begleitkrankheiten

Chronische Rhinosinusitis

Eine chronische Entzündung von Nase und Nasennebenhöhlen begleitet häufig das allergische, aber auch das nichtallergische Asthma und stellt einen erheblichen Risikofaktor für Asthmaexazerbationen dar [17]. Daher ist beim schweren Asthma ein Computertomogramm der Nasennebenhöhlen diagnostisch sinnvoll. Zur Therapie stehen pflegende Maßnahmen wie Inhalationen oder Nasenduschen mit Meersalz/Emser Salzlösungen, pharmakologische Ansätze mit topischen Glucocorticoiden und operative Maßnahmen zur Verfügung.

Gastroösophagealer Reflux

Der Rückstrom von Magensäure in den Ösophagus ist häufig mit Husten oder Asthma assoziiert. Spüren die Patienten Symptome wie Sodbrennen oder Atemwegssymptome, sollten Allgemeinmaßnahmen (Kopfhochlagerung, nicht kurz vor dem Schlafengehen essen) und säuresuppressive Arzneistoffe wie H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin 300 mg/Tag) oder Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol 20–40 mg/Tag) eingesetzt werden. Häufig zeigt die Messung der Magensäure im Ösophagus mittels Langzeit-pH-Metrie ein höheres Ausmaß des Refluxes an, als nach den Beschwerden des Patienten zu erwarten war. In dieser Situation ist ein medikamentöser Therapieversuch über zwei Monate indiziert, bei fehlendem Erfolg sollte die Weiterbehandlung jedoch überdacht werden.

Adipositas

Patienten mit schwerem Asthma sind häufig übergewichtig. Dies wird durch den appetitsteigernden Effekt von Glucocorticoiden begünstigt. Darüber hinaus sprechen übergewichtige Patienten zum Teil schlechter auf Glucocorticoide an als normalgewichtige. Infolge des ungünstigen Verhältnisses von Ventilation und Perfusion, begleitenden nächt-

lichen Atmungsstörungen und geringerer körperlicher Aktivität können Oxygenierung und Leistung zusätzlich beeinträchtigt sein. Neben einer intensiven Diätberatung und psychologisch begleiteten verhaltenstherapeutischen Gruppenbehandlungen können auch bariatrische Operationen indiziert sein.

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

2 bis 4% der Gesamtbevölkerung sind von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom betroffen. Die Erkrankung kann somit auch mit Asthma zusammentreffen, insbesondere weil es gemeinsame Risikofaktoren wie das Übergewicht gibt. Häufige Atemstörungen beeinträchtigen den Nachtschlaf, was zu Tagesschläfrigkeit und kardiovaskulärer Belastung führt. Durch Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mittels kontinuierlicher nasaler Positivdrucktherapie können der Nachtschlaf verbessert und nächtliche Luftnotbeschwerden reduziert werden [35, 36].

Psychiatrische Erkrankungen

Patienten mit schwerem Asthma leiden häufig unter Angst und Depressionen. Umgekehrt können diese psychiatrischen Phänomene auch Luftnot verschlimmern und Auslöser von Asthma-Exazerbationen sein. Eine konsequente psychotherapeutische und/oder pharmakologische Therapie ist daher sinnvoll, um den Verlauf beider Erkrankungen günstig zu beeinflussen [10].

Adhärenz des Patienten zur Therapie

Die Bedeutung einzelner Faktoren in der Entwicklung eines schweren Asthmas ist schwer zu quantifizieren. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine fehlerhafte oder unzureichende Nutzung der Behandlung einen wesentlichen Beitrag zur ungünstigen Entwicklung leistet. Dabei spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle:

- Angst vor Nebenwirkungen
- Wunsch nach Unabhängigkeit von Dauerbehandlungen
- Unzureichendes Verständnis von Basis- und Notfalltherapie
- Fehlerhafte Inhalationstechnik
- Soziale Faktoren, Schulbildung, persönliches Umfeld des Patienten

Eine Verbesserung der Therapietreue kann vor allem durch Aufklärung und Patientenschulung erreicht werden. Strukturierte Schulungsprogramme, die auch Teil der Disease-Management-Programme (DMP) sind, stellen einen essenziellen Baustein dar. Wesentliche Elemente sind dabei die Selbstkontrolle durch Einschätzung von Symptomen und Peak-Flow-Messungen, Asthmapläne zur Selbstbehandlung, intensive Schulung zur Anwendung der Applikationssysteme (Dosieraerosol, Pulverinhalator, Vernebler) sowie Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen der Therapie und Folgen einer unzureichenden Therapie [8, 37].

Neben der Basisschulung sollten bei jedem Praxis- oder Klinikkontakt die Nutzung der Behandlung erfragt und Therapiehindernisse erfasst werden. Durch Kombination mit Symptomfragebögen wie dem Asthmakontrolltest (ACT) kann dem Patienten der Zusammenhang zwischen konsequenter Nutzung und verbesserter Symptomatik zusätzlich verdeutlicht werden [38].

Pharmakologische Therapie

Die Behandlung des Asthma bronchiale basiert auf den beiden Säulen der symptomatischen bronchodilatatorischen Behandlung und der langfristigen Kontrolle, insbesondere durch antiinflammatorische Medikamente. Einen Überblick über die bei Asthma bronchiale eingesetzten Arzneistoffe mit Handelsnamenbeispielen gibt **Tabelle 4**.

Symptomatische bronchodilatatorische Behandlung

Die symptomatische Therapie erfolgt überwiegend mit *kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika*. Diese werden vom Patienten bei akuten Luftnotbeschwerden eingesetzt, sie können aber auch zur Symptomvermeidung in bekannten Auslösesituationen, beispielsweise bei körperlicher Belastung, angewendet werden.

Der Bedarf an kurzwirksamen Beta₂-Sympathomimetika stellt auch ein Maß der Asthmakontrolle dar: Benötigt der Patient täglich kurzwirksame Beta₂-Sympathomimetika, sollte eine regelmäßige Behandlung mit langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika angesetzt werden. Diese werden zu den sogenannten Controllern (s. u.) gezählt, da mit ihnen eine langfristige Stabilisierung erreicht werden soll.

Langfristige Kontrolle

Zu den Controllern gehören insbesondere die antiinflammatorisch wirksamen inhalierbaren und systemischen Glucocorticoide und die CysLT₁-Rezeptorantagonisten. Eine antientzündliche Therapie, ist – außer im milden intermittierenden Stadium – bei allen Asthmaformen unverzichtbar [1, 39, 40].

Die Dosis der *inhalierbaren Glucocorticoide* kann schrittweise gesteigert werden [41–43]. Der Definition des schweren Asthmas liegt ein unzureichendes Therapieansprechen bei hohen Dosen von inhalierbaren Glucocorticoiden zugrunde. Dies bedeutet beispielsweise für Beclometason mehr als 1250 µg/Tag, für Budesonid mehr als 1000 µg/Tag und für Fluticason mehr als 800 µg/Tag. In dieser Situation werden die Patienten regelhaft auch mit *langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika* (Formoterol, Salmeterol oder Indacaterol [in der Indikation COPD, nicht Asthma zugelassen]) behandelt. Bei diesen hohen Dosierungen der inhalierbaren Glucocorticoide sind systemische Wirkungen auf Nebennierenrindenfunktion, Knochenstoffwechsel, Glucosehaushalt und arteriellen Blutdruck nicht auszuschließen und sollten, wie bei Anwendung systemischer Glucocorticoide, beobachtet werden.

Neben einer Dosiserhöhung der inhalierbaren Glucocorticoide kann auch die Anwendung von Aerosolen mit sehr kleiner Partikelgröße hilfreich sein. Hydrofluoralkan-Präparationen, beispielsweise Ventolair[®] Autohaler[®] (Beclometason) oder Alvesco[®] (Ciclesonid), erreichen auch periphere Atemwege, die mit den herkömmlichen inhalierbaren Glucocorticoiden nicht erreicht werden.

Bei weiterhin unzureichender Wirkung kann ein zweiwöchiger Therapieversuch mit *systemischen Glucocorticoiden*, beispielsweise mit 20 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag eingeleitet werden. Dieser hat zum Ziel, festzustellen, inwieweit die Lungenfunktion prinzipiell verbesserungsfähig ist. Längerfristige systemische Glucocorticoid-Gaben sollten vermieden werden und sind nach konsequenter Beseiti-

Tab. 4. Asthmatherapie: Arzneistoffe und Handelsnamenbeispiele

Arzneistoff	Handelsname (Beispiel)
Kurzwirksame inhalierbare Beta₂-Sympathomimetika	
Fenoterol	Berotec [®]
Salbutamol	Sultanol [®]
Terbutalin	Aerodur [®]
Reproterol	(nur in Kombinationsarzneimitteln)
Langwirksame inhalierbare Beta₂-Sympathomimetika	
Formoterol	Foradil [®] , Oxis [®]
Salmeterol	Serevent [®]
Indacaterol*	Onbrez [®]
Inhalierbare Glucocorticoide	
Beclometasondipropionat	Ventolair [®]
Budesonid	Pulmicort [®]
Fluticason	Flutide [®]
Ciclesonid	Alvesco [®]
Mometasonfuroat	Asmanex [®]
Systemische Glucocorticoide	
Prednisolon	Decortin [®] H
Cysteinyl-Leukotrien-1-(CysLT₁)-Rezeptorantagonisten	
Montelukast	Singulair [®]
Anti-IgE-Antikörper	
Omalizumab	Xolair [®]
Methylxanthine	
Theophyllin	Bronchoretard [®]

* in dieser Indikation nicht zugelassen

gung von Komorbiditäten und Ausschluss von Differenzialdiagnosen auch nur in seltenen Fällen notwendig.

CysLT₁-Rezeptorantagonisten – in Deutschland ist als einziger Arzneistoff Montelukast zugelassen – können über die Blockade der Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren die Behandlung unterstützen. Beim schweren Asthma sind sie insbesondere beim Analgetika-Asthma-Syndrom wertvoll, da sie zentral in das pathophysiologische Geschehen eingreifen [44, 45]. Eine Therapie mit *Theophyllin* ist wegen der geringen therapeutischen Breite und den zum Teil bedrohlichen kardialen und neurologischen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Die Substanz kann dennoch bei Versagen der übrigen Maßnahmen erwogen werden.

Omalizumab ist ein gegen IgE gerichteter Arzneistoff, der bei IgE-Serumspiegeln von 30 bis 1500 U/ml bei nachgewiesener allergischer Diathese als Zusatztherapie zum Einsatz kommt, wenn die tägliche Therapie mit hoch dosierten inhalierbaren Glucocorticoiden und einem langwirksamen Beta₂-Sympathomimetikum keinen ausreichenden Therapieerfolg gebracht haben. Omalizumab wird in zwei- bis vierwöchigem Abstand subkutan injiziert. Die Effektivität der Therapie kann erst nach 12 bis 16 Wochen abgeschätzt werden. Etwa 30 bis 60% der Patienten sprechen auf die Therapie an, allerdings kann der Erfolg bisher noch nicht vorhergesagt werden. Rodrigo et al. [46] führten eine Metaanalyse von acht Studien durch, in die insgesamt 3429 Erwachsene und Kinder eingeschlossen waren. Unter Omalizumab konnten mehr Patienten auf systemische oder inhalierbare Glucocorticoide verzichten als unter Placebo.

Die Asthma-Exazerbationsrate sank. Karpel et al. [47] fanden einen geringeren Bedarf an oralen Glucocorticoiden zur Therapie akuter Exazerbationen bei Patienten unter Omalizumab. Vergleichbares fanden zum Beispiel auch Molimard et al. im retrospektiven Vergleich mit der Phase vor Beginn der Omalizumab-Behandlung [55]. Während noch Daten aus prospektiven, randomisierten Studien zur Reduktion systemischer Glucocorticoide zu erhoffen sind, gelten eine Stabilisierung der Asthmasituation und eine Verringerung des Bedarfs inhalierbarer Glucocorticoide als nachgewiesen [48–51].

Experimentelle Therapieansätze

Experimentelle Ansätze zur Verbesserung der Asthmakontrolle oder Verminderung des Glucocorticoid-Bedarfs umfassen den Einsatz von *Methotrexat*, *Ciclosporin*, *Azathioprin* oder *Cyclophosphamid*, die aus der immunsuppressiven Therapie bekannt sind. *Anti-Interleukin-5-Antikörper* (z. B. *Mepolizumab*) sollen die Rekrutierung von Eosinophilen in die Atemwege unterbinden. Einen wesentlichen Stellenwert haben die Substanzen bisher in der Asthmatherapie nicht erreichen können. Auch der Einsatz von *Makroliden* muss derzeit noch als experimentell angesehen werden, auch wenn es Hinweise für eine Verbesserung bei denjenigen Patienten gibt, bei denen sich die Erkrankung nach einem respiratorischen Infekt durch Mykoplasmen oder Chlamydien verschlechtert hat [52–54].

Interventionelle Therapie

Die *bronchiale Thermoplastie* stellt einen interventionellen Versuch der Asthmabehandlung dar. Mit Radiofrequenzwellen soll die Masse der glatten Muskulatur in den Atemwegen verringert werden. Wegen relevanter Nebenwirkungen kann die Therapie derzeit noch nicht empfohlen werden.

Schlussfolgerung

Das schwere, therapierefraktäre Asthma stellt für den Patienten eine hohe Belastung dar. Es bedarf daher intensiver Anstrengungen des Arztes, die Diagnose kritisch zu hinterfragen, Begleiterkrankungen zu erfassen und zu behandeln und die medikamentöse Asthmatherapie zu verbessern. Der oft lange Verlauf erfordert ein besonderes Maß an gegenseitigem Vertrauen und Kooperation von Arzt und Patient.

Severe bronchial asthma

The severe bronchial asthma is defined by persistent symptoms and limitations despite of an oral or highly dosed inhalation therapy with glucocorticosteroids. The essential responsibilities of the diagnostic process are to eliminate diseases which simulate severe asthma and therefore cause mistreatment. Numerous associated diseases of the lung but also of other organs as well as psychological stress can aggravate the course of an existing asthma. Furthermore it is necessary to look for trigger mechanisms in the environment of the person concerned. In addition to a comprehensive therapy of the comorbidities and clearance of the triggers, optimization of the patient's usage of the therapy, i. e., correct inhalation technique and consequent adherence, is a major concern. The drug therapy follows the general rules of asthmatic treatment but in the majority of cases highly dosed inhalation therapy with glucocorticosteroids will be applied. The adaptive deactivation of aspirin-sensitive asthma and the application of anti-IgE-antibodies are representing special measures.

Key words: Sulfidoleukotrienes, glucocorticosteroids, anticholinergics, beta-receptor agonists

Literatur

- Buhl R, Berdel D, Criece CP, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139–77.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung. 2011; 2. Auflage Version 1.3; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf (Zugriff am 15.06.2012).
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723–9.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405–13.
- Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895–902, e1–4.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2007.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–8.
- ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom Res* 2001;50:7–10.
- Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* 2008;104:394–403.
- Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DY, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737–43.
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532–9.
- Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9–16.
- Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:843763.
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250–6.
- Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636–42.
- Randerath W. Wenn der Husten nicht aufhört! Diagnostik und Therapie des chronischen Husten. *Med Monatsschr Pharm* 2005;28:391–8.
- ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812–8.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2011; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf (Zugriff am 15.06.2012).
- Brand PL. Central airways stenosis in school-aged children: differential diagnosis from asthma. *Acta Paediatr* 2003;92:266; author reply 7.
- Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, et al. Summary of the British Thoracic Society guidelines for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66:1014–5.
- Low K, Lau KK, Holmes P, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:50–6.
- Balkissoon R. Vocal cord dysfunction, gastroesophageal reflux disease, and nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:411–26.
- Manganelli P, Fietta P, Carotti M, Pesci A, et al. Respiratory system involvement in systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(Suppl 41):S48–59.
- Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. *Am J Med Sci* 2008;335:34–9.

27. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
28. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
29. Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010;65:1306–12.
30. van den Berge M, Heijink HI, van Oosterhout AJ, Postma DS. The role of female sex hormones in the development and severity of allergic and non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1477–81.
31. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med* 1999;130:487–95.
32. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
33. Randerath W, Ruhle KH. Pharmakotherapie des Asthma bronchiale. *Med Monatsschr Pharm* 2001;24:109–18.
34. Randerath WJ. Das Analgetika-Asthma-Syndrom. Bedeutung, Diagnostik und Therapie. *Med Monatsschr Pharm* 2000;23:6–11.
35. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, et al. Correlates of daytime sleepiness in patients with asthma. *Sleep* 2006;7:607–13.
36. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40:865–71.
37. Bender BG. Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(Suppl):S554–9.
38. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549–56.
39. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
40. Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:267–75.
41. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005;60:730–4.
42. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1467–73.
43. Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TA. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *International Study Group. Eur Respir J* 1995;8:579–86.
44. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187–94.
45. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211–6.
46. Rodrigo GJ, Neffens H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28–35.
47. Karpel J, Massanari M, Geba GP, et al. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:465–70.
48. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16.
49. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378–86.
50. Hanaia NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2011;154:573–82.
51. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184–90.
52. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148–55.
53. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782–8.
54. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007;132:1962–6.
55. Molimard M, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010; 104:1381–5.

— Bücherforum —

Kursbuch Reisemedizin

Beratung, Prophylaxe, Reisen mit Erkrankungen

Von Tomas Jelinek (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012. 544 Seiten, 131 Abbildungen, 106 Tabellen. Plus CD-ROM. Gebunden. 129,99 Euro.

In Sachen Reisen sind wir Deutsche Weltmeister. Immer mehr Menschen besuchen ferne Länder und entlegene Gebiete und auch die Zahl älterer Reisender mit chronischen Erkrankungen nimmt ständig zu. Daraus ergibt sich eine ganz neue Herausforderung für Ärzte. Sie müssen heute in der Lage sein, den Reisewilligen kompetent zu beraten, und zwar im Hinblick auf etwaige Risiken ebenso wie bei der Prophylaxe.

Das vorliegende Buch bietet alles, was der Arzt über die Reisemedizin wissen sollte. Es beginnt mit den medizinischen Grundlagen und den psychosozialen Aspekten des Reisens. Dann werden die reisemedizinisch relevanten Infektionskrankheiten systematisch dargestellt. Besonderes Augenmerk legen die Autoren auf die Möglichkeiten der Prophylaxe, vor allem die erforderlichen Impfungen. Dem Thema „beruflicher Auslandsaufenthalt“ ist ein eigenes Kapitel gewidmet, ebenso speziellen Reiseaktivitäten wie Kreuzfahrten, Höhentouren und Abenteuerreisen. Ein wichtiger Schwerpunkt des Buchs ist die Beratung und Betreuung von Menschen mit chronischen Erkrankungen vor Reisebeginn nach dem



Motto: wie und wohin darf ich mit meiner Erkrankung eigentlich reisen und was muss ich beachten? Eine alltägliche Herausforderung sind Beschwerden wie Fieber oder Durchfall, die erst nach der Rückkehr auftreten. Auch hier bietet das Buch

wichtige Hilfestellungen bei der nicht immer einfachen differenzialdiagnostischen Abklärung solcher Symptome. Last but not least werden sogar Abrechnungstipps gegeben, zumal die Reisemedizin sinnvolle Möglichkeiten für IGeL-Angebote eröffnet.

Das vorliegende Buch vereint besondere wissenschaftliche Kompetenz mit praxisbezogener Darstellungsweise. Der Text ist gut gegliedert, leicht verständlich und ansprechend mit Tabellen und Abbildungen umrahmt. Kurzum, es kann jedem Arzt empfohlen werden, zumindest, um bei konkreten Fragestellungen gezielt nachschauen zu können. Ihre Patienten werden es Ihnen danken, wenn sie mit Hilfe dieses Buchs kompetente Beratung erfahren. Es macht richtig Freude, darin zu schmökern.

*Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Multiples Myelom

Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie

Von Dietrich Peest und Hartmut Goldschmidt (Hrsg.). Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln 2012. XVIII, 163 Seiten, 42 Abbildungen in 78 Einzeldarstellungen, 33 Tabellen. Gebunden. 79,95 Euro.

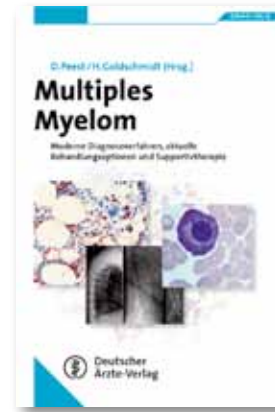
Die im Deutschen Ärzte-Verlag Köln erschienene Reihe „Onkologie“ enthält mehrere Titel zur hämatologischen Onkologie und wird nun ergänzt durch aktuelle Informationen

zum multiplen Myelom. Die Herausgeber des vorliegenden Buchs, beide ausgewiesene Experten im Bereich hämatologischer Tumoren, orientieren sich an den aktuellen Standards von Diagnostik und Therapie und greifen dabei auf die Mitarbeit weiterer Kollegen zurück. So entstand eine interdisziplinäre aktuelle Übersicht, in der Veränderungen und Neuerungen der vergangenen Jahre berücksichtigt wurden.

Das Buch enthält zehn von verschiedenen Autoren verfasste Kapitel zu den Bereichen

- Epidemiologie, Symptomatik
- Labor- und Knochenmarkdiagnostik
- Radiologische Diagnostik
- Differenzialdiagnose, Stadieneinteilung, Remission
- Konventionelle Chemotherapie
- Hochdosis-Chemotherapie
- Allogene Blutstammzelltransplantation
- Neue Substanzen
- Supportivtherapie und Behandlung von Komplikationen
- Prognosefaktoren

Ein gutes Drittel des Buches ist der Diagnostik gewidmet, wobei zahlreiche Abbildungen die Ausführungen veranschaulichen. Der zweite Schwerpunkt liegt auf der Therapie. Ausführliche Behandlungsprotokolle und ein Überblick zu den neuen Wirkstoffen spiegeln die Bandbreite der derzeitigen und zukünftigen Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie wider. Ein Kapitel zur Supportivtherapie trägt der Tatsache Rechnung, dass



das multiple Myelom dank verbesserter therapeutischer Möglichkeiten zu einer chronischen Erkrankung wird, die einer multidisziplinären Unterstützung bedarf. Hier gehen die Autoren unter anderem auf Komplikationen am Knochen, Infektionen, neurologische Probleme und die medikamentöse Schmerztherapie ein. Ausführliche Literangaben finden sich am Ende der jeweiligen Kapitel, was einen schnellen Zugriff auf weiterführende Literatur erlaubt. Zudem hilft ein Stichwortverzeichnis am Ende des Buches der raschen Orientierung. Das knapp 200 Seiten umfassende Buch ist trotz der Fülle an Informationen praxisorientiert und ermöglicht einen strukturierten Überblick zu Prognose, Diagnostik, Krankheitsverständnis und Therapie des multiplen Myeloms.

*Dr. Petra Jungmayr,
Esslingen*

Therapie trigemino-autonomer Kopfschmerzen

Dagny Holle, Essen/Düsseldorf, Steffen Nägel und Mark Obermann, Essen

Trigemino-autonome Kopfschmerzen (TAC) sind eine Gruppe primärer Kopfschmerzen, die sich durch schwere einseitige Kopfschmerzattacken begleitet von ipsilateralen trigemino-autonomen Symptomen auszeichnen. Zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen zählen der Cluster-Kopfschmerz, die paroxysmale Hemikranie sowie das SUNCT-Syndrom (Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing). Trotz der oft typischen Symptomatik dauert es häufig lange, bis die Diagnose korrekt gestellt wird und die Patienten die richtige Therapie erhalten. Dieser Artikel soll die klinische Zuordnung der einzelnen Kopfschmerzen erleichtern und die derzeit vorhandenen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen darlegen.

Arzneimitteltherapie 2012;30:221–6.

Bei den trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAC) handelt es sich um eine Gruppe primärer Kopfschmerzarten, die durch kurz andauernde einseitige schwere Kopfschmerzattacken charakterisiert ist, die von trigemino-autonomen Symptomen begleitet werden [40]. Unter trigemino-autonomen Symptomen versteht man unter anderem Lakrimation, Rhinorrhö, nasale Kongestion, Chemosis, Ptosis und Schwitzen der Stirn. Gemäß der IHS (International Headache Society)-Klassifikation zählen folgende Kopfschmerzarten zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen:

- Episodischer und chronischer Cluster-Kopfschmerz (CK)
- Episodische und chronische paroxysmale Hemikranie (PH)
- Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) [40]

Zwar ist die Prävalenz der trigemino-autonomen Kopfschmerzen insgesamt niedrig, dennoch gibt es mehrere Gründe, warum man diese Kopfschmerzarten kennen sollte: Zum einen wird bei vielen Patienten oftmals jahrelang nicht die richtige Diagnose gestellt, obwohl trigemino-autonome Kopfschmerzen anhand ihrer klinischen Symptomatik (Tab. 1) relativ einfach zu diagnostizieren sind. Zum anderen sprechen trigemino-autonome Kopfschmerzen (zumindest teilweise) sehr gut auf medikamentöse oder nichtmedikamentöse Therapien an, wodurch den Betroffenen ein weiterer Leidensweg erspart werden kann.

Trotz charakteristischer Klinik sollte auch bei klassischer klinischer Präsentation vor Beginn einer Therapie immer eine organische Ursache der Beschwerden mittels zerebraler Bildgebung ausgeschlossen werden.

Cluster-Kopfschmerz (CK)

Cluster-Kopfschmerz ist mit einer Prävalenz von etwa 0,1% der häufigste trigemino-autonome Kopfschmerz [20, 35] (Tab. 1) und zeichnet sich durch schwerste einseitige Kopfschmerzen mit begleitenden trigemino-autonomen Symptomen aus. Aufgrund der Schwere der Schmerzen

Glossar:

- CK: Cluster-Kopfschmerz
- PH: paroxysmale Hemikranie
- SUNCT: short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing
- TAC: trigeminal autonomic cephalgia, trigemino-autonomer Kopfschmerz

wurde diese Kopfschmerzart früher, als es noch keine therapeutischen Möglichkeiten gab, Suicide-Headache (Selbstmord-Kopfschmerz) genannt, da sich viele Patienten umbrachten, um keine weiteren Kopfschmerzattacken erleiden zu müssen. Weiterhin werden von bis zu 25% der Patienten Suizidgedanken im Rahmen ihrer Kopfschmerz-erkrankung beschrieben [18].

Die Kopfschmerzattacken dauern zwischen 15 und 180 Minuten. Während dieser Cluster-Attacken zeigen die Patienten deutliche motorische Unruhe, was ein gutes Unterscheidungsmerkmal beispielsweise zu Migräneattacken darstellt, während derer die Patienten sich eher zurückziehen und jegliche Bewegung des Kopfes vermeiden. Betroffen sind zumeist Männer im Alter um 40 Jahre; signifikant häufiger handelt es sich dabei um Raucher, wobei bisher ungeklärt ist, welche Rolle der Nicotinkonsum in der Pathogenese der Erkrankung spielt [37].

Der Kopfschmerz tritt typischerweise in Episoden von mehreren Wochen oder Monaten auf (Cluster=Anhäufung), in denen die Patienten bis zu 8 Attacken pro 24 Stunden, vor allem in der Nacht, erleiden. Die als „inside bout“ bezeichneten Episoden werden gefolgt von kopfschmerzfrei-

Dr. med. Dagny Holle, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Duisburg-Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, E-Mail: Dagny.Holle@uk-essen.de, und Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LVR-Klinikum Düsseldorf, Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf; Steffen Nägel, Priv.-Doz. Dr. med. Mark Obermann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Duisburg-Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Tab. 1. Epidemiologischer und klinischer Vergleich der verschiedenen trigemino-autonomen Kopfschmerzen und Migräne

Kriterium	Migräne	Cluster-Kopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	SUNCT-Syndrom
Verteilung	♂ << ♀	♂ << ♀	♂ << ♀	♂ > ♀
Prävalenz	10–15 %	0,1 %	0,02 %	Sehr selten
Alter bei Erstmanifestation	20–30 Jahre	28–40 Jahre	20–40 Jahre	20–50 Jahre
Kopfschmerzdauer	4–72 h	15–180 min	2–30 min	5–240 s
Kopfschmerzfrequenz	< 1/Tag	1 jeden zweiten Tag bis 8/Tag	> 5/Tag	3–200/Tag
Autonome Symptome	+	+++	+++	+++
Zirkadiane Rhythmik	Nein	Ja	Nein	Nein
Vorwiegend nächtliche Attacken	Nein	Ja	Nein	Nein
Alkohol als Trigger	+++	++	+	-
Familiäre Disposition	+++	++	+	+

SUNCT: short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing; -: keine; +: gering; ++: moderat; +++: stark

en Phasen („outside bout“), die Monate bis Jahre andauern können. Diese Verlaufsform wird als episodischer Cluster-Kopfschmerz bezeichnet und stellt die Hauptverlaufsform der Erkrankung dar. Bei 15 bis 20% der Patienten verläuft die Erkrankung jedoch chronisch, das heißt die Kopfschmerz-Episode hält über mindestens ein Jahr an und es fehlen die für die episodische Form charakteristischen, mindestens einen Monat anhaltenden Remissionsphasen.

Interessanterweise zeigt der Cluster-Kopfschmerz nicht nur eine zirkadiane Rhythmik mit gehäuften nächtlichen Cluster-Attacken, sondern folgt auch einem zirkannualen Muster mit vermehrtem Auftreten von Cluster-Episoden im Herbst und Frühling [13].

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Es wurden eine Beteiligung des Hypothalamus vermutet und eine Entzündung im Bereich des Sinus cavernosus diskutiert [28].

Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

In der medikamentösen Behandlung von Cluster-Kopfschmerzen unterscheidet man eine Akuttherapie von einer prophylaktischen Therapie. Die Akuttherapie soll akute CK-Attacken unterbrechen, die prophylaktische Therapie das Auftreten weiterer Attacken verhindern und bestenfalls die Cluster-Episode unterbinden. Als allgemeine Empfehlung kann den Patienten zunächst nahegelegt werden, während der Cluster-Episoden auf Alkoholkonsum zu verzichten, da Alkohol das Auftreten von Cluster-Attacken begünstigt.

Akuttherapie

Aufgrund des akuten Auftretens und der oft kurzen Dauer der Attacken ist eine orale Schmerztherapie im Vergleich beispielsweise mit der Migräne zumeist nicht vielversprechend. Daher werden andere Applikationswege empfohlen, wobei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen:

- **Sauerstoff-Inhalation** hat sich in vielen Studien, aber auch in der klinischen Praxis als hochwirksame Therapieoption zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerz erwiesen. Dabei ist es wichtig, dass 100%iger Sauerstoff (Flussrate 7–15 l/Minute) über eine Hochkonzentrationsmaske (Non-Rebreather-Mask) mit Reservoirbeutel und Rück-

schlagventil inhaliert wird [12]. Eine lediglich nasale Applikation ist nicht ausreichend. Zumeist genügt eine Gabe über 15 bis 20 Minuten. In einer Vergleichsstudie konnte ein Therapieansprechen in 78% der Fälle gegenüber 20% bei Inhalation von Raumluft gezeigt werden [15]. Der Vorteil dieser Therapie ist, dass keinerlei Nebenwirkungen bekannt sind und sie von nahezu allen Patienten gut toleriert wird. Im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen gibt es keine Anwendungsbegrenzung. Ein großes Problem stellt allerdings die Unbequemlichkeit der Benutzung dar, insbesondere dann, wenn Patienten sich nicht im häuslichen Umfeld aufhalten.

- **Serotonin(5-HT)_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (Triptane):** Die meisten Patienten nutzen Triptane zur akuten Behandlung ihrer Cluster-Attacken. Es stehen zwei Triptane zur nicht oralen Applikation zur Verfügung: Sumatriptan zur subkutanen (z. B. Imigran[®]-Inject) und intranasalen Anwendung (Imigran[®]-Nasal; nur für die akute Behandlung von Migräneanfällen mit/ohne Aura zugelassen) sowie Zolmitriptan zur intranasalen Applikation (AscoTop[®] Nasal). In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit von Sumatriptan in der Akuttherapie des Cluster-Kopfschmerzes nachgewiesen werden [21]. Dabei liegen die meisten Daten zur subkutanen Anwendung vor, die im Vergleich zur intranasalen Applikationsform etwas wirksamer zu sein scheint. Die empfohlene Dosis liegt bei 6 mg Sumatriptan s. c., wobei bei einigen Patienten auch eine niedrigere Dosierung wirksam ist. Intranasal appliziertes Sumatriptan liegt in einer Dosierung von 10 und 20 mg vor. Eine Gabe bis zu 2-mal täglich ist möglich und scheint zumindest bei lediglich vorübergehender Anwendung auch sicher zu sein. Die Wirksamkeit von Zolmitriptan konnte bisher in zwei kontrollierten Studien nachgewiesen werden [8, 34]. Zolmitriptan wird in einer Dosierung von 5 bis 10 mg eingesetzt, wobei eine Tagesgesamt-dosis von 10 mg nicht überschritten werden darf. Bei Anwendung von Triptanen müssen Kontraindikationen wie koronare Herzkrankheit (KHK) oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen beachtet werden, da aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung der Triptane ansonsten schwerwiegende Komplikationen hervorgerufen wer-

den können. In der klinischen Beobachtung sind schwere Komplikationen aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung der Triptane bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorgeschichte auch dann sehr selten, wenn die Patienten die Dosierung eigenmächtig deutlich erhöhen. Trotz der sehr guten Daten zur Wirksamkeit der subkutanen Anwendungsform scheinen die meisten Patienten aufgrund der Praktikabilität eine intranasale Anwendung zu bevorzugen.

- **Lidocain:** Zur Akuttherapie von CK-Attacken kann auch Lidocain (4–10%ige Lösung; z. B. Xylocain®4%, in dieser Indikation nicht zugelassen) verwendet werden [4], das bei rekliniertem Kopf in das Nasenloch der betroffenen Seite getropft wird. In seiner Wirksamkeit scheint Lidocain den Triptanen eher unterlegen zu sein.

Prophylaktische Therapie

In der prophylaktischen Therapie des Cluster-Kopfschmerzes muss eine Erhaltungsprophylaxe von einer Übergangsprophylaxe unterschieden werden: Die *Erhaltungsprophylaxe* dient dazu, die Frequenz und Schwere der Cluster-Attacken zu reduzieren. Die Therapie wird zu Anfang einer Episode begonnen und nach Ende der Episode wieder abgesetzt. Zumeist wird eine Monotherapie angestrebt, bei einigen Patienten ist es aber notwendig, mehrere Medikamente zu kombinieren. Die *Übergangsprophylaxe* wird lediglich für einen kurzen Zeitraum zu Beginn der Episode als zusätzliche Medikation gegeben, um die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Erhaltungsprophylaxe zu überbrücken.

- **Glucocorticoide** werden zu Beginn einer Cluster-Episode meist als Übergangsprophylaxe eingesetzt (Tab. 2). Sowohl orale als auch intravenöse Applikationsformen scheinen dabei ausgesprochen wirksam zu sein [29]. Bei vielen Patienten ist bereits nach wenigen Tagen eine Anfallsfreiheit zu erreichen. Allerdings ist häufig zu beobachten, dass beim Abdosieren der Glucocorticoide erneut Cluster-Attacken auftreten. Zur Vermeidung gastrointestinaler Nebenwirkungen sollte zusätzlich zur Glucocorticoid-Medikation ein Protonenpumpenhemmer eingesetzt werden. Eine längerfristige Anwendung von Glucocorticoiden sollte aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen vermieden werden.
- **Verapamil:** Der Calciumkanalblocker Verapamil (z. B. Isoptin®) wird als Mittel der ersten Wahl zur Erhaltungsprophylaxe eingesetzt, die Anwendung erfolgt allerdings off-Label. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte nach 2-wöchiger Therapie mit 3-mal 150 mg Verapamil/Tag bei 80% der Patienten eine Reduktion der

Kopfschmerzfrequenz um mehr als 50% nachgewiesen werden [22]. Bei vier Patienten konnte eine vollständige Attackenfreiheit erreicht werden. Ein Ansprechen auf die Therapie konnte meist schon nach ein bis zwei Wochen beobachtet werden. Die Zieldosis von Verapamil zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes liegt zwischen 200 und 960 mg/Tag, typischerweise verteilt auf drei Dosen am Tag. Es sollte langsam und unter regelmäßigen EKG-Kontrollen auftitriert werden (z. B. 40 mg/Tag Aufdosierung), da die Gefahr eines AV-Blocks sowie der Induktion einer Bradykardie besteht. Nebenwirkungen von Verapamil beinhalten unter anderem arterielle Hypotonie, Obstipation und periphere Ödeme. Die Therapie sollte auch nach Abklingen der Cluster-Episode zunächst für mindestens sechs bis acht Wochen fortgesetzt werden, um eine Wiederkehr der Cluster-Attacken zu vermeiden. Das Absetzen der Medikation sollte schrittweise erfolgen.

- **Lithium** ist das Mittel der zweiten Wahl und als einziges Präparat zur Erhaltungsprophylaxe zugelassen (Quilonum® retard; 675–1 350 mg/d; Serumspiegel 0,5–0,8 mmol/l). Es scheint im Vergleich zu Verapamil eine etwas bessere Wirksamkeit beim chronischen Cluster-Kopfschmerz aufzuweisen [14]. Allerdings scheint es etwas länger zu dauern, bis ein Therapieansprechen zu verzeichnen ist [6, 22], weshalb Verapamil als Therapie der ersten Wahl beim Cluster-Kopfschmerz gilt. Zudem müssen unter Lithium-Therapie regelmäßig Blutspiegel- sowie Schilddrüsenwert-Kontrollen vorgenommen werden, was die Behandlung bei einigen Patienten erschwert.
- **Topiramamat** (z. B. Topamax®) kann ebenfalls in der prophylaktischen Therapie des Cluster-Kopfschmerzes eingesetzt werden (Off-Label-Use; Dosierung meist > 100 bis 150 mg/Tag). Derzeit wird es vor allem in Kombination mit Verapamil und Lithium angewendet, wobei die Studienlage bezüglich der Wirksamkeit noch unzureichend ist [23].
- **Methysergid** ist ein oraler, von Mutterkornalkaloiden abgeleiteter Serotonin- $2A/2B$ -Antagonist und kann ebenfalls zur prophylaktischen Therapie des Cluster-Kopfschmerzes eingesetzt werden (8 bis 12 mg/Tag). Nach abendlicher Einnahme kann es nächtlichen Attacken vorbeugen [7]. Allerdings müssen bei der Anwendung einige Aspekte beachtet werden: Aufgrund seiner ebenfalls vasokonstriktiven Eigenschaften darf Methysergid nicht gleichzeitig mit Triptanen eingenommen werden. Zudem ist die Einnahme von Mutterkornalkaloiden mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen (z. B. Ergotismus) sowie Langzeitkomplikationen (retroperitoneale, pleurale und Klappenfibrosen) verbunden [11]. Methysergid ist aus diesem Grund in Deutschland nicht mehr im Handel. Es kann nur als Import über die Apotheke bezogen werden und stellt lediglich ein Reservepräparat dar.
- **Sonstiges:** Zahlreiche andere Präparate wurden bereits in Einzelberichten in der prophylaktischen Therapie des Cluster-Kopfschmerzes eingesetzt, darunter *Valproinsäure*, *Gabapentin*, *Melatonin* und *Pizotifen*. Die Ergebnisse dieser Therapien sind aber meist widersprüchlich; um ihre Wirksamkeit beurteilen zu können, müssten größere Studien durchgeführt werden [27, 32].

Tab. 2. Dosierschema für Glucocorticoide (z. B. Prednison) zur Behandlung des Cluster-Kopfschmerzes

Tag	Dosierung (Prednison-Äquivalent)
1.-5.	100 mg
6.-8.	80 mg
9.-11.	60 mg
12.-14.	40 mg
15.-17.	20 mg
Ab 18.	Keine weitere Einnahme

Invasive Therapieansätze

Die meisten Patienten erreichen mit den vorhandenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten zufriedenstellende Ergebnisse. Allerdings gibt es auch Patienten, insbesondere Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz, die andere Therapieoptionen benötigen. Bisher fehlt eine einheitliche Definition, ab wann Patienten als therapierefraktär einzuordnen sind [16, 19]. Nach einem Vorschlag der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) ist dies der Fall, wenn bei chronischem Verlauf des Cluster-Kopfschmerzes Wirkstoffkombinationen über 24 Monate erfolglos eingesetzt wurden (Tab. 3). Zudem sollte eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität und des sozio-ökonomischen Status des Patienten vorliegen [19]. Für die Behandlung therapierefraktärer Cluster-Kopfschmerzen stehen eine Reihe invasiver Therapieverfahren zur Verfügung, wobei anzuraten ist, diese nur in darauf spezialisierten Zentren durchführen zu lassen:

- **Nervus-occipitalis-Blockade:** Hierbei handelt es sich um eine periphere Nervenblockade, die meist mit einem Lokalanästhetikum (z.B. Lidocain 1%) in Kombination mit einem Glucocorticoid (z.B. Triamcinolon 40 mg) durchgeführt wird. In mehreren kleineren Studien konnten teilweise sehr gute Therapieerfolge erzielt werden [1, 2, 33]. Die Nervus-occipitalis-Blockade kann durchaus auch zeitgleich mit dem Beginn einer medikamentösen Prophylaxe durchgeführt werden.
- **Nervus-occipitalis-Stimulation:** Eine weitere Therapieoption ist die bilaterale Nervus-occipitalis-Stimulation, ein nebenwirkungsarmes und von den Patienten gut vertragenes Therapieverfahren. Hierdurch konnte bei Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz eine Reduktion der CK-Frequenz und Schmerzstärke um 20 bis 90% erreicht werden. Der Effekt der Therapie setzt nicht sofort, sondern erst nach etwa 4 bis 6 Wochen ein [30, 31].
- **Stimulation des Ganglion sphenopalatinum:** Diese relativ neue Therapieoption scheint sowohl zur Akuttherapie als auch zur prophylaktischen Therapie eingesetzt werden zu können. In einer kleinen Studie konnten bereits gute Erfolge nachgewiesen werden [3]. Die Daten einer derzeit durchgeführten größeren Placebo-kontrollierten Studie stehen noch aus. Die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum könnte in Zukunft insbesondere

aufgrund ihres positiven Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnisses eine vielversprechende Therapieoption bei therapierefraktärem Cluster-Kopfschmerz darstellen. Die Implantation der Elektroden sollte allerdings erfahrenen Chirurgen vorbehalten bleiben.

- **Tiefe Hirnstimulation:** Im Jahr 2001 berichteten Leone et al. von einem 39-jährigen Patienten mit schwersten, medikamentös nicht zu therapierenden Cluster-Kopfschmerzattacken, der ein gutes Ansprechen auf eine Implantation von Stimulationselektroden im posterioren ipsilateralen Hypothalamus zeigte [25]. Zwischenzeitlich wurden zahlreiche Patienten – vor allem mit chronischen Cluster-Kopfschmerzen – mit tiefer Hirnstimulation behandelt, wobei oftmals sehr vielversprechende Therapieergebnisse erzielt wurden [5, 24, 36]. Allerdings sind aufgrund der Invasivität des Therapieverfahrens bereits schwerste Nebenwirkungen (intrazerebrale Blutungen) sowie Todesfälle aufgetreten, so dass von einer generellen Anwendung der tiefen Hirnstimulation zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes derzeit abgeraten werden muss.

Paroxysmale Hemikranie (PH)

Die paroxysmale Hemikranie zeichnet sich durch ähnliche Schmerzcharakteristika aus wie der Cluster-Kopfschmerz, allerdings tritt diese Verlaufsform der trigemino-autonomen Kopfschmerzen noch deutlich seltener auf und es sind mehr Frauen als Männer betroffen (Verhältnis 7 : 1; Tab. 1). Meist beginnt die Erkrankung um das 35. Lebensjahr. Die Kopfschmerzattacken dauern zwischen 2 und 30 Minuten, sind also kürzer als beim Cluster-Kopfschmerz. Außerdem liegt die Attackenfrequenz mit >5/Tag bei der paroxysmalen Hemikranie über der bei Cluster-Kopfschmerz beobachteten Anzahl. Bei einzelnen Patienten treten bis zu 40 Attacken pro Tag auf [40]. Bei der paroxysmalen Hemikranie unterscheidet man eine episodische und eine chronische Verlaufsform, chronische Verläufe sind deutlich häufiger. Nur etwa 20% der Patienten haben eine episodische Verlaufsform, bei der definitionsgemäß Remissionsphasen vorkommen, in denen die Patienten länger als einen Monat kopfschmerzfrei sind.

Die pathophysiologischen Grundlagen der paroxysmalen Hemikranie sind bisher nicht geklärt [15].

Akuttherapie

Aufgrund der kurzen Dauer der Kopfschmerzattacken ist eine medikamentöse Therapie nicht effektiv.

Prophylaktische Therapie

Die Diagnosekriterien der International Headache Society beinhalten das Ansprechen auf *Indometacin* als notwendiges Klassifikationsmerkmal für die paroxysmale Hemikranie [40]. Damit stellt *Indometacin* (z.B. *Indomet-ratiopharm*®) nicht nur eine effektive Therapieoption dar (Off-Label-Use), sondern trägt auch dazu bei, die Diagnose zu sichern (Dosierung bei oralem *Indometacin*-Test siehe **Tabelle 4**). Bei oraler *Indometacin*-Gabe kann es bis zu 10 Tage bis zum Ansprechen auf die Medikation dauern. Auch ein intramuskulärer *Indometacin*-Test (100 mg i. m.) ist möglich, wobei

Tab. 3. Von der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) empfohlene Mindestdosierungen vor Diagnose eines therapierefraktären Cluster-Kopfschmerzes [19]

Arzneistoff	Dosierung [mg/Tag]	Anmerkung
Verapamil	>400	
Lithium	>800	Serumspiegel sollte sich im therapeutischen Bereich befinden (0,5-0,8 mmol/l)
Indometacin	>150	Zum Ausschluss einer paroxysmalen Hemikranie oder einer Hemicrania continua
Methysergid	>8	
Glucocorticoide (z.B. Prednison)	>100 (Prednison-Äquivalent)	

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Orale Indometacin-Test

Tag	Dosierung [mg]
1. bis 3. Tag	25-25-25
4. bis 6. Tag	50-50-50
7. bis 10. Tag	75-75-75
11. bis 14. Tag	100-100-100

dann mit einer schnelleren Schmerzlinderung gerechnet werden kann [17].

Bei der Einnahme von Indometacin muss immer die Verträglichkeit, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen (Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfälle, gastrointestinale Blutungen), beachtet werden. Bei höheren Dosierungen oder langfristigen Indometacin-Gaben sollte immer eine Begleitmedikation mit Protonenpumpenhemmern erwogen werden. Zudem sollte eine möglichst niedrige Dosierung bei geplanter langfristiger Therapie angestrebt werden. Eine Aufdosierung auf die nächste Dosierungsstufe sollte nur dann erfolgen, wenn sich auf die bestehende Medikation noch kein oder kein ausreichendes Ansprechen zeigt. Meist ist eine Erhaltungstherapie mit 3-mal 25 mg/Tag ausreichend. Bei vielen Patienten ist nach Absetzen der Medikation ein sofortiges erneutes Auftreten von PH-Attacken zu beobachten. Aufgrund der oft deutlichen Nebenwirkungen von Indometacin sollte trotzdem in regelmäßigen Abständen (z.B. 1-mal jährlich) ein Auslassversuch erwogen werden. Nebenwirkungen und potenzielle Interaktionen sollten insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Lithium beachtet werden.

Interessanterweise ist ein ähnlicher Therapieeffekt bei anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) nicht festzustellen.

In Einzelfällen wurde ein Ansprechen auf *Verapamil* [38], *Flunarizin* [10], *Acetazolamid* [39], *Topiramate* [9] und weitere Arzneistoffe gezeigt. Da es sich hierbei jedoch lediglich um Einzelfallberichte handelt, kann daraus keine Therapieempfehlung abgeleitet werden.

Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT)

Beim SUNCT-Syndrom finden sich stechende oder pulsierende Schmerzattacken mit orbitaler, supraorbitaler und temporaler Lokalisation. Von allen trigemino-autonomen Kopfschmerzen ist das SUNCT-Syndrom durch die kürzeste Schmerzdauer charakterisiert. Die einzelne SUNCT-Attacke dauert typischerweise nur zwischen 5 und 240 Sekunden und es treten bis zu 200 Attacken/Tag auf (Tab. 1). Als begleitende trigemino-autonome Symptome sind typischerweise konjunktivale Injektion sowie Lakrimation zu beobachten [40]. Die Prävalenz des SUNCT-Syndroms ist bisher unbekannt, klinische Erfahrungen lassen aber vermuten, dass das SUNCT-Syndrom noch deutlich seltener auftritt als die paroxysmale Hemikranie. Männer scheinen etwas häufiger betroffen zu sein als Frauen (Verhältnis etwa 1,5:1). Wie auch beim Cluster-Kopfschmerz und der paroxysmalen

Hemikranie sind episodische und chronische Krankheitsverläufe bekannt. Im Gegensatz zum Cluster-Kopfschmerz treten die meisten Kopfschmerzattacken beim SUNCT-Syndrom jedoch tagsüber auf [17].

Über die zugrunde liegenden Pathomechanismen ist bisher wenig bekannt, allerdings wird aufgrund der klinischen Präsentation wie auch beim Cluster-Kopfschmerz eine hypothalamische Beteiligung vermutet.

Akute Therapie

Die Möglichkeiten der medikamentösen Akuttherapie sind deutlich limitiert. Die Gabe von Analgetika ist aufgrund der kurzen Dauer der Attacken nicht wirksam und daher auch nicht indiziert. Zur akuten Kupierung der Schmerzattacken kann eine überbrückende intravenöse Gabe von *Lidocain* erwogen werden [15].

Prophylaktische Therapie

Die *medikamentöse Therapie* des SUNCT-Syndroms gestaltet sich oftmals sehr schwierig. Größere klinische Studien fehlen, es liegen nur einzelne Fallberichte oder kleinere Fallserien zur Wirksamkeit einzelner Substanzen vor, so dass verbindliche Therapieempfehlungen nicht zu machen sind. Auf folgende Medikamente konnte bei einzelnen Patienten ein Therapieansprechen gezeigt werden [15]: Lamotrigin, Carbamazepin, Topiramate und Gabapentin. Im klinischen Alltag scheint ein initialer Therapieversuch mit *Lamotrigin* (z. B. Lamictal®, Off-Label-Use) in einer Dosierung von 100 bis 400 mg/Tag am ehesten gerechtfertigt zu sein. Bei der Gabe von Lamotrigin muss auf ein langsames Aufdosierungsregime geachtet werden, um mögliche Hautreaktionen als Nebenwirkung zu vermeiden.

Weiterhin werden *operative Therapiemöglichkeiten* (Nervenblockaden von supraorbitalen Nervenästen, Operation nach Janetta, perkutane trigeminale Ganglionkompression, Thermokoagulation des Ganglion trigeminale, Glycerolrhizolyse, tiefe Hirnstimulation [26]) diskutiert. Diesbezüglich fehlt aber noch der Nachweis einer klinischen Effektivität, so dass in Anbetracht der Invasivität dieser Therapieverfahren derzeit vom Einsatz abgeraten werden muss.

Interessenkonflikterklärung

Dagny Holle hat ein Forschungsstipendium von Grünenthal erhalten.

Steffen Nägel hat keine Interessenkonflikte.

Mark Obermann hat wissenschaftliche und persönliche Unterstützung von Biogen Idec, Novartis, Bayer, Pfizer, Merck Serono, Heel und Teva erhalten. Er hat Forschungsstipendien vom BMBF, der European- und American Neurological Society sowie der Felgenhauer-Stiftung erhalten.

Treatment of trigeminal autonomic cephalgias

Trigeminoautonomic cephalgias (TAC) are a group of primary headache disorders that are characterized by intractable unilateral headache attacks accompanied by ipsilateral trigeminal autonomic symptoms. TACs include the following headache disorders: cluster headache, paroxysmal hemicrania, and SUNCT-syndrom (short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing). Despite the typical clinical presentation it often takes a long time until patients are diagnosed and treated correctly. This article tries to guide physicians to make the right diagnosis. Current drug and non drug treatment options in TACs will be presented.

Key words: Trigemino autonomic cephalgias, therapy, neuromodulation

Literatur

1. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006;122:126–9.
2. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 2005;118:92–6.
3. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 2010;50:1164–74.
4. Bakbak B, Gedik S, Ekinci Koktekir B, Okka M. Cluster headache with ptosis responsive to intranasal lidocaine application: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:64.
5. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008;28:285–95.
6. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Miceli G, et al. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30:411–7.
7. Bussone G, Rapoport A. Acute and preventive treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Handb Clin Neurol* 2010;97:431–42.
8. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537–42.
9. Cohen AS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2009 [cited 2012 May 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734918> (Zugriff am 11.06.2012).
10. Coria F, Claveria LE, Jimenez-jimenez FJ, de Seijas EV. Episodic paroxysmal hemicrania responsive to calcium channel blockers. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992;55:166.
11. Evers S. Pharmacotherapy of cluster headache. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2121–7.
12. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen vs. air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42:362–3.
13. Gaul C, Christmann N, Schröder D, Weber R, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache* [Internet]. 2012 [cited 2012 May 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529192> (Zugriff am 11.06.2012).
14. Gaul C, Diener HC, Müller OM. Cluster headache: clinical features and therapeutic options. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:543–9.
15. Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 2010;30:186–91.
16. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, Silberstein SD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia* 2006;26:1168–70.
17. Göbel H, Göbel C, Heinze A. Paroxysmal hemicrania and SUNCT. *Schmerz* 2011;25:689–701.
18. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011;31:671–82.
19. Jürgens T, Paulus W, Tronnier T, Gaul C, et al. Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. *Therapieempfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. Nervenheilkunde* 2011;30:47–58.
20. Katsarava Z, Obermann M, Yoon M-S, Dommès P, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 2007;27:1014–9.
21. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD008042.
22. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54:1382–5.
23. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, et al. Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003;23:1001–2.
24. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006;67:150–2.
25. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345(19):1428–9.
26. Leone M, Franzini A, D'Amico D, Grazzi L, et al. Strategies for the treatment of autonomic trigeminal cephalgias. *Neurol Sci* 2004;25(Suppl 3):S167–70.
27. Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, Mea E, et al. Management of chronic cluster headache. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:56–70.
28. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:836–8.
29. May A, Leone M, Afra J, Linde M, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066–77.
30. Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, Diener HC, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache – lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg* 2011;72:84–9.
31. Müller OM, Gaul C, Katsarava Z, Sure U, et al. Bilateral occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache: case series and initiation of a prospective study. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78:709–14.
32. Pascual J, Láinez MJA, Dodick D, Hering-Hanit R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache* 2007;47:81–9.
33. Peres MFP, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, et al. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002;22:520–2.
34. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821–6.
35. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004;3:279–83.
36. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128(Pt 4):940–7.
37. Schürks M, Kurth T, de Jesus J, Jonjic M, et al. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 2006;46:1246–54.
38. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994;34:209–10.
39. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1994;34:597–9.
40. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9–160.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie trigemino-autonomer Kopfschmerzen

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage zu trigemino-autonomen Kopfschmerzen ist falsch?

- A Typisches Kennzeichen sind kurz andauernde einseitige schwere Kopfschmerzattacken
- B Begleitend treten Symptome wie Lakrimation, Rhinorrhö, Chemosis und Schwitzen der Stirn auf
- C Die Beschwerden treten vor allem unter Stress auf
- D Bei Diagnosestellung sollten organische Ursachen durch zerebrale Bildgebung ausgeschlossen werden

2. Welches Merkmal ist nicht typisch für den Cluster-Kopfschmerz (CK)?

- A Schwerste einseitige Kopfschmerzen
- B Attackendauer zwischen 2 und 30 Minuten
- C Motorische Unruhe während der Attacken
- D Auftreten in Episoden von mehreren Wochen oder Monaten mit bis zu 8 Attacken pro Tag

3. Welche Therapiemaßnahme ist für die Akuttherapie von Cluster-Kopfschmerzen ungeeignet?

- A Hochdosierte ASS-Schmelztabletten
- B Sumatriptan subkutan
- C Zolmitriptan intranasal
- D Sauerstoff-Inhalationen

4. Welches Medikament gilt als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen?

- A Lithium
- B Verapamil
- C Topiramat
- D Sumatriptan

5. Mindestdosierungen von Arzneistoffen vor Diagnosestellung eines therapierefraktären Cluster-Kopfschmerzes – welche Angabe ist nicht korrekt?

- A Verapamil > 400 mg/Tag
- B Lithium > 800 mg/Tag, Serumspiegel sollte sich im therapeutischen Bereich befinden (0,5–0,8 mmol/l)
- C Methysergid > 8 mg/Tag
- D Indometacin > 800 mg/Tag

6. Welche Aussage zu invasiven Therapieansätzen bei chronischem Cluster-Kopfschmerz ist zutreffend?

- A Eine Nervus-occipitalis-Blockade sollte nicht zeitgleich mit dem Beginn einer medikamentösen Prophylaxe durchgeführt werden
- B Die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum sollte aufgrund der teilweise sehr schweren Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden
- C Die Stimulation des Nervus occipitalis ist ein gut verträgliches Verfahren, dessen Effekt sich allerdings meist erst nach einigen Wochen zeigt

- D Die tiefe Hirnstimulation zeigt gute Therapieergebnisse, schwere Nebenwirkungen kommen dabei nicht vor

7. Paroxysmale Hemikranie (PH) – welche Aussage ist richtig?

- A Die Erkrankung manifestiert sich meist schon vor dem 20. Lebensjahr
- B Eine Frequenz von <5 Attacken pro Tag ist typisch
- C Bei den meisten Patienten liegt eine Überexprimierung des 5-HT_{1B/1D}-Rezeptors vor
- D Aufgrund der kurzen Dauer der Attacken ist eine medikamentöse Akuttherapie nicht effektiv

8. Welche Maßnahme ist für die meisten Patienten mit paroxysmaler Hemikranie als Prophylaxe geeignet?

- A Indometacin als Dauertherapie
- B Diclofenac in Kombination mit Lithium
- C Niedrigdosiertes Topiramat
- D Tramadol-Pflaster

9. Welche Feststellung zum Short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT) ist falsch?

- A Die Schmerzen sind überwiegend orbital, supraorbital und temporal lokalisiert
- B Die Attacken dauern zwischen 5 und 240 Sekunden und können bis zu 200-mal pro Tag wiederkehren
- C Typisch ist der begleitende Tränenfluss
- D Wie beim Cluster-Kopfschmerz treten die Symptome überwiegend nachts auf

10. Welche Option scheint am besten für die SUNCT-Therapie geeignet zu sein?

- A Initialer Therapieversuch mit Lamotrigin
- B Sauerstoff-Inhalation
- C Perkutane trigeminale Ganglionkompression
- D Tiefe Hirnstimulation

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

Lösungen aus Heft 5/2012:

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Therapie trigemino-autonomer Kopfschmerzen

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 Abonnenummer*

Straße

PLZ/Ort

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

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



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakovigilanz**Porträt eines Enzyms – CYP2C19**

Unter den Cytochrom-P450-(CYP)-Enzymen der 2C-Familie, durch die ungefähr 20% aller Arzneistoffe metabolisiert werden, spielt CYP2C19 die größte Rolle. Zu den klinisch relevanten Substraten gehören unter anderem zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika sowie Clopidogrel und Protonenpumpenhemmer. In dieser Übersicht werden Substrate, Inhibitoren und Induktoren des Isoenzym CYP2C19 vorgestellt, die Bedeutung genetischer Polymorphismen angesprochen und die klinische Relevanz einiger Interaktionen beschrieben.

Das Enzym CYP2C19 ist am oxidativen Metabolismus zahlreicher Arzneistoffe beteiligt (Tab. 1) [7, 8]. Viele dieser Arzneistoffe werden allerdings von mehr als einem CYP-Enzym verstoffwechselt, wobei die Metabolisierung über CYP2C19 oft nur einen sekundären Weg darstellt. Bevorzugte Substrate von CYP2C19 sind Antidepressiva und Neuroleptika sowie Protonenpumpenhemmer und Clopidogrel.

Pharmakogenetik [9, 22, 26]

Das CYP2C19-Gen weist Polymorphismen auf, die Einfluss auf die CYP2C19-Enzymaktivität haben können. Je nach Genvariante lassen sich Metabolisierungstypen mit normaler, reduzierter, fehlender oder erhöhter Enzymaktivität unterscheiden.

3 bis 5% der Kaukasier sind langsame Metabolisierer („poor metabolizer“) für CYP2C19-Substrate, hauptsächlich verursacht durch das CYP2C19*2-Allel (681G>A [33]); ihnen fehlt ein funktionierendes Gen für die Synthese von CYP2C19. Bei Asiaten liegt dieser Anteil zwischen 12 und 23%.

Tab. 1. CYP2C19-Substrate

Arzneistoffgruppen	Arzneistoffe
Antipsychotika	Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin
Antidepressiva	Citalopram*, Clomipramin, Desipramin, Escitalopram*, Fluoxetin, Imipramin, Moclobemid*, Sertralin
Antiepileptika	Phenytoin, Phenobarbital
Protonenpumpeninhibitoren	Esomeprazol*, Lansoprazol*, Omeprazol*, Pantoprazol*, Rabeprazol*
Andere	Carisoprodol, Clobazam, Clopidogrel*, Diazepam*, Leflunomid, Methadon, Nelfinavir*, Proguanil*, Pentamidin*, Thalidomid*, Tilidin

*: der primäre Abbauweg erfolgt über CYP2C19

20% der Kaukasier sind intermediäre Metabolisierer. Beide Phänotypen können unter einer Normdosierung von CYP2C19-Substraten unerwünschte Arzneimittelreaktionen entwickeln. Einerseits kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, um eine Überdosierung oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden. Andererseits kann bei Gabe sogenannter Prodrugs, die durch CYP2C19 erst zu ihrer pharmakologisch aktiven Form metabolisiert werden (wie bei Clopidogrel [s. u.]), der Therapieerfolg bei diesen Patienten infrage gestellt sein.

Das CYP2C19*17-Allel (–806C>T [34]) führt zu einer erhöhten Enzymaktivität („ultrarapid metabolizer“) und liegt bei rund 20% der kaukasischen Bevölkerung vor. Patienten mit diesem Polymorphismus erfahren unter einer Normdosierung von CYP2C19-Substraten häufig keine Wirkung (Nonresponder-Typ). Eine Dosisanpassung kann in diesen Fällen den Therapieerfolg verbessern. Dosierungsempfehlungen für verschiedene Antidepressiva bei unterschiedlichen CYP2C19-Genotypen sind in einer Arbeit von Kirchheiner et al. zusammengestellt worden (Abb. 1) [18].

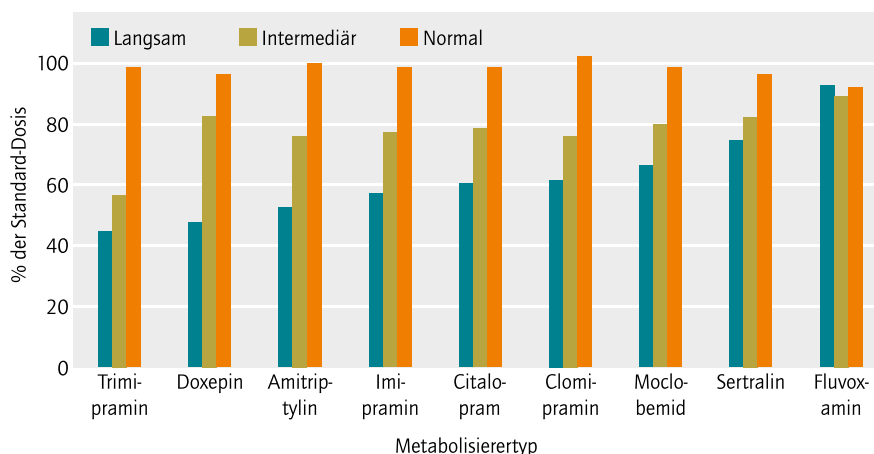


Abb. 1. Dosisanpassung für CYP2C19-Substrate bei Vorliegen verschiedener CYP2C19-Phänotypen [nach 18]

CYP2C19-Substrate, -Inhibitoren und -Induktoren

Für einige Arzneistoffe ist die Metabolisierung mittels CYP2C19 der primäre Weg. Diese wurden in Tabelle 1 mit einem Stern (*) versehen. Viele der anderen in Tabelle 1 genannten Arzneistoffe werden parallel bzw. in erster Linie von anderen CYP-Enzymen metabolisiert.

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

Tab. 2. Induktoren und Inhibitoren von CYP2C19

CYP2C19-Inhibitoren	CYP2C19-Induktoren
• Cimetidin	• Aminoglutethimid
• Delavirdin ¹	• Artemisinin
• Esomeprazol	• Johanniskraut
• Efavirenz	• Phenobarbital
• Felbamam	• Phenytoin
• Fluconazol	• Primidon
• Fluoxetin	• Rifampicin
• Fluvoxamin	• Ritonavir
• Isoniazid	
• Moclobemid	
• Modafinil	
• Omeprazol	
• Oxcarbazepin	
• Ticlopidin	
• Topiramam	
• Tranylcpromin	
• Voriconazol	

¹: nicht in der EU zugelassen

Der Metabolismus der mit Stern (*) versehenen Substrate kann durch Inhibitoren oder Induktoren signifikant verändert werden. Die wichtigsten Arzneistoffe, die als Induktoren oder Inhibitoren von CYP2C19 wirken können, sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Die Induktion von CYP2C19 wird, ähnlich wie bei CYP2C9, über die nukleären Rezeptoren PXR (Pregnane X receptor) und CAR (Constitutive androstane receptor) sowie den Glucocorticoid-Rezeptor vermittelt [4].

Auswirkungen genetischer Polymorphismen und klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen

Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Prodrug, das erst über das Cytochrom-P450-Enzymsystem in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird (Abb. 2). Dabei spielt das Enzym CYP2C19 eine große Rolle.

Auswirkungen genetischer Polymorphismen

Ein möglicher Grund für ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Clopidogrel („Clopidogrel-Resistenz“) könnte die genetisch bedingte Variabilität von CYP2C19 sein. Bei den langsamen Metabolisierern kann unter einer Clopidogrel-Therapie die Thrombozytenreaktivität soweit erhalten bleiben, dass nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) eine Stentthrombose nicht ausgeschlossen werden kann. Es ist in mehreren Studien gezeigt worden, dass das Vorlie-

gen von defizienten CYP2C19-Allelen bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Ereignisse bzw. Stentthrombosen assoziiert ist. So waren beispielsweise im Clopidogrel-Arm der TRITON-TIMI-38-Studie die Zahl der Stentthrombosen um das Dreifache und die Mortalität um die Hälfte erhöht, wenn die Patienten Träger eines defizienten CYP2C19-Allels waren [9, 11].

Einer Ende 2011 im Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlichten Metaanalyse zufolge hatte die Verlangsamung der Aktivierung von Clopidogrel bei langsamen Metabolisierern zwar messbare Auswirkungen auf die Thrombozytenfunktion, die Rate klinisch relevanter Ereignisse wies jedoch keine signifikante Veränderung auf [12].

Die FDA (Food and Drug Administration) hat im März 2010 mit einem Warnhinweis [10] in der Packungsbeilage von Clopidogrel (z.B. Plavix®) vor der reduzierten Effizienz von Clopidogrel bei langsamen Metabolisierern gewarnt und auf die Möglichkeit eines CYP2C19-Genests hingewiesen. Die EMA (European Medicines Agency) hat einen ähnlichen Hinweis in Präparaten für den europäischen Markt veranlasst [5]. Die American College of Cardiology Foundation (ACCF) und die American Heart Association (AHA) berichten dagegen, dass die Datenlage momentan ungenügend sei, um eine Genotypisierung und/oder Thrombozytenfunktionstestung routinemäßig zu empfehlen. Bis zur Durchführung einer großen randomisierten Studie sollten die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden [12].

Aktuell konnte in einer im Lancet veröffentlichten Pilotstudie [25] gezeigt werden, wie die Ergebnisse eines genetischen Schnelltests für eine personalisierte Therapie genutzt werden könnten. Dabei wird vor der Behandlung ein Schnelltest auf das Vorliegen des CYP2C19*2-Allels durchgeführt. In der Studie von Roberts et al. wurden die Patienten des einen Studienarms vor Durchführung einer PCI genotypisiert und erhielten bei Vorliegen mindestens eines CYP2C19*2-Allels statt 75 mg Clopidogrel 10 mg Prasugrel pro Tag; die Patienten des anderen Studienarms erhielten alle 75 mg Clo-

Es stand in der AMT

- Porträt eines Enzyms - CYP1A2. Arzneimitteltherapie 2011;29:269-73.
- Porträt eines Enzyms - CYP2C9. Arzneimitteltherapie 2012;30:123-5.
- Pharmakogenetik. Clopidogrel-Dosierung in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp. Arzneimitteltherapie 2012;30:95-6.

pidogrel pro Tag. Im Genotypisierungs-Studienarm (n=91) hatten alle 23 Träger mindestens eines defizienten Allels unter Prasugrel eine ausreichend gehemmte Thrombozytenreaktivität (P2Y12-Reaktivität unter 234 PRU). Im Kontrollarm (n=96) gab es ebenfalls 23 CYP2C19*2-Allel-Träger; bei sieben davon war die Thrombozytenreaktivität nur unzureichend gehemmt. Diese Studie zeigt, dass eine personalisierte Therapie auch im klinischen Alltag möglich ist. Sie war allerdings zu klein und die Nachbeobachtungs-

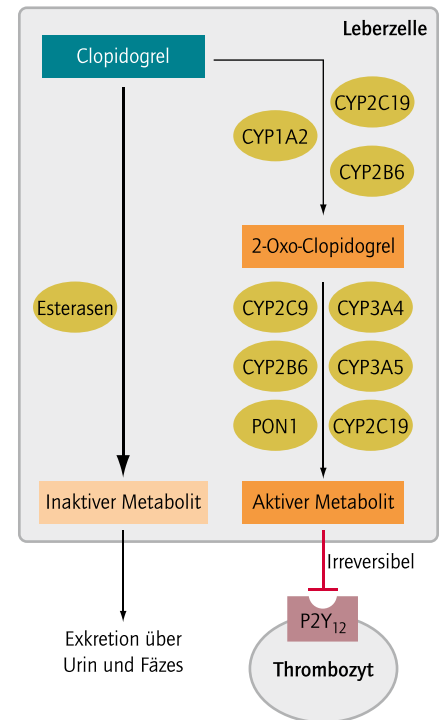


Abb. 2. Clopidogrel-Metabolismus [nach 27] Die Verstoffwechslung von Clopidogrel zum aktiven Metaboliten erfolgt über zwei oxidative Schritte. Der erste Schritt führt zur Bildung von 2-Oxo-Clopidogrel, anschließend erfolgt die Umwandlung zum aktiven Metaboliten. Die Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 sind daran beteiligt; einen Hauptanteil daran haben die Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4 [17]. PON1: Paraoxonase 1

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zeit zu kurz, um eine Auswirkung auf klinische Endpunkte, etwa die Rate der Stentthrombosen, zu ermitteln.

Derzeit wird der Einfluss der Pharmakogenetik in größeren klinischen Studien wie der PAPI-2(Pharmacogenomics of anti-platelet intervention-2)-Studie untersucht, an der 7200 Patienten teilnehmen sollen. Die Ergebnisse werden für Oktober 2014 erwartet.

Interaktionen mit Esomeprazol/Omeprazol [3, 15, 23, 28]

Clopidogrel wird als Prodrug über CYP2C19 aktiviert. Omeprazol, Esomeprazol und andere Arzneistoffe (Tab. 2) hemmen CYP2C19. Die klinische Relevanz dieser Interaktion ist weiterhin Gegenstand einer intensiven Debatte und von klinischen Studien.

Bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt werden, ist die Indikation für eine Verordnung von Protonenpumpenhemmern (PPI) nach wie vor streng zu stellen.

Citalopram/Escitalopram [14, 19, 20, 24, 30–32]

Die Metabolisierung erfolgt vor allem durch CYP2C19, weniger durch CYP3A4 und CYP2D6.

Auswirkungen genetischer Polymorphismen
Bei langsamen Metabolisierern ist eine möglicherweise relevante Plasmaspiegelerhöhung von Escitalopram/Citalopram beobachtet worden. Bislang liegen keine klinischen Daten dazu vor, inwieweit eine Plasmaspiegelkontrolle und Dosisanpassung sinnvoll sind.

Arzneimittelinteraktionen

Omeprazol und Esomeprazol hemmen CYP2C19 und vermögen die Plasmakonzentration von oral eingenommenen CYP2C19-Substraten wie Citalopram zu erhöhen. Über das Ausmaß dieser möglichen Interaktion liegen bei Citalopram/Escitalopram keine Daten vor.

Fluconazol vermag den Abbau von Citalopram über CYP2C19 zu hemmen und kann so zu erhöhten Plasmaspiegeln von Citalopram führen, verbunden mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Es wurden zwei Fälle einer vermutlichen Serotoninintoxizität bei dieser Kombination publiziert [20]. Auch ist das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung bei die-

ser Kombination erhöht. Fluconazol sollte daher nicht gleichzeitig angewendet werden.

Fluoxetin und Fluvoxamin vermögen über verschiedene Wege den Abbau von Citalopram zu hemmen, was zu einer Plasmaspiegelerhöhung von Citalopram führen kann. Aufgrund additiver Effekte zweier serotonerger Substanzen besteht bei dieser Kombination ein erhöhtes Risiko für eine Serotoninintoxizität. Eine Verstärkung der QTc-Zeit-Verlängerung ist möglich. Diese Interaktionen sind jedoch eher theoretischer Natur, da es unüblich ist, zwei Serotonin-Wiederaufnahmehemmer miteinander zu kombinieren.

Rifampicin beschleunigt den Abbau von Citalopram in klinisch relevantem Ausmaß. Diese induzierende Wirkung (CYP3A, CYP2C19) tritt 7 bis 10 Tage nach der Einnahme von Rifampicin ein, umgekehrt dauert es ebenso lange, bis die induzierende Wirkung verschwindet. Das neue Steady State kann erst nach 3 bis 4 Wochen erreicht werden. Die gleichzeitige Gabe sollte daher nach Möglichkeit nicht erfolgen, falls sie jedoch erforderlich ist, sollten die Plasmaspiegel von Citalopram überwacht und die Dosis sowohl beim An- als auch beim Absetzen von Rifampicin angepasst werden.

Auch Johanniskraut induziert den hepatischen Abbau von Citalopram, was zu verringerten Plasmaspiegeln und einer Wirkungsverminderung des Antidepressivums führen kann. Zusätzlich besteht bei dieser Kombination ein erhöhtes Risiko für eine Serotoninintoxizität. Die Substanzen sollten daher nicht gleichzeitig angewendet werden.

Diazepam [30–32]

Diazepam wird über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Bei einer Kombination mit dem CYP2C19-Hemmer Esomeprazol kam es zu einer 45%igen Erhöhung der Clearance von Diazepam. Ähnliches ist bei der gleichzeitigen Gabe von Omeprazol zu erwarten. Vorteilhafter ist es, bei gleichzeitiger Gabe von Esomeprazol oder Omeprazol ein Benzodiazepin zu wählen, das nicht über CYP-Enzyme abgebaut, sondern vorwiegend glucuronidiert wird, wie Oxazepam, Temazepam oder Lorazepam.

Eine relevante Wechselwirkung besteht zwischen Diazepam und Fluvox-

amin, das beide CYP-Abbauege von Diazepam hemmt und so zu erhöhten Plasmaspiegeln von Diazepam führt. Es kommt zu einer verstärkten und verlängerten Sedierung.

Phenobarbital und Phenytoin können den Metabolismus von Diazepam beschleunigen.

Esomeprazol/Omeprazol [1, 16, 29, 30–32]

Esomeprazol und Omeprazol werden hauptsächlich in der Leber über CYP2C19 metabolisiert; sie sind starke Inhibitoren des Enzyms.

Auswirkungen genetischer Polymorphismen
Bei „poor metabolizern“ von CYP2C19-Substraten wird Esomeprazol bzw. Omeprazol vor allem über CYP3A4 metabolisiert, wobei nach mehrmaliger Gabe die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) um 35 bis 65% und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 60% höher sind. Dies ist vermutlich klinisch nicht relevant.

Arzneimittelinteraktionen

Fluoxetin vermag den CYP2C19-vermittelten Metabolismus von Omeprazol zu hemmen, was zu erhöhten Plasmaspiegeln von Omeprazol und damit möglicherweise verstärkten Wirkungen und Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö, Obstipation, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen) führen kann.

Eine Studie mit gesunden Probanden, die Fluconazol eingenommen haben, zeigte eine Erhöhung der AUC und C_{max} von Omeprazol um das 6- bzw. 2-Fache [16]. Hierfür ist der starke inhibitorische Effekt von Fluconazol auf CYP2C19 verantwortlich.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Johanniskraut in therapeutischer Dosis kam es zu einem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von Esomeprazol. Eine Studie mit dem ähnlich metabolisierten Omeprazol ergab einen Abfall von C_{max} und AUC um 38 bis 50% [29].

Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol [30–32]

Diese Protonenpumpenhemmer werden hauptsächlich über CYP2C19 und teilweise auch über CYP3A4 metabolisiert. Von ihnen sind keine relevante Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen bekannt.

Prinzipiell ist bei der Kombination mit CYP-Inhibitoren und -Induktoren mit ähnlichen Interaktionen wie bei Omeprazol zu rechnen. Hierzu liegen bislang aber keine klinischen Daten vor.

Moclobemid [30–32]

Moclobemid wird hauptsächlich über CYP2C19 verstoffwechselt.

Topiramamat vermag CYP2C19 zu hemmen und somit den Abbau von Moclobemid zu verlangsamen, was zu erhöhten Plasmaspiegeln und damit verstärkten Wirkungen/unerwünschten Wirkungen des Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmers führen kann. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduktion erwogen werden. Vermutlich wird diese Hemmwirkung aber erst bei einer höheren Topiramamat-Dosis relevant.

In der Kombination mit Johanniskraut besteht ein erhöhtes Risiko für eine Serotoninintoxizität. Außerdem induziert Johanniskraut den hepatischen Metabolismus von Moclobemid, so dass es zu einer Wirkungsverminderung des MAO-Hemmers kommen kann. Die gleichzeitige Gabe sollte daher nicht erfolgen.

Pentamidin [30–32]

Das Antiprotozoikum Pentamidin wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Interaktionen mit starken Inhibitoren bzw. Induktoren sind möglich und wahrscheinlich, hierzu existieren jedoch keine klinischen Befunde.

Proguanil [30–32]

Proguanil wird hauptsächlich über CYP2C19 metabolisiert. Interaktionen mit starken Inhibitoren bzw. Induktoren sind möglich und wahrscheinlich, hierzu existieren jedoch keine klinischen Befunde.

Thalidomid [2, 22, 30–32]

Thalidomid wird über CYP2C19 aktiviert. Interaktionen mit starken Inhibitoren bzw. Induktoren sind möglich und wahrscheinlich, hierzu existieren jedoch keine klinischen Befunde. Bekannt ist, dass „poor metabolizer“ eine signifikant niedrigere Ansprechrate auf eine Thalidomid-Therapie aufweisen und „extensive metabolizer“ eine im Vergleich signifikant bessere Ansprechrate.

Nelfinavir [6, 30–32]

Der HIV-Protease-Inhibitor Nelfinavir wird über CYP3A4 und CYP2C19 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4- oder CYP2C19-Induktoren kann es zu einer Reduktion des therapeutischen Effekts kommen. Dokumentiert ist dies für Rifampicin (Abnahme der AUC um 82%) und Johanniskrautpräparate. Umgekehrt ist eine Wirkungs- bzw. Toxizitätssteigerung bei einer Kombination mit Enzym-inhibitoren möglich. Nelfinavir sollte daher nicht mit diesen Arzneistoffen kombiniert werden.

Fazit

Die beschriebenen Interaktionen belegen die klinische Relevanz pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen, die infolge einer Induktion oder Hemmung von CYP2C19 auftreten können. Bei vielen der genannten Kombinationen ist mit einer Wirkungsminde- rung, einem Wirkungsverlust oder sogar einer Toxizität zu rechnen. Bei Arzneistoffen, die vorwiegend über CYP2C19 metabolisiert werden, empfiehlt es sich, auf den gleichzeitigen Einsatz von Inhibitoren bzw. Induktoren dieses Isoenzym zu verzichten. Des Weiteren besitzen Polymorphismen im CYP2C19-Gen einen signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von CYP2C19-Substraten, der für Clopidogrel schon in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte. Die klinische Bedeutung sowie der Stellenwert und Nutzen einer Genotypisierung vor Beginn einer Therapie müssen noch in großen Studien evaluiert werden.

Portrait of an enzyme – CYP2C19

CYP2C19 is involved in the metabolism of some important drugs. Among these are clopidogrel, all proton pump inhibitors, some antidepressive and antipsychotic drugs. Metabolism of these substrates can be significantly altered due to inhibition or induction of CYP2C19 and polymorphisms in the CYP2C19 gene. Substrates, inhibitors and inducers of CYP2C19 and relevant genetic polymorphisms are reviewed and the clinically relevant drug drug interactions are demonstrated.

Key words: CYP2C19, substrates, inhibition, induction, pharmacokinetic interactions, polymorphisms

Literatur

- Andersson T, et al. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:523–37.
- Ando Y, Price DK, Dahut WL, Cox MC, et al. Pharmacogenetic associations of CYP2C19 genotype with in vivo metabolisms and pharmacological effects of thalidomide. *Cancer Biol Ther* 2002;6:669–73.
- Angiolillo DJ, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: Randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65–74.
- Chen Y, Goldstein JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab* 2009;10:567–78.
- Fachinformation Plavix®, Stand: Mai 2011.
- Fachinformation Viracept®, Stand: September 2011.
- Horn JR, Hansten PD. Get to know an enzyme: CYP2C19. *Pharmacy Times* 2008;5:32.
- <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm> (Zugriff am 30.04.2012).
- <http://pharmgkb.org> (Zugriff am 17.05.2012).
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm> (Zugriff am 15.06.2012).
- Hochholzer W, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011;123:2681–9.
- Holmes DR Jr, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA „boxed warning“: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321–41.
- Holmes MV, et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704–14.
- Jin Y, et al. Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. *J Clin Pharmacol* 2010;50:62–72.
- Juurink DN, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713–8.
- Kang BC, Yang CQ, Cho HK, Suh OK, et al. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2002;23:77–81.
- Kazui M et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92–9.
- Kirchheiner J et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442–73.
- Kukoyi O, Argo TR, Carnahan RM. Exacerbation of panic disorder with rifampin therapy in a patient receiving citalopram. *Pharmacotherapy* 2005;25:435–7.
- Levin TT, et al. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:372–7.

21. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:222–30.
22. Li Y, et al. Polymorphisms of CYP2C19 gene are associated with the efficacy of thalidomide based regimens in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:1246–9.
23. Oyetayo OO, Talbert RL. Proton pump inhibitors and clopidogrel: is it a significant drug interaction? *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:593–602.
24. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:281–90.
25. Roberts JD, et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet* 2012;379:1705–11.
26. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: Ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93–109.
27. Sangkuhl K. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:463–5.
28. Trenk D. Nach: Heinzl S. Protonenpumpenhemmer und Clopidogrel: Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nach Herzinfarkt? *Dtsch Arztebl* 2011;108:A-330.
29. Wang LS, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:191–7.
30. www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html (Zugriff am 30.04.2012).
31. www.fachinfo.de (Zugriff am 30.04.2012).
32. www.mediq.ch (Zugriff am 30.04.2012).
33. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994;269:15419–22.
34. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103–13.

— Bücherforum —

Leitfaden Klinische Prüfungen

von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Von Joachim A. Schwarz. Unter Mitwirkung von Gerd Juhl, Armin Koch, Barbara Sickmüller, Carsten Skarke, Axel Thiele und Rudolf H. Völler. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf 2011. 848 Seiten. Gebunden. 178,- Euro.

In ihrer 4. Auflage stellen sich die Autoren erneut der Herausforderung, umfassende Informationen darüber zu bieten, was es im Rahmen einer klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten an zulassungsrelevanten Regularien zu beachten gilt. Dabei werden an verschiedenen Stellen auch relevante Rechtsvorschriften der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) zitiert, beispielsweise wenn die Herstellung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten angesprochen wird. Auch spezielle Fragestellungen zu Compassionate Use, neuartigen Therapien, Gentherapien, Orphan-Drugs oder Phytopharmaka wurden nicht ausgeklammert.

Von Vorteil ist in diesem Zusammenhang zweifelsohne die Tatsache, dass die Autoren einschlägige Berufserfahrungen aus verschiedenen Sachverständigenausschüssen und Indus-

trieüberwachungen bzw. Expertisen auf dem Gebiet der Biostatistik und Pharmakovigilanz mitbringen. Die Kapitel sind durchgängig checklistenartig aufgebaut, was dem Leser die Übersicht der jeweiligen Anforderungen erleichtert. Auf Fragen wie: Welche Fülle von Einzelfragen gilt es im Rahmen einer anstehenden Inspektion zu beantworten? oder: Wie ist eine Kennzeichnung von Studienmedikationen konkret vorzunehmen? findet der Leser dadurch rasch eine Antwort. Bei den Erläuterungen der Regularien werden viele Details angesprochen, beispielsweise welche Formeln zur Creatinin-Clearance-Berechnung herangezogen werden, welche Modellsubstanzen für Interaktionsstudien vorzusehen sind oder wie Bioverfügbarkeitsstudien für Generika zu konzipieren sind. Allerdings werden in diesem Zusammenhang die aktuellen Diskussionen um die Critical-Dose-Drugs nicht angesprochen. Die Autoren beschäftigen sich außerdem mit gewissen Randgebieten, beispielsweise dem zulassungsabweichenden Einsatz von Arzneimitteln (Off-Label-Use), der Planung von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien oder den Nahrungsergänzungsmitteln. Allerdings werden die Themen teilweise nur sehr kurz angerissen, so dass sie unvollständig bleiben. Hier ist in zukünftigen Auflagen durchaus



eine tiefer gehende Darstellung wünschenswert. Sehr hilfreich sind die Übersichtstabellen für die Praxis, beispielsweise die WHO-Einteilung von Nebenwirkungen (Grad I–IV), Altersklassen (d. h. alter bzw. älterer Mensch), Alterseffekte, biometrische Nomenklaturen, pharmakoökonomische Kostenarten, aber auch Kommentare zur Kalkulation ausreichender Patientenzahlen. Das Buch ist eine Pflichtlektüre für alle Mitarbeiter, die mit Regularien und Methodiken von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu tun haben. Darüber hinaus ist es ein sehr hilfreiches Nachschlagewerk in Krankenhausapotheken und anderen Einrichtungen, die sich für Musterformulare, Checklisten und Definitionen rund um das Thema klinische Prüfung interessieren.

Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen

Klinische Studie

Langwirksame Insulinanaloga

Insulindegludec bei Typ-1-Diabetikern

Die Phase-III-Studie „BEGIN Basal-Bolus Type 1“ wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden langwirksamen Insulinanaloga Insulindegludec und Insulinglargin als Basistherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu vergleichen. Insulindegludec war ebenso wirksam wie Insulinglargin, das Risiko für nächtliche Hypoglykämien war aber unter Insulindegludec geringer. Das neue Insulinanalogon ist damit eine nützliche Weiterentwicklung der bisherigen langwirksamen Insuline.

Typ-1-Diabetiker werden in der Regel mit einer intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip behandelt. Ziel der Therapie ist es, den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren und das Risiko für Langzeitkomplikationen zu verringern. Der Blutzuckerspiegel sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, ohne dass dabei ausgeprägte Hypoglykämien auftreten. Unterzuckerungen können bei den Patienten Ängste vor neuen hypoglykämischen Episoden hervorrufen und so die Bereitschaft mindern, einen strikten Therapieplan einzuhalten. Nächtliche Hypoglykämien verschlechtern die Schlafqualität, das Allgemeinbefinden und die Leistungsfähigkeit.

Langwirksame Insulinanaloga wie Insulinglargin (Lantus®) und Insulindetemir (Levemir®) wirken bereits länger und bergen ein geringeres Risiko für Hypoglykämien als herkömmliche Verzögerungsinsuline (z.B. Protaphane®). Bei manchen Patienten hält die Wirkung dieser Insulinanaloga aber immer noch nicht lange genug an, um die Blutzuckerspiegel mit einer einmal täglichen Injektion zuverlässig kontrollieren zu können.

Insulindegludec ist ein neues langwirksames Insulinanalogon. Es lagert sich nach der Injektion zu Multihexameren zusammen, die langsam wieder in einzelne Moleküle zerfallen. So bildet sich im Unterhautfettgewebe ein Depot, aus dem das Insulin langsam und kontinuierlich an die Blutbahn abgegeben wird. Wegen dieser besonderen Eigenschaft hat Insulindegludec eine Halbwertszeit von mehr als

25 Stunden und eine Wirkungsdauer von über 40 Stunden. Es wird daher auch als ultralangwirksames Insulinanalogon bezeichnet.

Studiendesign

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulindegludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Type 1 wurde in der offenen Phase-III-Studie „BEGIN Basal-Bolus Type 1“ untersucht. Diese Studie war als „treat to target“ Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert. Eingeschlossen wurden Patienten, die bereits seit mindestens einem Jahr eine intensivierete Insulintherapie erhielten. Die Teilnehmer wurden randomisiert im Verhältnis 3:1 einer Behandlung über 52 Wochen mit Insulindegludec oder Insulinglargin zugeteilt. Diese Basisinsuline wurden jeweils einmal täglich subkutan appliziert: Insulindegludec wurde abends verabreicht, Insulinglargin immer zur selben Zeit, aber nicht zu einer bestimmten Tageszeit. Vor den Mahlzeiten injizierten alle Teilnehmer das kurzwirksame Insulinaspart (NovoRapid®).

Die Dosierungen der Insuline wurden anhand der Blutzuckerwerte der Patienten titriert, wobei sich die Dosierung des Basalinsulins nach dem morgendlichen Nüchternblutzuckerwert richtete und die des kurzwirksamen Insulins nach den Blutzuckerwerten vor der nächsten Mahlzeit bzw. vor dem Zubettgehen. Ziel war jeweils ein Wert ≥ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) und < 90 mg/dl (5,0 mmol/l). Es wurde empfohlen, zunächst die Dosis des Basalinsulins anzupassen und erst

dann an eine Änderung der Dosis des kurzwirksamen Insulins zu denken. Die Studie war nicht verblindet, weil für die Basalinsuline unterschiedliche Applikationssysteme (FlexPen® bzw. SoloStar®) verwendet wurden.

Primärer Endpunkt war die Verringerung des HbA_{1c}-Werts nach 52 Wochen gegenüber dem Ausgangswert in der „Intention-to-treat“-Population. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Nüchternblutzuckerwerte und das Auftreten von Hypoglykämien.

Ergebnisse

In die Studie wurden 629 Patienten eingeschlossen. 472 Patienten wurden Insulindegludec zugeteilt, 157 Insulinglargin. Der Abfall des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert: 7,7%) war – wie aufgrund des Treat-to-target-Designs erwartet – in beiden Gruppen gleich. Er betrug im Mittel 0,40 Prozentpunkte für Insulindegludec und 0,39 Prozentpunkte für Insulinglargin ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Der Anteil der Patienten, die bis zum Studienende den von Fachgesellschaften empfohlenen HbA_{1c}-Zielwert von $< 7\%$ (53 mmol/mol) erreichten, war in beiden Armen etwa gleich hoch (40 vs. 43%, Insulindegludec vs. Insulinglargin).

Der durchschnittliche selbst gemessene Nüchternblutzucker war bei den mit Insulindegludec behandelten Patienten signifikant niedriger als bei den mit Insulinglargin behandelten Patienten (7,3 vs. 7,8 mmol/l; Unterschied $-0,55$ mmol/l [-10 mg/dl], $p = 0,023$). Bei Studienende injizierten die Patienten der Insulindegludec-Gruppe pro Tag weniger Insulin als die Patienten der Insulinglargin-Gruppe.

Die Häufigkeit aller bestätigter und schwerer Hypoglykämien war unter beiden Therapien gleich. Nächtliche Hypoglykämien traten aber unter Insulindegludec signifikant seltener auf als unter Insulinglargin (4,41 vs. 5,86 Ereignisse pro Patientenjahr unter Therapie; Rate-Ratio 0,75; $p = 0,021$). Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel leicht bis mäßig und traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Diskussion

Insulindegludec verbessert die langfristige Blutzuckerkontrolle wie Insulinglargin. Im Vergleich zu diesem war aber der Nüchternblutzucker unter Insulindegludec vermindert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der angestrebte Nüchternblutzuckerwert bei einer Therapie mit Insulindegludec wegen des besonders flachen und stabilen pharmakokinetischen Profils des Insulins etwas niedriger angesetzt werden kann als bei einer Therapie mit Insulinglargin.

Das Risiko für nächtliche Hypoglykämien war unter Insulindegludec dennoch um 25% niedriger als unter Insulinglargin. Obwohl in beiden Gruppen nur ein geringer Teil (10% bzw. 15%) der bestätigten Hypoglykämien nachts auftraten, sind nächtliche Hypoglykämien zur Beurteilung des Hypoglykämierisikos unter den Basalinsulinen besser geeignet als Hypoglykämien, die tagsüber auftreten, weil nachts keine Bolusapplikationen interferieren. Insulinglargin wird in den ersten 12 Stunden zu 60% freigesetzt, Insulindegludec zu 50%. Bei Insulinglargin kann es daher in den ersten 12 Stun-

den eher zu Hypoglykämien kommen als bei Insulindegludec. Ob die vermehrten nächtlichen Hypoglykämien unter Insulinglargin damit zusammenhängen, ist unklar, weil der Zeitpunkt für die Injektion von Insulinglargin frei wählbar war und nicht dokumentiert wurde.

Dass in der Insulindegludec-Gruppe insgesamt geringere Mengen an Insulin appliziert wurden, lässt sich ebenfalls durch die unterschiedlichen Profile erklären: Offenbar muss bei Insulinglargin wegen der kürzeren Wirkungsdauer und des etwas steileren Plasmakonzentrationsprofils eine etwas höhere Dosis appliziert werden, um zu gewährleisten, dass die Blutzuckerspiegel über 24 Stunden hinweg ausreichend stark gesenkt werden.

Die Aussicht auf ein geringeres Hypoglykämierisiko könnte Patienten und Ärzte ermutigen, den Blutzuckerspiegel strenger einzustellen, so dass dadurch möglicherweise Langzeitkomplikationen verringert werden. Ob das Hypoglykämierisiko bei einer Therapie mit Insulindegludec auch in der Praxis niedriger ist als unter anderen Insulinen, wird sich allerdings erst noch zei-

gen müssen – schließlich ist bekannt, dass Hypoglykämien in klinischen Studien wegen der engmaschigen Kontrollen deutlich seltener auftreten als im klinischen Alltag.

Fazit

Mit Insulindegludec gelingt die Blutzuckerkontrolle gleich gut wie mit Insulinglargin. Das Risiko für nächtliche Hypoglykämien scheint aber unter dem besonders lang und gleichmäßig wirksamen Insulindegludec vermindert zu sein. Das könnte dazu beitragen, dass Typ-1-Diabetiker eine strengere Blutzuckereinstellung erzielen und diese beibehalten.

Literatur

Heller S, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1489-97.

Tahrani AA, et al. Insulin degludec: a new ultra-longacting insulin. *Lancet* 2012;379:1465-7.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Langwirksame Insulinanaloga

Insulindegludec bei Typ-2-Diabetikern

Die Phase-III-Studie „BEGIN Basal-Bolus Type 2“ wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden langwirksamen Insulinanaloga Insulindegludec und Insulinglargin als Basistherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu vergleichen. Insulindegludec war ebenso wirksam wie Insulinglargin, verursachte aber weniger Hypoglykämien. Eine suboptimale Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Unterzuckerungen ist damit möglicherweise nicht mehr gerechtfertigt.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 wurde früher als „nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus“ bezeichnet. Zahlreiche Patienten benötigen jedoch im Verlauf der Krankheit eine Insulintherapie – nicht wenige sogar eine intensiviertere Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip.

Das Auftreten von Hypoglykämien ist einer der wesentlichen Gründe,

warum der Blutzuckerspiegel bei vielen Patienten nicht gut eingestellt werden kann. Bei Typ-2-Diabetikern ist es besonders wichtig, Hypoglykämien zu vermeiden: nicht nur weil Unterzuckerungen für die Patienten unangenehm sind und dadurch die Compliance verschlechtern, sondern auch weil Hypoglykämien ein direktes kardiovaskuläres Risiko darstellen.

Studiendesign

Die Phase-III-Studie „BEGIN Basal-Bolus Type 2“ hatte ein ganz ähnliches Design wie die entsprechende Studie mit Typ-1-Diabetikern.

Die Studienteilnehmer waren seit mindestens sechs Monaten an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt und wurden seit mindestens drei Monaten mit Insulin behandelt, mit oder ohne zusätzliche orale Antidiabetika. Sie erhielten für 52 Wochen randomisiert einmal täglich Insulindegludec oder Insulinglargin (Lantus®) als Basalinsulin und zusätzlich Insulinaspart (NovoRapid®) zu den Mahlzeiten („treat-to-target“). Es stand den behandelnden Ärzten frei, zusätzlich eine bereits bestehende Behandlung mit Metformin (z.B. Glucophage®) und/oder Pioglitazon (z.B. Actos®) unverändert fortzuführen. Alle anderen oralen Antidiabetika mussten abgesetzt werden. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach 52 Wochen gegenüber dem Aus-

gangswert. Es wurde auf Nicht-Unterlegenheit geprüft.

Ergebnisse

Von den 1006 randomisierten Teilnehmern beendeten 829 die Studie planmäßig (618 Insulindegludec, 211 Insulinglargin).

Nach 52 Wochen hatte der HbA_{1c}-Wert in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert 8,3 bzw. 8,4%) abgenommen: unter Insulindegludec um 1,10 Prozentpunkte und unter Insulinglargin um 1,18 Prozentpunkte. Insulindegludec war Insulinglargin dabei nicht unterlegen. Auch bei anderen Wirksamkeitsparametern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die tägliche Gesamtdosis an Insulin war am Ende der Studie in beiden Gruppen gleich; Patienten mit Insulindegludec verwendeten aber tendenziell mehr Basalinsulin und weniger Bolusinsulin als Patienten der Insulinglargin-Gruppe.

Bestätigte Hypoglykämien waren unter Insulindegludec insgesamt (11,09 versus 13,63 Episoden pro Patientenjahr,

p=0,0359), in der Nacht (1,39 versus 1,84 Episoden pro Patientenjahr, p=0,0399) und tagsüber signifikant seltener als unter Insulinglargin.

Im Nebenwirkungsprofil und in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich die beiden Insuline nicht.

Diskussion

Für die Mehrheit der Ärzte ist Angst vor Hypoglykämien der Hauptgrund, warum sie bei Typ-2-Diabetikern kein Insulin einsetzen oder eine bestehende Insulintherapie nicht intensivieren. Infolgedessen nehmen sie häufig eine suboptimale Blutzuckereinstellung in Kauf. Wenn es ein Insulin gäbe, bei dem Hypoglykämien deutlich seltener auftreten würden als bisher, würden Ärzte dieses möglicherweise eher einsetzen oder höher dosieren, so dass eine bessere Blutzuckereinstellung erreicht werden könnte.

Ob sich die in der Studie gezeigte geringere Hypoglykämierate unter Insulindegludec wirklich in einem klinischen Nutzen niederschlägt, bleibt abzuwarten. Die Generalisierbarkeit der Ergeb-

nisse ist dadurch eingeschränkt, dass die Liste der Ausschlusskriterien sehr umfangreich und das Patientenkollektiv daher stark selektiert war. Viele Patienten, die in einer Diabetesklinik behandelt werden, wären demnach nicht zur Studie zugelassen worden.

Fazit

Auch Typ-2-Diabetiker können einen Nutzen von dem neuen langwirksamen Insulinanalogon haben, da unter einer Therapie mit Insulindegludec im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie bei gleicher Blutzuckerkontrolle weniger Hypoglykämien auftraten als unter Insulinglargin.

Quellen

Garber AJ, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498–507.

Tahrani AA, et al. Insulin degludec: a new ultra-longacting insulin. *Lancet* 2012;379:1465–7.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Aus Forschung und Entwicklung

Monoklonaler CD3-Antikörper

Teplizumab schützt Betazellen nur bei einem Teil der Typ-1-Diabetiker

Der monoklonale Antikörper Teplizumab wurde in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Typ-1-Diabetikern in einem frühen Krankheitsstadium untersucht. Ein schützender Effekt auf die Betazellen fand sich lediglich in nachträglichen Subgruppenanalysen, nicht aber in der Gesamtauswertung.

Diabetes mellitus Typ 1 wird als eine Autoimmunkrankheit verstanden, bei der die insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch autoaggressive CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten zerstört werden. Bei Diagnosestellung sind bei den Patienten etwa noch 30% der Betazellen intakt. Um deren Funktion zu erhalten, werden derzeit neue Therapiekonzepte mit monoklonalen Antikörpern klinisch erprobt, die bei Typ-1-Diabetikern so früh wie möglich nach der Diagnosestellung eingesetzt werden sollen. Die Antikörper sollen die Aktivität der autoaggressiven T-Zellen modulieren und damit die weitere Zerstörung der Betazellen verzögern. *Teplizumab* ist ein solcher humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an das CD3-Epitop der aktivierten T-Zellen bindet und die Signaltransduktion unterbricht.

Studiendesign

In der multizentrischen, verblindeten Protégé-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Teplizumab bei 516 mit Insulin behandelten Typ-1-Diabetikern untersucht, deren Erkrankung höchstens 12 Wochen zuvor diagnostiziert worden war. Die Patienten wurden in drei Altersgruppen stratifiziert (8–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–35 Jahre) und randomisiert einem von vier Behandlungsarmen zugeteilt. Die verschiedenen Behandlungsgemeinschaften umfassten jeweils zwei Zyklen im Abstand von einem halben Jahr. Pro Zyklus erhielten die Verum-Patienten Teplizumab in hoher Dosierung über 6 oder 14 Tage (Gesamtdosierung 2426 bzw. 9034 µg/m²) bzw. Teplizumab in niedriger Dosierung (Gesamtdosierung

2985 µg/m²) über 14 Tage. Der Antikörper wurde als 30-minütige i. v. Infusion verabreicht. Die Dosierung wurde in den ersten fünf Tagen stufenweise erhöht und an den folgenden Tagen beibehalten. Die Kontrollgruppe erhielt Plazebo-Infusionen.

Primäre Zielgröße der Studie war der Anteil der Patienten, der nach einem Jahr einen täglichen Insulinbedarf unter 0,5 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und einen HbA_{1c}-Wert unter 6,5% aufwies. Eine zweite primäre Zielgröße war die Veränderung des HbA_{1c}-Werts. Als sekundäre Zielgrößen wurden Veränderungen der Blutspiegel von C-Peptid, einem Marker für die Insulinsekretion aus dem Pankreas, ausgewertet sowie der Anteil der Patienten, die nach einem Jahr weniger als 0,5 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht benötigten und einen HbA_{1c}-Wert unter 7% erreichten.

Ergebnisse

Für die primären (Tab. 1) und sekundären Zielgrößen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Post-hoc-Analysen der Studiendaten zeigten, dass die C-Peptid-Spiegel bei

drei Patientengruppen, die mit der hohen Dosis über 14 Tage behandelt worden waren, signifikant weniger stark abnahmen als in der Plazebo-Gruppe. Dies betraf Kinder im Alter von 8 bis 11 Jahren (n=77, ca. 15% pro Gruppe), Patienten aus den USA (n=158) sowie Probanden, die spätestens sechs Wochen nach Diagnosestellung in die Studie aufgenommen worden waren.

Bei den Patienten, die mit Teplizumab behandelt wurden, trat als häufigste klinische Nebenwirkung (>50%) ein vorübergehender Hautausschlag auf (Plazebo: 20%). Infektionen waren in den Behandlungsgruppen nicht häufiger als bei den mit Plazebo behandelten Patienten, auch wenn in den Teplizumab-Gruppen während der Behandlung signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe eine vorübergehende Leukopenie auftrat (mehr Lymphopenien als Neutropenien). Beobachtet wurde ebenfalls ein leichter, vorübergehender Anstieg von Leberwerten (Aminotransferasen).

Kommentar

Vorangegangene Phase-II-Studien mit Anti-CD3-Antikörpern wie Teplizumab haben erste vielversprechende Ergebnisse geliefert: So ließ sich bei Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 die weitere Zerstörung der Betazellen über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren aufhalten.

In der jetzt veröffentlichten Phase-III-Studie konnten diese Ergebnisse nicht für das gesamte Probandenkollektiv bestätigt werden. Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass trotz der

Tab. 1. Ergebnisse für die primären Zielgrößen der Studie; die Werte unterscheiden sich nicht signifikant für die einzelnen Behandlungsarme [1]

Studienarm	Anteil der Patienten mit Insulinbedarf <0,5 U/kg und HbA _{1c} <6,5%	Veränderungen des HbA _{1c} vom Ausgangswert (Standardabweichung)
Hohe Dosis über 14 Tage	19,8% (41/207)	-0,41 Prozentpunkte (2,3)
Hohe Dosis über 6 Tage (dann 8 Tage Plazebo)	20,8% (22/106)	-0,36 Prozentpunkte (2,1)
Niedrige Dosis über 14 Tage	13,7% (14/102)	-0,33 Prozentpunkte (2,2)
Plazebo	20,4% (20/98)	-0,40 Prozentpunkte (2,7)

Verfehlung des eigentlichen Studienziels Patientengruppen identifiziert werden konnten, die vermutlich am meisten von einer Behandlung mit Teplizumab profitieren könnten. Diese Hypothese muss in weiteren prospektiven Studien aber noch überprüft werden. Derzeit wird Teplizumab in einer Studie an Verwandten von Typ-1-Diabetikern getestet, die selbst zwar noch nicht an Diabetes mellitus erkrankt

sind, bei denen aber Autoantikörper und eine gestörte Glucosetoleranz gefunden wurden. In dieser Studie soll untersucht werden, ob der monoklonale Antikörper den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder hinauszögern kann [3].

Quellen

1. Sherry N, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results

from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:487–97.

2. Bach J-F. Anti-CD3 antibodies for type 1 diabetes: beyond expectations. *Lancet* 2011;378: 459–60.
3. Teplizumab for Prevention of Type 1 Diabetes In Relatives "At-Risk". <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030861> (Zugriff am 18.06.2012).

Dr. Iris Hinneburg,
Halle (Saale)

Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse

Nur Teilerfolge mit dem neuen Thrombozytenfunktionshemmer Vorapaxar

Der PAR-1-Antagonist Vorapaxar führte zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und ischämischer Ereignisse bei Patienten nach einem Myokardinfarkt und mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Bei Patienten mit ischämischem Insult war die Substanz nicht wirksam. Die Behandlung mit Vorapaxar führte zu einem erhöhten Risiko mittelschwerer und schwerwiegender Blutungskomplikationen einschließlich intrakranieller Blutungen, so die Ergebnisse der multizentrischen Studie TRA-2-P-TIMI-50.

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung atherothrombotischer vaskulärer Ereignisse. Thrombozytenfunktionshemmer reduzieren eindeutig das Risiko von Myokardinfarkt, ischämischem Insult und vaskulärem Tod bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall und bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Der *Protease-aktivierte Rezeptor* (PAR) wird auf Thrombozyten exprimiert und ist ein wichtiger Promotor für die biologische Aktivität von Thrombin. Nach Bindung von Thrombin an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor werden intrazelluläre Signalkaskaden der Blutgerinnung in Gang gesetzt. Vorapaxar ist ein kompetitiver und selektiver Antagonist am PAR-1-Rezeptor und eine potente Substanz zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Studienziel und -design

In der TRA-2-P-TIMI-50-Studie (Thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events – thrombolysis in myocardial infarction 50 trial) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Vorapaxar

bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen untersucht [1]. Eingeschlossen wurden 26 449 Patienten, die in den letzten 12 Monaten (bis 2 Wochen vor Studieneinschluss) einen Myokardinfarkt oder einen ischämischen Insult erlitten hatten oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit hatten. Die Patienten erhielten entweder 2,5 mg Vorapaxar pro Tag oder Placebo. Die Behandlung erfolgte zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 30 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Studienergebnisse

Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre. 67% wurden nach einem Myokardinfarkt, 18% nach einem Schlaganfall und 14% wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit rekrutiert. Fast alle (98%) Patienten mit einem Myokardinfarkt erhielten Acetylsalicylsäure und 78% zusätzlich ein Thienopyridin (meist Clopidogrel). Von den Patienten mit Schlaganfall erhielten 81% Acetylsalicylsäure, 24% ein Thienopyridin und

19% Dipyridamol zusätzlich zu Acetylsalicylsäure. 91% der Patienten erhielten einen CSE-Hemmer und 73% einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Nach zwei Jahren Beobachtungszeit empfahl das Data and Safety Monitoring Board, den Studienarm mit den Patienten mit ischämischem Insult zu beenden, da sich hier ein signifikant erhöhtes Risiko intrakranieller Blutungen zeigte.

Nach drei Jahren Beobachtungszeit war der primäre Endpunkt bei 1028 Patienten (9,3%) in der Vorapaxar-Gruppe und bei 1176 Patienten (10,5%) in der Placebo-Gruppe aufgetreten; das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 13% (Tab. 1). Bei Patienten ohne einen Schlaganfall in der Vorgeschichte betrug die Risikoreduktion 1,3 Prozentpunkte. Das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod oder Herzinfarkt war in der Vorapaxar-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe um 0,9 Prozentpunkte reduziert (7,3% vs. 8,2%).

Betrachtete man die Endpunkte einzeln, war der signifikante Behandlungseffekt auf die Reduktion kardialer Ereignisse zurückzuführen (Tab. 1). Schlaganfälle wie auch speziell ischämische Insulte wurden nicht statistisch signifikant reduziert, auch die Sterblichkeit war identisch.

Mittelschwere oder schwere Blutungen traten bei 4,2% der Patienten auf, die Vorapaxar erhielten, und bei 2,5% der Patienten, die Placebo einnahmen (HR 1,66; 95%-KI 1,43–1,93; $p < 0,001$). Intrakranielle Blutungen traten bei 102 Patienten (1,0%) in der Vorapaxar-Gruppe und bei 53 Patienten (0,5%) in der Placebo-Gruppe auf (HR 1,94; 95%-KI 1,39–2,70; $p < 0,001$). Bei Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte war die Rate höher: bei 2,4% der

Tab. 1. Auswahl klinischer Endpunkte nach drei Jahren [1]

	Vorapaxar	Plazebo	HR (95%-KI)	p-Wert
Kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall	1028 (9,3%)	1176 (10,5%)	0,87 (0,80-0,94)	< 0,001
Kardiovaskulär bedingter Tod oder Herzinfarkt	789 (7,3%)	913 (8,2%)	0,86 (0,78-0,94)	0,002
Kardiovaskulär bedingter Tod	285 (2,7%)	319 (3,0%)	0,89 (0,76-1,04)	0,15
Herzinfarkt	564 (5,2%)	673 (6,1%)	0,83 (0,74-0,93)	0,001
Schlaganfall gesamt	315 (2,8%)	324 (2,8%)	0,97 (0,83-1,14)	0,73
Ischämischer Schlaganfall	250 (2,2%)	294 (2,6%)	0,85 (0,72-1,01)	0,06

HR: Hazard-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

Patienten, die Vorapaxar einnahmen, traten intrakranielle Blutungen auf im Vergleich mit 0,9% in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,001$).

Kommentar

Die Studie zeigt, dass neue, potente Thrombozytenfunktionshemmer wie PAR-1-Rezeptorantagonisten in der Lage sind, in Kombination mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern

kardiovaskuläre Ereignisse signifikant zu reduzieren. Dies wird allerdings mit einer erhöhten Rate von mittelschweren und schweren Blutungskomplikationen erkauft. Das Studiergebnis macht es sehr schwer, den therapeutischen Nutzen, nämlich eine Verringerung von Myokardinfarkten und kardiovaskulären Todesfällen, gegen das erhöhte Blutungsrisiko abzuwägen. Wie in anderen Studien

mit neueren potenten Thrombozytenfunktionshemmern zeigt sich, dass das Risiko von intrakraniellen und intrazerebralen Blutungen durch diese Therapieansätze signifikant erhöht wird und der therapeutische Nutzen daher verloren gehen kann.

Wenn überhaupt, wird Vorapaxar bei Patienten nach einem Myokardinfarkt eingesetzt werden können, aber nicht bei Patienten nach einem ischämischen Insult. Enttäuschende Ergebnisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom [2] lassen allerdings auch eine zukünftige Anwendung in der kardiovaskulären Sekundärprävention unwahrscheinlich erscheinen.

Quelle

1. Morrow DA, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
2. Tricoci P, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Therapiehinweise

Mukoviszidose

Ivacaftor, eine kausale Therapie für Patienten mit zystischer Fibrose

In einer Phase-III-Studie verbesserte die Einnahme von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose und einer G551D-CFTR-Mutation die Lungenfunktion signifikant gegenüber Plazebo. Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, hatten darüber hinaus ein geringeres Risiko für akute Exazerbationen und nahmen an Gewicht zu.

Weltweit leiden etwa 70 000 Menschen an zystischer Fibrose (Mukoviszidose). Diese Erkrankung wird durch Mutationen des CFTR-Gens verursacht, die dazu führen, dass das Translationsprodukt dieses Gens, das CFTR-Protein (Infokasten), nicht oder in zu geringer Menge in der Membran von Epithelzellen eingelagert wird oder nicht voll funktionsfähig ist.

Bei der Mehrheit der Mukoviszidose-Patienten fehlt die Aminosäure Phenylalanin in Position 508 des CFTR-Proteins. Durch diese sogenannte

ΔF508-Mutation wird das Protein falsch gefaltet und vorzeitig abgebaut. Bei anderen Patienten sind zwar CFTR-Proteine an der Zelloberfläche vorhanden, sie funktionieren aber nicht richtig. Ursache einer solchen Durchlassfunktionsstörung ist häufig eine G551D-Mutation, also eine Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure. Von dieser Mutation sind vermutlich etwa 4% aller Mukoviszidose-Patienten betroffen. In Zellen mit G551D-CFTR-Mutation er-

Infokasten: das CFTR-Protein

Der Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) ist bei Gesunden in der apikalen Membran von Epithelzellen der Atemwege, der Schweißdrüsen sowie der Bauchspeicheldrüse und anderer Organe des Verdauungstrakts eingelagert. Bei dem Protein handelt es sich um einen ATP-abhängigen Anionenkanal, der Chlorid aus dem Zellinneren nach außen transportiert. Daneben ist das CFTR-Protein für die Sekretion von Bicarbonat sowie den Transport von Wasser und Natriumionen von Bedeutung. Der Öffnungszustand des Kanals wird reguliert durch die cAMP-abhängige, Proteinkinase-A-vermittelte Phosphorylierung des CFTR-Proteins.

[Rogan MP et al. *Chest* 2011;139:1480-90]

höht der Wirkstoff *Ivacaftor* (VX-770) die Öffnungswahrscheinlichkeit von CFTR-Kanälen. Die Substanz verstärkt den Transport von Chloridionen durch aktivierte CFTR-Kanäle und wird daher auch als *CFTR-Potentiator* bezeichnet. Eine Phase-II-Studie zur Sicherheit von Ivacaftor, an der 39 erwachsene Patienten mit zystischer Fibrose teilnahmen,

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lieferte vielversprechende Ergebnisse, die nun in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie untermauert und erweitert wurden.

Phase-III-Studie

An der Studie nahmen 161 Patienten mit zystischer Fibrose und einer G551D-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens teil. Sie waren mindestens 12 Jahre alt (Mittelwert: 25,5 Jahre) und ihre Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde, FEV₁) betrug im Mittel 63,6% des Sollwerts. Die Teilnehmer wurden nach gültigen Therapiestandards behandelt. So erhielten 69% der Patienten Dornase alfa (Pulmozyme®), 63% orales Azithromycin (z.B. Zithromax®) und 39% inhalierbares Tobramycin (z.B. Bramitob®). Zusätzlich bekamen sie randomisiert für 48 Wochen Ivacaftor (150 mg oral alle 12 Stunden) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Einsekundenkapazität während der ersten 24 Wochen.

Ergebnisse

Bis Woche 24 verbesserte sich die Einsekundenkapazität in der Verum-Gruppe um 10,4 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert; in der Placebo-Gruppe verschlechterte sie sich dagegen um 0,2 Prozentpunkte ($p < 0,001$ Verum vs. Placebo). Eine Wirkung von Ivacaftor auf die FEV₁ war bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn mit einer Verbesserung um 9,3 Prozentpunkte nachweisbar. Der Behandlungseffekt blieb über die gesamten 48 Wochen erhalten (Abb. 1).

Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für akute Exazerbationen: Der Anteil der Patienten, die bis Woche 48 noch keine Exazerbation erlitten hatten, betrug in der Verum-Gruppe 67% und in der Placebo-Gruppe 41% (Hazard-Ratio 0,455; $p = 0,001$). Die verbesserte Lungenfunktion zeigte sich auch in der subjektiven Wahrnehmung der Patienten. Wie stark die Atemwegs-Symptome die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigten, wurde mithilfe eines Fragebogens erfasst (Respiratory domain des Cystic fibrosis questionnaire revised [CFQ-R]). Bei dieser Befragung konnten maximal 100 Punkte erreicht werden, wobei die

Punktzahl umso höher war, je weniger die Symptome ausgeprägt waren. In der Ivacaftor-Gruppe verbesserten sich die Werte auf dieser Skala bis Woche 48 um 5,9 Punkte, während sie sich in der Placebo-Gruppe um 2,7 Punkte verschlechterten ($p < 0,001$).

In der Verum-Gruppe nahmen die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe stärker an Gewicht zu (+3,1 vs. +0,4 kg; $p < 0,001$). Mukoviszidose-Patienten haben häufig Schwierigkeiten, ihr Gewicht zu halten oder zuzunehmen. Durch die systemische Gabe eines Wirkstoffs, der die Funktion der *CFTR*-Proteine verbessert, könnte auch die Funktion der Epithelien im Gastrointestinaltrakt verbessert werden. Ob die Gewichtszunahme unter Ivacaftor tatsächlich auf diesem Mechanismus beruht, ist noch nicht bekannt; sie ist aber ein willkommener Begleiteffekt. Die *CFTR*-Kanäle haben eine zentrale Bedeutung für die Rückresorption von Chlorid in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen. Eine erhöhte Chlorid-Konzentration im Schweiß (Grenzwert: 60 mmol/l) ist daher ein Kriterium für die Diagnose der Mukoviszidose. Dass Ivacaftor bei den Studienteilnehmern die Funktion der *CFTR*-Kanäle verbesserte, zeigte sich daran, dass die Chlorid-Konzentration im Schweiß durch die Einnahme von Ivacaftor deutlich verringert wurde. So betrug die Chlorid-Konzentration in Woche 24 in der Placebo-Gruppe im Mittel 100,0 mmol/l und in der Ivacaftor-Gruppe 47,8 mmol/l. In Woche 48 zeigte sich ein Behandlungseffekt von -48,1 mmol/l ($p < 0,001$).

Die Wirkungen von Ivacaftor waren unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten sowie vom Schweregrad der Erkrankung. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Ausblick

Die Studie läuft als offene Studie weiter, um die Langzeitwirkungen einer Therapie mit Ivacaftor zu untersuchen. In den USA wurde Ivacaftor Anfang 2012 unter dem Handelsnamen „Kalydeco“ zugelassen für die Behandlung von Patienten ab sechs Jahren mit zystischer Fibrose und G551D-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens. Die Kosten für eine Behandlung mit Ivacaftor belaufen sich dort auf

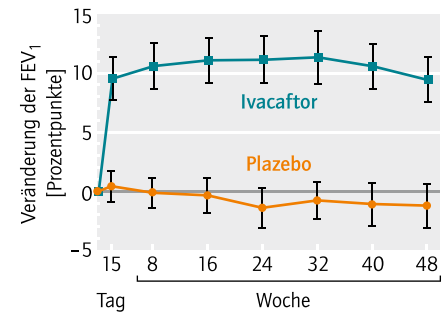


Abb. 1. Ivacaftor (150 mg 2-mal täglich) verbesserte die Einsekundenkapazität (FEV₁ [% des Sollwerts]) von Patienten mit zystischer Fibrose und G551D-Mutation signifikant gegenüber Placebo [Ramsey BW, et al]. Dargestellt ist die absolute Veränderung der FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwert: 63,5 bzw. 63,7% des Sollwerts) unter Ivacaftor (n=77-83 Patienten pro Messzeitpunkt) bzw. Placebo (n=68-78).

rund 294 000 US-Dollar pro Patient und Jahr.

In Europa wurde die Zulassung ebenfalls beantragt. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) sprach im Mai 2012 eine Zulassungsempfehlung für Ivacaftor aus; über die Zulassung wird demnach in den nächsten Wochen entschieden.

Fazit

Die Entdeckung des *CFTR*-Proteins und das zunehmende Verständnis der Zusammenhänge zwischen Mutationen im *CFTR*-Gen und der Entstehung einer zystischen Fibrose waren die Basis für die Entwicklung von Ivacaftor. Wenn dieses auf dem deutschen Markt eingeführt wird, steht erstmals eine kausale Therapie für Mukoviszidose zur Verfügung, wenn auch nur für bestimmte Patienten. Diese haben aber einen merklichen Vorteil von einer Behandlung mit Ivacaftor.

Quellen

- Ramsey BW, et al. A *CFTR* potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
- Accurso FJ, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-*CFTR* mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003.
- Welsh MJ. Targeting the basic defect in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:2056-7.
- Corbyn Z. Promising new era dawns for cystic fibrosis treatment. *Lancet* 2012;379:1475-6.
- European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation) Kalydeco ivacaftor, 24 May 2012 (EMA/CHMP311973/2012).

Bettina Christine Martini,
Legau

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Erhöhtes Risiko bei langer Natalizumab-Therapie und positivem JCV-Antikörperstatus

Das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) ist im Allgemeinen gering. Es steigt aber deutlich bei Patienten mit positivem JC-Virus-Antikörpernachweis, vorheriger immunsuppressiver Therapie und bei länger als zwei Jahre dauernder Natalizumab-Behandlung. Dies ergab eine Analyse von Daten aus Postmarketing-Untersuchungen, klinischen Studien und einem schwedischen Register.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine gefürchtete Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Natalizumab. In einer Analyse der Herstellerfirma wurde nun das PML-Risiko von Patienten mit multipler Sklerose (MS) in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren quantifiziert. Weil die PML selten auftritt, wurden für die Analyse Daten aus unterschiedlichen Quellen verwendet, und zwar aus Postmarketing-Untersuchungen, klinischen Studien und einem unabhängigen schwedischen Register. Untersucht wurde, ob die Häufigkeit der PML mit dem Vorliegen von Antikörpern gegen das JC-Virus, mit einer früheren immunsuppressiven Behandlung und mit der Dauer der Natalizumab-Behandlung

(1 bis 24 Monate vs. 25 bis 48 Monate) assoziiert war.

Zum Zeitpunkt der Analyse Ende Februar 2012 waren weltweit 212 bestätigte Fälle einer PML unter Natalizumab-Therapie bekannt. 99 571 Patienten waren mit Natalizumab behandelt worden, was 209 123 Patientenjahren und einer PML-Inzidenz von 2,1 Fällen/1 000 Patienten entsprach.

Das PML-Risiko war umso höher, je länger die Patienten mit Natalizumab therapiert worden waren. Zudem waren Patienten mit PML zuvor häufiger mit Immunsuppressiva behandelt worden als Patienten ohne PML. Zwischen der Dauer der immunsuppressiven Therapie sowie der Pause zwischen Immunsuppressiva- und Natalizumab-Behandlung ließ sich jedoch kein Zu-

sammenhang mit der PML-Häufigkeit erkennen.

5 896 Patienten waren vor der Natalizumab-Behandlung auf JCV-Antikörper getestet worden, wobei 54,9% positiv waren. Hieraus wurde eine PML-Inzidenz von 3,87/1 000 Patienten bei positivem JCV-Antikörper-Nachweis und von 0/1 000 Fällen bei Patienten ohne JCV-Antikörper errechnet. Das PML-Risiko ist also bei Patienten ohne JCV-Antikörper gering, allerdings können sie sich auch jederzeit während der Natalizumab-Behandlung mit dem Virus infizieren.

Besonders stark gefährdet sind nach dieser Analyse Antikörper-positive Patienten, die zuvor mit Immunsuppressiva behandelt worden waren und die mindestens 25 Monate Natalizumab erhalten haben. Die Inzidenz betrug hier 11,1/1 000 Patienten, es erkrankte also einer von 90 Patienten an einer PML (Tab. 1).

Ähnliche Ergebnisse zum JCV-Antikörper-Status erbrachte eine aktuell publizierte deutsche Studie, in der 58,8% von 2 253 mit Natalizumab behandelten MS-Patienten JCV-Antikörper-positiv waren. Alle zehn Patienten mit PML als Komplikation waren ebenfalls Antikörper-positiv.

Quellen

1. Bloomgren G, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
2. Ropper A. Predicting risk of progressive multifocal leukoencephalopathy from natalizumab. *N Engl J Med* 2012;366:1938–9.
3. Trampe AK, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012;78:1736–42.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tab. 1. Risiko (Rate/1 000 Patienten) einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei JCV-Antikörper-positiven MS-Patienten in Abhängigkeit von der Natalizumab-Behandlungsdauer und dem vorangegangenen Einsatz von Immunsuppressiva [nach 2]

Dauer der Natalizumab-Behandlung	Keine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva	Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
1 bis 24 Monate	< 1	2
25 bis 48 Monate	5	11

Makrolid-Antibiotika

Azithromycin erhöht kardiovaskuläres Risiko

Eine fünf Tage dauernde Therapie mit Azithromycin (z. B. Zithromax®) erhöht das Risiko für einen kardiovaskulären Tod. Im Vergleich zu Amoxicillin wurden 47 zusätzliche kardiovaskulär bedingte Todesfälle pro 1 Mio. Therapiezyklen mit Azithromycin beobachtet. Bei hohem kardialem Risiko stieg die Zahl jedoch auf 245 zusätzliche Todesfälle pro 1 Mio. Therapiezyklen. Dies ergab eine Analyse der Daten von Patienten aus dem Tennessee-Medicaid-Programm.

Schon länger ist bekannt, dass die Makrolid-Antibiotika *Erythromycin* und *Clarithromycin* zu schweren ventriku-

lären Rhythmusstörungen (Torsade de pointes) führen können. Azithromycin galt bislang als relativ wenig kardio-

toxisch, in den letzten Jahren gab es jedoch vermehrt Berichte zu proarrhythmischen Wirkungen dieses Makrolids. In der Fachinformation heißt es hierzu: „Unter einer Behandlung mit anderen Makroliden wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet mit der Gefahr, dass sich Arrhythmien oder Torsade de pointes entwickeln. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Wirkungen kann ein vergleichbarer Effekt von Azithromycin nicht vollständig ausgeschlossen werden.“ Deshalb sollte Azithromycin laut

Fachinformation nicht bei entsprechend gefährdeten Patienten angewendet werden.

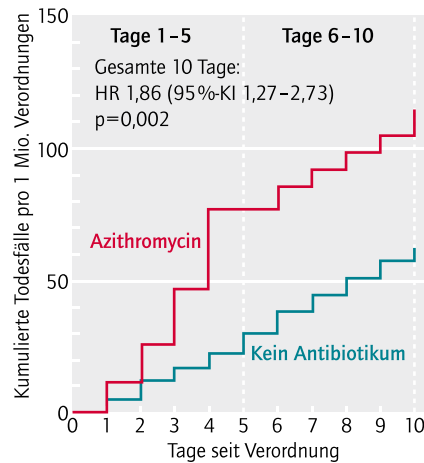
Um das Risiko kardiotoxischer Effekte unter Azithromycin besser einschätzen zu können, wurde nun in einer retrospektiven Kohortenstudie die Sterblichkeit von Azithromycin-behandelten Patienten untersucht.

Studiendesign

Die analysierten Daten stammten von 347 795 Patienten aus dem Tennessee-Medicaid-Programm, die zwischen 1992 und 2006 Azithromycin erhalten hatten und bestimmte Einschlusskriterien erfüllten. So durften sie nicht an einer lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankung leiden und in den letzten 30 Tagen nicht hospitalisiert worden sein. Als Kontrollgruppen dienten „gematchte“ Patienten ohne Antibiotika-Therapie (n=1 391 180) sowie Patienten, die mit Amoxicillin (n=1 348 672), Ciprofloxacin (n=264 626) oder Levofloxacin (n=193 906) behandelt worden waren. Primäre Studienendpunkte waren kardiovaskuläre Todesfälle und Todesfälle jeder Ursache.

Ergebnisse

Bei den Patienten, die Azithromycin über fünf Tage einnahmen, waren die



Zahl der Todesfälle

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Azithromycin	4	5	7	10	3	0	2	2	2	3
Kein Antibiotikum	7	10	6	8	10	11	8	9	9	6

Abb. 1. Kardiovaskulär bedingte Todesfälle bei Patienten, die über fünf bis zehn Tage Azithromycin oder kein Antibiotikum einnahmen [nach Ray WA et al.]

Zahl kardiovaskulärer Todesfälle (Hazard-Ratio [HR] 2,88; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,79–4,63; $p < 0,001$) sowie die Zahl aller Todesfälle (HR 1,85; 95%-KI 1,25–2,75; $p = 0,002$) signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten, die keine Antibiotika erhielten. Bei Einnahme über zehn Tage war das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls signifikant

höher (Abb. 1), das Gesamtmortalitätsrisiko unterschied sich jedoch nicht von den Patienten ohne Antibiotika-Behandlung.

Bei Patienten, die Amoxicillin einnahmen, waren das kardiovaskuläre sowie das Gesamtmortalitätsrisiko nicht erhöht. Im Vergleich zu Amoxicillin erhöhte Azithromycin das Risiko für kardiovaskulären Tod (HR 2,49; 95%-KI 1,38–4,50; $p = 0,002$) und alle Todesfälle (HR 2,02; 95%-KI 1,24–3,30; $p = 0,005$). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes war mit Azithromycin auch signifikant höher als bei Einnahme von Ciprofloxacin, es unterschied sich jedoch nicht signifikant, wenn die Patienten Levofloxacin erhielten.

Die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) kündigte in einer ersten Stellungnahme an, die Risikobewertung von Azithromycin aufgrund dieser Ergebnisse zu überprüfen.

Quellen

Ray WA et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.
FDA Safety Alert vom 17. Mai 2012 (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm304503.htm?source=govdelivery>).

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Chronische Hepatitis C

Reduktion der Ribavirin-Dosis bei Anämie verringert Heilungsrate nicht

Statt eine therapieassoziierte Anämie, die sich unter einer Boceprevir-haltigen Tripeltherapie entwickelt, mit Erythropoetin zu behandeln, kann auch die Ribavirin-Dosis reduziert werden – ohne Auswirkung auf die Heilungsrate. Diese Studienergebnisse, die auf dem 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) in Barcelona/Spanien [1] vorgestellt wurden, bestätigten die Ribavirin-Dosisreduktion als Mittel der Wahl bei einer Anämie unter einer HCV-Tripeltherapie.

Anämie ist eine häufige Nebenwirkung unter der bisherigen Standardtherapie Peginterferon alfa und Ribavirin (peg-

IFN/RBV) bei chronischer Hepatitis C-(HCV)-Infektion und wird häufig durch eine Reduktion der Ribavirin-

Dosis bewältigt. Wird ein HCV-Proteasehemmer wie Boceprevir (Victrelis®) oder Telaprevir (Incivo®) zu pegIFN/RBV hinzugefügt, erhöht sich die Anämierate weiter. In der SPRINT(Serine protease inhibitor therapy)-2-Studie, der Zulassungsstudie für Boceprevir mit therapienaiven Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1, entwickelte sich unter pegIFN-alfa-2b/RBV bei 29% und unter Boceprevir plus pegIFN-alfa-2b/RBV bei 49% der Patienten eine Anämie [2]. Insgesamt 13% der Patienten aus dem pegIFN/RBV-Arm und 21% der Patienten aus dem Boceprevir-Arm benötigten wegen einer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) eine Dosisreduktion

von Ribavirin. In der Zulassungsstudie für Telaprevir (ADVANCE) mit therapie-naiven Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 trat eine Anämie bei 19% der Patienten unter pegIFN-alfa-2a/RBV und bei 37 bis 39% unter Telaprevir plus pegIFN-alfa-2a/RBV auf [3]. In den Zulassungsstudien für Boceprevir konnte eine Anämie auch mit Erythropoetin behandelt werden (in Deutschland ist Erythropoetin nicht zur Behandlung der Anämie im Rahmen einer HCV-Therapie zugelassen).

Ribavirin-Dosisreduktion versus Erythropoetin

Ob sich bei einer therapieassoziierten Anämie eine Reduktion der Ribavirin-Dosis im Vergleich zur Behandlung mit Erythropoetin auf die Wirksamkeit der Tripeltherapie auswirkt, wurde in einer offenen Phase-III-Studie untersucht, an der 687 therapie-naive Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 teilnahmen. Die Patienten erhielten die übliche Boceprevir-Therapie: zunächst eine vierwöchige Lead-in-Phase mit Peginterferon-alfa 2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (gewichtsadaptiert 600–1400 mg/Tag) und danach zusätzlich je nach Ansprechen in Woche acht 24 oder 44 Wochen lang Boceprevir (3×täglich 800 mg). Insgesamt 500 Patienten entwickelten im Verlauf der Behandlung eine Anämie, definiert als Hämoglobinwert <10 g/dl. Diese Patienten wurden beim Auftreten der Anämie randomisiert entweder mit einer um 200 bis 400 mg reduzierten Ribavirin-Dosis oder mit 40000 I.E. Erythropoetin pro Woche behandelt. Falls der Hämoglobinwert danach weiter bis auf ≤8,5 g/dl sank, konnte entweder die Ribavirin-Dosis um weitere 200 mg verringert oder Erythropoetin bzw. Transfusionen eingesetzt werden. Die Therapie wurde in dieser Studie bei einem Hämoglobinwert von ≤7,5 g/dl abgebrochen.

Die Wirksamkeit der Tripeltherapie unterschied sich zwischen der Gruppe mit Ribavirin-Dosisreduktion und der mit Erythropoetin behandelten Gruppe nicht (Abb. 1). Jeweils 82% der Patienten hatten am Ende der Therapie eine nicht nachweisbare Viruslast (EOT[End of treatment]-Response) und jeweils 71% erreichten ein anhaltendes

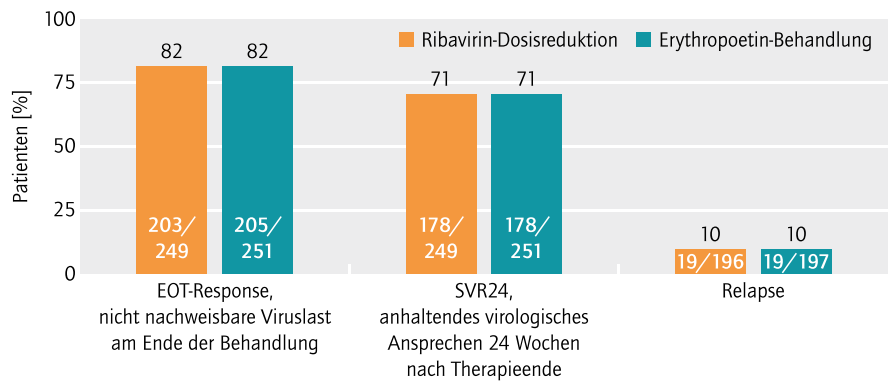


Abb. 1. Ansprechraten bei Anämie-Patienten mit einer Ribavirin-Dosisreduktion im Vergleich mit einer Erythropoetin-Behandlung (nach [1])

EOT: end of treatment; SVR: sustained virological response

virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie (sustained virological response, SVR 24), was als Heilung angesehen wird. In beiden Studienarmen nahm die Viruslast bei jeweils 10% wieder zu, nachdem sie zuvor nicht mehr nachweisbar war (Relapse). Bei 82% der Patienten aus der Gruppe mit Ribavirin-Dosisreduktion und bei 62% der Patienten aus der Erythropoetin-Gruppe war nach der initialen Anämie-Behandlung keine weitere Therapie der Anämie notwendig. Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (jeweils >30%) waren Anämie (69% in der Gruppe mit Ribavirin-Dosisreduktion vs. 61% in der Erythropoetin-Gruppe) sowie Neutropenie, Diarrhö, Übelkeit, Dysgeusie, Fatigue, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Haarausfall. Auch die typischen Nebenwirkungen unter einer Interferon-Therapie waren in beiden Gruppen (Ribavirin-Dosisreduktion vs. Erythropoetin) vergleichbar: Grippe-ähnliche Symptome (je 27%),

Fatigue (70 vs. 71%), Depression (20 vs. 21%), Angststörungen (jeweils 12%), Kurzatmigkeit (19 vs. 21%) und kardiovaskuläre Ereignisse (14 vs. 13%). Auch die Raten der schwerwiegenden Ereignisse (16 vs. 13%) waren vergleichbar, ebenso die Raten der Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (11 vs. 13%). Insgesamt brachen nur 2% bzw. 2,4% der Patienten die Therapie wegen einer Anämie ab.

Quellen

1. Poordad FF, et al. A randomized trial comparing ribavirin dose reduction versus erythropoetin for anemia management in previously untreated patients with chronic hepatitis C receiving boceprevir plus peginterferon/ribavirin. Präsentiert beim 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 18. bis 23. April 2012 in Barcelona/Spainien. J Hepatol 2012;56(Suppl 2):S559, Abstract #1419.
2. Poordad F, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195–206.
3. Jacobson IM, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405–16.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Weiterführung der Bevacizumab-Therapie verlängert Überleben

Eine Weiterführung der Bevacizumab-Therapie bei Progression der Erkrankung nach Erstlinientherapie kann das Überleben von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom verlängern. Dies ergab eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie, die von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie initiiert (AIO) worden war und deren Ergebnisse am 4. Juni 2012 beim Jahreskongress der ASCO in Chicago vorgestellt wurden.

Bevacizumab (Avastin®) gilt in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-

basierten Chemotherapie als ein Therapiestandard bei Patienten mit

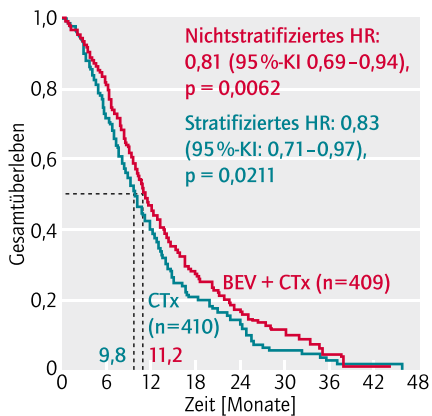


Abb. 1. Bevacizumab (BEV) plus Chemotherapie (CTx) verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und Progression nach Erstlinientherapie (Intention-to-treat-Analyse) [nach Arnold et al.]

metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Erstlinientherapie und in der Zweitlinientherapie bei nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten. In nicht randomisierten Beobachtungsstudien (BRiTE, ARIES) war bei weitergeführter antiangiogenetischer Therapie mit Bevacizumab bei Patienten, deren Erkrankung nach der Erstlinientherapie progredient war, das Gesamtüberleben länger im Vergleich zu nicht weiter behandelten Patienten.

Daher wurden in einer randomisierten Phase-III-Studie (ML18147) Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab ohne oder mit Zweitlinien-Standardtherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht, deren Erkrankung nach

Behandlung mit Bevacizumab plus Standard-Erstlinientherapie progredient war. Die Studie war zunächst von der AIO mit progressionsfreiem Überleben als primärem Endpunkt begonnen worden. Das internationale Interesse an dieser Studie war jedoch groß, sie wurde letztendlich in 220 Zentren in Europa und Saudi-Arabien durchgeführt, der primäre Endpunkt wurde auf Gesamtüberleben geändert. Integrität und Verblindung der Studie waren durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

Mit Bevacizumab plus Chemotherapie wurden 409, mit Chemotherapie alleine 411 Patienten behandelt. Beide Gruppen waren gut vergleichbar. Je 43 bzw. 42% erhielten eine Irinotecan-basierte und 57 bzw. 58% eine Oxaliplatin-basierte Chemotherapie.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, das Gesamtüberleben (OS) wurde durch Bevacizumab von 9,8 auf 11,2 Monate (Median) verlängert (Abb. 1). Auch in vordefinierten Subgruppenanalysen erwies sich die Kombination als besser wirksam. Frauen (n=294) profitierten allerdings von der Bevacizumab-Kombination nicht (HR 0,99). Rund 68% der Patienten erhielten nach der Studienmedikation mindestens eine weitere Therapie, die in beiden Gruppen ähnlich war.

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Bevacizumab plus Chemotherapie von 4,1 auf 5,7 Monate (Median) verlängert (nichtstratifiziertes Hazard-Ratio 0,68 [0,59–0,78], $p < 0,0001$). Die

Ansprechraten waren mit 3,9% unter Chemotherapie allein und 5,4% unter der Kombination niedrig, wobei mit Bevacizumab mehr Patienten eine Krankheitsstabilisierung erreichten als mit Chemotherapie allein (68% versus 54%, $p < 0,0001$).

In der Kombinationsgruppe wurden nicht mehr unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 bis 5 beobachtet als in der Chemotherapie-Gruppe. Die Bevacizumab-typische Hypertonie trat häufiger als in der Vergleichsgruppe auf, sie war aber selten schwer.

Fazit

Erstmals konnte in einer prospektiven Studie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom gezeigt werden, dass eine Weiterführung der Bevacizumab-Therapie bei Progression der Erkrankung nach Erstlinientherapie das Überleben der Patienten verlängern kann. Entwickelt der Tumor eine Resistenz gegen die Erstlinien-Chemotherapie, muss er nicht zwangsläufig gegen Bevacizumab unempfindlich sein. Hieraus können sich neue Ansätze und neue Modelle für die Zweitlinien-Therapie ergeben.

Quelle

Arnold D, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). ASCO 2012, Chicago. J Clin Oncol 2012;30 suppl, Abstract CRA3503.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Aflibercept

Fusionsprotein zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom

Mit dem Fusionsprotein Aflibercept ist ein Angiogenesehemmer in der klinischen Prüfung, der mindestens drei angiogene Liganden binden kann und damit die Tumorangio-genese besonders wirksam unterbinden soll. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie VELOUR zeigten eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Sie wurden im Rahmen eines von Sanofi veranstalteten Fachpresse-Workshops im April dieses Jahres in Königstein vorgestellt.

Die Angiogenese ist Bestandteil eines komplexen Systems im Tumor. Neben dem Vascular endothelial growth factor (VEGF) spielen viele weitere Faktoren eine Rolle in der Regulation des Wach-

tums der Tumorgefäße, beispielsweise der Placenta growth factor (PlGF).

Die Wirkung einer antiangiogenetischen Behandlung ist ebenfalls komplex. So spielt die direkte Hem-

mung der Gefäßneubildung eine Rolle, darüber hinaus kommen aber auch antimetastatische Wirkungen, die Verbesserung der antitumoralen Immunantwort, die Verbesserung der Diffusion von Chemotherapeutika ins maligne Gewebe und Off-target-Effekte zum Tragen.

Bisher verfügbare Angiogenesehemmer wie Bevacizumab binden vorwiegend an VEGF-A. Eine Blockade mehrerer Liganden könnte die Wirksamkeit verbessern.

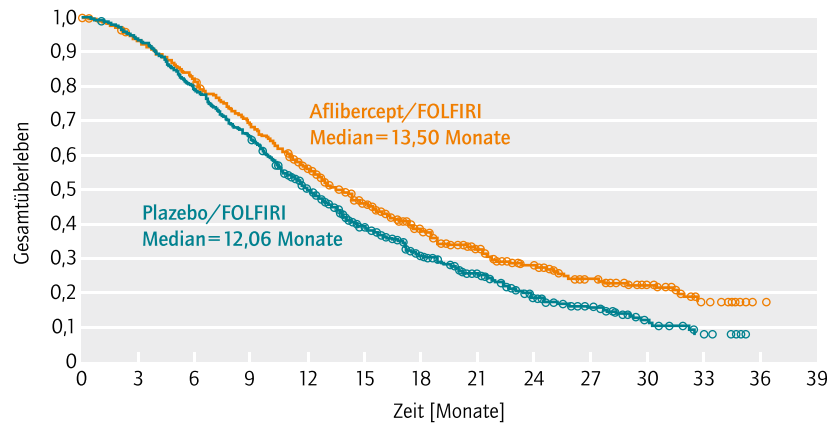
Aflibercept ist ein Fusionsmolekül, das aus Anteilen von VEGFR-1, VEGFR-2 und dem Fc-Fragment von Immunglobulin G besteht. Das auch als VEGF-Trap bezeichnete Molekül fängt („to trap“)

VEGF-A, VEGF-B und PlGF ab, indem es stabile 1:1-Komplexe mit diesen Substanzen bildet.

VELOUR: Phase-III-Studie bei Patienten mit Kolonkarzinom

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie VELOUR wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aflibercept in Kombination mit dem Chemotherapieregime FOLFIRI (Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) mit FOLFIRI allein bei 1226 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen. Alle Patienten waren zuvor mit Oxaliplatin behandelt worden.

Primärer Endpunkt war eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, sekundäre Endpunkte waren die Wirkung auf das progressionsfreie Überleben, die Ansprechraten sowie die Verträglichkeit. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Durch die zusätzliche Gabe von Aflibercept verlängerte sich das Gesamtüberleben der Patienten von 12,06 auf 13,50 Monate im Median, was einem Hazard-Ratio von 0,817 entsprach ($p=0,0032$) (Abb. 1). Eine vorherige Therapie mit Bevacizumab hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis. Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich von 4,67 auf 6,90 Monate im Median ($p=0,00007$). Auf die Therapie mit Aflibercept sprachen 19,8%, ohne Aflibercept 11,1% der Patienten an ($p=0,0001$).



Patienten unter Risiko											
Plazebo	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14
Aflibercept	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33

Abb. 1. VELOUR-Studie: primärer Endpunkt Gesamtüberleben [nach Taberero, Eur J Cancer 2011;47(2):Abstract 6LBA]

Nebenwirkungen wie Durchfall oder Mundschleimhautentzündungen sind auf die mukosale Toxizität der Substanz zurückzuführen. Darüber hinaus kam es vermehrt zu Hypertonie, Asthenie und Proteinurien.

Viele Fragen offen

Mit Aflibercept und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib (Bayer AG) befinden sich derzeit zwei vielversprechende Substanzen in Phase III der klinischen Prüfung bei Patienten mit Kolorektalkarzinom. Viele Fragen zur antiangiogenetischen Therapie sind aber noch offen. So fehlen Biomarker,

die zur primären Therapiesteuerung oder unter der Behandlung bestimmt werden könnten. Unklar sind die Mechanismen der Resistenzentwicklung und die genauen Mechanismen der Wirkung. Welche Substanz in welcher Therapielinie am sinnvollsten ist, muss ebenfalls in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Stefan Kubicka, Reutlingen, Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim, Fachpresse-Workshop „1. Expertise CRC“, Königstein, 19. April 2012, veranstaltet von Sanofi.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Nierenzellkarzinom

Patienten bevorzugen Pazopanib

Mehr Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bevorzugen in der Erstlinientherapie Pazopanib (Votrient®) gegenüber Sunitinib (Sutent®), vor allem wegen der besseren Lebensqualität und der seltener auftretenden Fatigue. Dies ergab die randomisierte Crossover-Studie PISCES (Patient preference study of pazopanib versus sunitinib in advanced or metastatic kidney cancer), die bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) am 2. Juni 2012 in Chicago vorgestellt wurde.

Eine Reihe neuer Substanzen ist in den letzten Jahren für die Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom in den Handel gekommen. Nach indirekten Vergleichen haben die Tyrosinkinase-Inhibitoren Pazopanib und Sunitinib eine ähnliche Wirksamkeit, sie unter-

scheiden sich jedoch in der Verträglichkeit. Daher wurde in einem neuen Studienansatz untersucht, ob sich aufgrund der unterschiedlichen Verträglichkeit Patientenpräferenzen für die eine oder andere Substanz nachweisen lassen.

In der von GlaxoSmithKline finanziell unterstützten, randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie PISCES erhielten 169 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom als Erstlinientherapie jeweils über zehn Wochen Pazopanib (800 mg/Tag) oder Sunitinib (50 mg/Tag; 2-mal 4 Wochen Behandlung, dazwischen 2 Wochen Pause). Nach einer zweiwöchigen Pause wurden die Patienten in Periode 2 mit der jeweils anderen Substanz nochmals über zehn Wochen behandelt.

Am Ende der Studie nach 22 Wochen wurden die noch verblindeten Patienten befragt, ob sie eine der beiden Therapien bevorzugt hätten und wenn ja, welche und aus welchem Grund. Weitere Endpunkte waren Präferenz des Arztes, Sicherheit, Lebensquali-

tät, Pharmakokinetik und Biomarker sowie Ansprechraten nach RECIST 1.1. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren, 67% waren Männer. Für die Endpunktanalyse standen die Daten von 114 Patienten zur Verfügung (54 Patienten aus dem Pazopanib-Sunitinib-Arm und 60 Patienten aus dem Sunitinib-Pazopanib-Arm).

Der Unterschied im *primären Endpunkt* war erstaunlich deutlich: 70% der Patienten bevorzugten Pazopanib, während 22% Sunitinib präferierten und 8% keine Präferenz angaben (Abb. 1). Nach Adjustierung für einen mäßigen Sequenzeffekt betrug der Unterschied in der Präferenz für Pazopanib und Sunitinib 49,3 Prozentpunkte (90%-Konfidenzintervall 37,0–61,5%; $p < 0,001$). Bei allen vorgeplanten Sensitivitätsanalysen war das Ergebnis ebenfalls signifikant mit Vorteil für Pazopanib. Die Gründe für die Bevorzugung von Pazopanib waren vor allem bessere Lebensqualität, weniger Fatigue, weniger Geschmacksveränderungen sowie weniger Übelkeit und Erbrechen. Auch 61% der Ärzte bevorzugten Pazopanib, während 22% Sunitinib den Vorzug gaben und 17% keine Präferenz

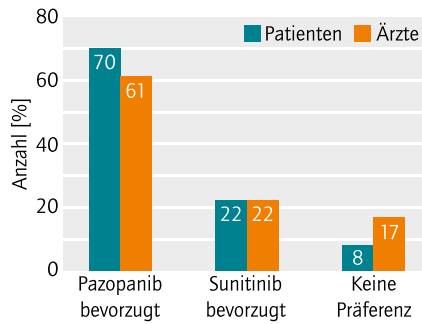


Abb. 1. PISCES-Studie: Präferenz von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Ärzten für Pazopanib oder Sunitinib als Erstlinientherapie

hatten (Abb. 1). Die Ansprechraten nach RECIST 1.1 waren mit 22% in der Pazopanib-Gruppe und 24% in der Sunitinib-Gruppe vergleichbar.

Bei den *unerwünschten Wirkungen* wurden keine bislang nicht bekannten Reaktionen gesehen. Mit Pazopanib waren weniger Dosisreduktionen (13 vs. 20%) und Therapieunterbrechungen erforderlich und es kam seltener zu Fatigue. Unter Pazopanib stiegen Leberenzymwerte und Bilirubin häufiger als unter Sunitinib, seltener waren Anämie, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Diskutant Tim Eisen, Cambridge, sah als kritischen Punkt der Studie, dass für die Analyse des primären Endpunkts nur 114 der ursprünglich 169 Patienten zur Verfügung standen. Überzeugend war seiner Meinung nach dagegen die Übereinstimmung bei Patienten und Ärzten in der Präferenz für Pazopanib. Auf die Wirksamkeit von Pazopanib und Sunitinib erlauben diese Ergebnisse keine Rückschlüsse, die Studie ist jedoch eine Ergänzung zu direkten Vergleichsstudien wie der Phase-III-Studie COMPARZ (Comparing the efficacy, safety, and tolerability of pazopanib vs sunitinib in first-line advanced and/or metastatic renal cell carcinoma), deren Ergebnisse in Kürze erwartet werden.

Quellen

Escudier B, et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)–PISCES study, NCT 01064310. ASCO 2012, Chicago, 2. Juni 2012, J Clin Oncol 2012;30 (suppl), Abstract CRA4502.

Eisen T, Diskutant.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Indolente Lymphome

Bendamustin plus Rituximab als Erstlinientherapie

Die Kombination aus Bendamustin (Levact®) und Rituximab (Mabthera®) verlängerte bei Patienten mit indolenten Lymphomen nach den Ergebnissen einer Phase-III-Studie der deutschen Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) das progressionsfreie Überleben und war deutlich besser verträglich als die bisherige Standard-Erstlinientherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) plus Rituximab (CHOP-R). Die am 3. Juni 2012 bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago vorgestellten Langzeitergebnisse zeigen, dass die Kombination aus Bendamustin und Rituximab das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum CHOP-R-Schema auf fast sechs Jahre verdoppelte.

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ist CHOP plus Rituximab Therapiestandard. Die Kombination ist allerdings relativ toxisch. Weil in zwei Phase-II-Studien bei Patienten mit rezidierten/refraktären indolenten oder Mantelzell-Lymphomen mit Bendamustin plus Rituximab ermutigende Ergebnisse beobachtet

worden waren, initiierte die deutsche Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) eine Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Bendamustin plus Rituximab mit CHOP plus Rituximab in der Erstlinienbehandlung. In die randomisierte Studie wurden zwischen September 2003 und August 2008 in 81 deutschen Zent-

ren 549 Patienten mit follikulären Lymphomen (54%), Mantelzell-Lymphomen (18%), Waldenström-Lymphomen, chronischer lymphatischer Leukämie ohne leukämische Phase sowie nodulären und generalisierten Marginalzonen-Lymphomen aufgenommen, die weder chemotherapeutisch noch mit Interferonen oder mit Rituximab vorbehandelt sein durften. Sie wurden randomisiert mit Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 plus Bendamustin 90 mg/m² (Tag 1 und 2) alle 28 Tage oder plus CHOP-Regime alle 21 Tage über maximal sechs Zyklen behandelt. Primärer Endpunkt war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Bendamustin/Rituximab im Vergleich zu CHOP-R bei der Wirkung auf das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren.

Von 549 randomisierten Patienten waren 514 Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren auswertbar. Bendamustin/Rituximab erwies sich insgesamt als besser verträglich als CHOP-R. So traten unter Bendamus-

tin/Rituximab keine Alopezien auf, während die Mehrzahl der CHOP-R-Patienten von Haarausfall betroffen war. Parästhesien, Stomatitiden und Infektionskomplikationen waren mit der Bendamustin-Kombination ebenfalls signifikant seltener. Sekundäre Malignome wurden bei 20 Patienten unter Bendamustin/Rituximab und bei 23 Patienten unter CHOP-R beobachtet. Transformationen in aggressive Lymphome waren sehr selten und traten bei weniger als 2% der Gesamtgruppe auf (n=6 unter Bendamustin/Rituximab, n=4 unter CHOP-R). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 45 Monaten war das *progressionsfreie Überleben* unter Bendamustin/Rituximab mit 69,5 Monaten signifikant länger als unter CHOP-R mit 31,2 Monaten (Hazard-Ratio [HR] 0,58; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,44–0,74; $p < 0,001$; Abb. 1). Das *Gesamtüberleben* unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Nach fünf Jahren lebten in der Bendamustin/Rituximab-Gruppe noch

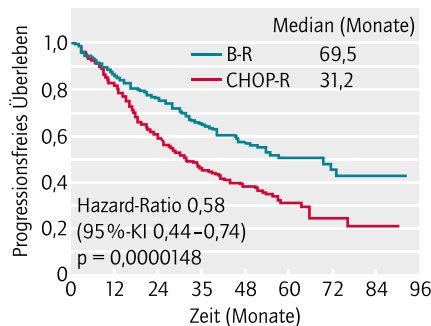


Abb. 1. Progressionsfreies Überleben von Patienten mit indolenten Lymphomen bei Therapie mit Bendamustin plus Rituximab (B-R) oder CHOP plus Rituximab (CHOP-R) über sechs Zyklen nach einer Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten im Median [nach Rummel] KI: Konfidenzintervall

80,1% der Patienten, in der CHOP-R-Gruppe 77,8%. Vermutlich werden längere Beobachtungszeiten erforderlich sein, um Unterschiede erkennen zu können. Ein weiterer Grund für das vergleichbare Gesamtüberleben könnte sein, dass fast die Hälfte der Patienten mit Progression nach CHOP-R anschließend mit Bendamustin/Rituximab behandelt wurde. Außerdem

erhielten mehr Patienten der CHOP-R-Gruppe anschließend eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation (13 vs. 5%).

Fazit

Diese Langzeitergebnisse belegen erneut, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab bei Patienten mit indolenten Lymphomen das progressionsfreie Überleben signifikant stärker verlängert als die Standardtherapie CHOP-R bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. Bendamustin/Rituximab bietet sich damit als Therapie der ersten Wahl für diese Patienten an.

Quelle

Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. ASCO 2012, Chicago, 3. Juni 2012, J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr 3).

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Makulaödem nach retinalem Venenverschluss

Intravitreales Implantat verbessert Visus für mehrere Monate

Patienten mit Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen verbleibt oft nur eine sehr geringe Rest-Sehschärfe. Mit der intravitrealen Injektion von langsam frei werdendem Dexamethason (Ozurdex®) bereichert erstmals eine in dieser Indikation zugelassene medikamentöse Behandlung die therapeutischen Möglichkeiten. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten GENEVA-Studien wurden bei einer Pressekonferenz der Firma Pharm-Allergan im Mai letzten Jahres im Rahmen des 24. Internationalen Kongresses der Deutschen Ophthalmochirurgen (DOC) in Nürnberg vorgestellt. Im März dieses Jahres wurden bei einem Lunchsymposium im Rahmen der Augenärztlichen Akademie Deutschland (AAD) in Berlin aktuelle Registerdaten vorgestellt.

Retinale Venenverschlüsse (RVV) stellen nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste vaskuläre Netzhauterkrankung dar; nach Schätzungen sind 300 000 Menschen in Deutschland davon betroffen. Sowohl Zentralvenenverschlüsse (ZVV) als auch Venenastverschlüsse (VAV) der Netzhaut können ein multifaktorielles Entzündungsgeschehen auslösen, das

die Blut-Retina-Schranke beeinträchtigt und ein Makulaödem begünstigt. Die gravierendste Folge sind oft erhebliche Visusverschlechterungen mit verschwommenem oder verkrümmtem Bild oder zentralem Gesichtsfeldausfall. In der Behandlung kommen bislang häufig die Lasertherapie, chirurgische Methoden wie die Vitrektomie sowie nicht speziell für diese Indikati-

on zugelassene Arzneistoffe (z. B. Bevacizumab, Triamcinolon) zur Anwendung.

Intravitreale Applikation von Slow-release-Dexamethason

Als erstes Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenen- bzw. Venenastverschlusses wurde in Europa im Juli 2010 Ozurdex® zugelassen. Das 0,46 mm dicke und 6 mm lange Implantat besteht aus einer biologisch abbaubaren Polymermatrix (Novadur™, ein von Allergan entwickeltes Arzneimittelfreisetzungssystem), in die 700 µg Dexamethason eingebettet sind. Es wird in einem 22-Gauge-Einmalapplikator angeboten. Die Implantation erfolgt intravitreal über die Pars plana, wobei nicht direkt auf die Fovea centralis gezielt werden und der Auslöser langsam und sacht betätigt werden sollte. Die Darreichungsform gewährleistet eine verzögerte Abgabe von Dexamethason über vier bis sechs Monate. Die Anwendung ist nach bisherigen Erfahrungen auch bei vitrektomierten Patienten sicher.

GENEVA-Studien

Studiendesign

In die beiden zulassungsrelevanten multizentrischen GENEVA-Studien (Global evaluation of implantable dexamethasone in retinal vein occlusion with macular edema) [2] wurden insgesamt 1267 Patienten mit einer Visusverschlechterung aufgrund eines Makulaödems infolge eines Zentralvenenverschlusses oder eines Venenastverschlusses eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert einem der folgenden Studienarme zugeteilt:

- Implantat mit 700 µg Dexamethason (n=427)
- Implantat mit 350 µg Dexamethason (n=414)
- Schein-Implantation (n=426)

Die Daten der beiden Studien wurden gemeinsam ausgewertet; primärer Studienendpunkt war die Zeit bis zu einer Verbesserung der Sehschärfe (BCVA, best-corrected visual acuity) um mindestens 15 Buchstaben. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Visus um mindestens 15 Buchstaben festgestellt wurde, die mittlere Veränderung des Visus im Vergleich zum Ausgangsbefund und die Veränderung der Netzhautdicke. Zudem wurde die Sicherheit untersucht.

Studienergebnisse

Unter beiden Dexamethason-Dosierungen erreichten die Patienten im Durchschnitt schneller eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben als in der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$). Auch die Anzahl der Patienten, die eine Visusverbesserung um mindestens 15 Buchstaben erreichten, war zwischen Tag 30 und Tag 90 in den beiden Verum-Armen größer als bei Schein-Implantation ($p < 0,001$), wobei die beste Ansprechrate an Tag 60 festgestellt wurde (29% in den Verum-Armen vs. 11% im Kontrollarm). Eine Verschlechterung um ≥ 15 Buchstaben war unter 700 µg Dexamethason zu allen Untersuchungszeitpunkten seltener als in der Kontrollgruppe ($p \leq 0,036$).

Die Sehschärfe hatte sich zwischen Tag 30 und Tag 180 unter beiden Dexamethason-Dosierungen durchschnittlich stärker gegenüber dem

Ausgangswert verbessert als nach Schein-Implantation ($p \leq 0,006$), wobei der Unterschied zwischen den Verum-Gruppen und der Kontrollgruppe mit etwa 7 Buchstaben an Tag 60 am größten war.

Die Netzhautdicke hatte an Tag 90 in beiden Dexamethason-Gruppen stärker abgenommen als in der Kontrollgruppe (jeweils $p < 0,001$); an Tag 180 waren die Werte in allen drei Gruppen jedoch vergleichbar.

Insgesamt waren unerwünschte Wirkungen im Bereich des Auges in den beiden Dexamethason-Armen mit 62,9% (700 µg) bzw. 61,9% (350 µg) deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe (42,8%; $p < 0,001$). Schmerzen waren in der 350-µg-Dexamethason-Gruppe, erhöhter Augeninnendruck sowie Vorderkammerzellen in beiden Verum-Gruppen signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Retinale Neovaskularisationen wurden unter 700 µg Dexamethason signifikant seltener festgestellt als in der Kontrollgruppe.

In einer Post-hoc-Analyse wurde die Bedeutung der Krankheitsdauer vor der Implantation beurteilt. Dabei zeigte sich, dass 8,1% der Kontrollpatienten, die zuerst eine Schein-Implantation und erst sechs Monate später Dexamethason erhalten hatten, nach weiteren sechs Monaten einen um mindestens 15 Buchstaben verbesserten Visus hatten. Von den Patienten, die unverzüglich mit Dexamethason behandelt wurden, erreichten sechs Monate später 21,8% eine solche Visusverbesserung. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Die Patienten mit verzögerter Dexamethason-Implantation wiesen zum Zeitpunkt ihrer ersten Implantation, also sechs Monate nach Studienbeginn, im Mittel seit 11,4 Monaten ein Makulaödem auf. Die Patienten mit früher Implantation hatten zum Zeitpunkt ihrer ersten Implantation direkt zu Studienbeginn erst seit 5,2 Monaten ein Makulaödem. Bei sonst sehr ähnlichen Patientencharakteristika in beiden Gruppen spricht dies für eine große Bedeutung des Zeitpunkts des Therapiebeginns [2, 3].

Erste Registerdaten

Registerdaten von bislang 135 deutschen und schweizerischen Patienten bestätigen eine signifikante Visusver-

Optische Kohärenztomographie

Bei der optischen Kohärenztomographie handelt es sich um ein berührungsloses Verfahren, das u. a. zur Untersuchung des Augenhintergrunds bzw. des hinteren Augenabschnitts eingesetzt werden kann. Das Prinzip basiert auf der Weißlichtinterferometrie. Licht mit geringer Kohärenzlänge wird in Kombination mit einem Interferometer zur Entfernungsmessung streuender Materialien eingesetzt. Ein Arm mit bekannter optischer Weglänge dient dabei als Referenz zum Messarm. Die Eindringtiefe beträgt 1–3 mm. Das zu untersuchende Objekt wird Punkt für Punkt abgetastet und aus den gewonnenen Daten ein dreidimensionales Bild errechnet. *Red.*

besserung im dritten Monat nach der Therapie um durchschnittlich zwei Zeilen (je nach Dauer des Venenverschlusses $p = 0,000$ bis $0,004$). Die mittels optischer Kohärenztomographie (siehe **Infokasten**) gemessene zentrale Retinadicke war im dritten Monat verringert – am deutlichsten bei frischen (< 12 Wochen) und mittelalten (13–39 Wochen) Verschlüssen. Bei älteren Venenverschlüssen war die Abnahme der zentralen Retinadicke – bei von vornherein geringeren Ausgangswerten – weniger deutlich. Letztlich legen die Daten den Schluss nahe, dass eine frühe Behandlung sinnvoll ist, die Patienten aber auch bei später Therapie noch profitieren [4].

Quellen

1. Prof. Dr. Carsten Meyer, Olten (Schweiz); Prof. Dr. Christos Haritoglou, München. Symposium „Therapie des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss mit Ozurdex® – Einblicke und Ausblicke“, veranstaltet von Pharm-Allergan am 21. Mai 2011 in Nürnberg im Rahmen des DOC-Kongresses.
2. Haller JA, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134–46.
3. Haller JA, et al. Poster P0526, presented at AAO 2010, Chicago/USA.
4. Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Maier, München. Lunchsymposium „Evolution in der Retinatherapie – Erfahrungen und Chancen“, veranstaltet von Pharm-Allergan GmbH im Rahmen der AAD – Augenärztliche Akademie Deutschland 2012, Berlin, 22. März 2012.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Nichtinfektiöse Uveitis**Aktuelle deutsche Untersuchung bestätigt Ergebnisse der HURON-Studie**

Seit Juli 2011 können neben Patienten mit Makulaödem nach retinalem Venenverschluss auch Patienten mit nichtinfektiöser posteriorer Uveitis mit intravitreal injizierbarem, langsam frei werdendem Dexamethason (Ozurdex®) behandelt werden. Wenige Wochen nach Applikation kommt es aktuellen Studiendaten zufolge zu einer signifikanten Reduktion von Glaskörpertrübung und Retinadicke. Die Daten wurden auf einem von der Firma Pharm-Allergan veranstalteten Lunchsymposium im Rahmen der Augenärztlichen Akademie Deutschland (AAD) 2012 im März in Berlin vorgestellt.

Bei der Uveitis handelt es sich um eine Entzündung der mittleren Augenhaut (Uvea), welche die Choroidea (Aderhaut), das Corpus ciliare (Ziliarkörper) sowie die Iris (Regenbogenhaut) umfasst. Die Entzündung kann zu Glaskörpertrübungen und bei fast der Hälfte der Patienten langfristig zu Makulaödem führen. Sie ist die häufigste Ursache schwerer Visusminderungen bei Personen im Alter von 20 bis 40 Jahren. Insbesondere bei Beteiligung des Augenhintergrunds (posteriore Uveitis) ist die Prognose ungünstig. Oft tritt die Erkrankung beidseitig und rezidivierend auf. Auslöser einer Uveitis können beispielsweise entzündliche Darmerkrankungen, Gelenk- oder Lungenerkrankungen sein. Wichtig ist die Abgrenzung infektiöser von nichtinfektiösen Uveitiden.

Zur Therapie von Patienten mit nichtinfektiöser Uveitis werden bisher vor allem lokale oder systemische Glucocorticoide sowie Ciclosporin (z. B. Immunosporin®) eingesetzt, off-Label finden außerdem andere Immunsuppressiva Anwendung. Damit sind aber längst nicht alle Patienten ausreichend behandelt; Folgeerkrankungen und Komplikationen sind häufig. So entwickeln innerhalb von zehn Jahren mehr als 80% der Patienten eine Katarakt, jeder siebte Patient bekommt ein sekundäres Glaukom und bei jedem zweiten wird mindestens eine chirurgische Intervention notwendig.

Seit Juli 2011 ist für diese Indikation ein Mikroimplantat mit 700 µg Dexamethason (Ozurdex®) zur intravitrealen Applikation zugelassen.

In Studien wurde eine gute klinische Wirksamkeit gezeigt, so etwa in der 26-wöchigen zulassungsrelevanten

HURON-Studie (Chronic uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant), in die 229 Patienten mit einer nichtinfektiösen intermediären oder posterioren Uveitis und einem Glaskörpertrübungsgrad von mindestens 1,5 (vitreous haze score; Skala von 0–4) eingeschlossen waren. Die Patienten wurden randomisiert einem der folgenden Studienarme zugeteilt:

- Implantat mit 700 µg Dexamethason (n=77)
- Implantat mit 350 µg Dexamethason (n=76)
- Schein-Implantation (n=76)

Primärer Studienendpunkt war die Anzahl der Augen, die in Woche acht einen Glaskörpertrübungsgrad von 0 (= keine Trübung) erreicht hatten. Bei den Patienten, die ein 700-µg-Implantat erhalten hatten, war der Anteil an Augen ohne jegliche Glaskörpertrübung ab Woche sechs durchgehend signifikant höher als in der Kontrollgruppe [2].

Erfahrungen in Deutschland

In einer aktuellen, noch unveröffentlichten prospektiven Studie an der Charité Berlin und am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München war bereits ab Woche vier ein signifikanter Vorteil für Dexamethason 700 µg im Vergleich zur Schein-Implantation nachweisbar [1]: Zu diesem Zeitpunkt zeigten 80% der Patienten der Verum-Gruppe einen Glaskörpertrübungsgrad von 0 (p=0,001). Dieser Effekt blieb auch nach drei Monaten erhalten; nach sechs Monaten war bei den mit Ozurdex® therapierten Patienten weiterhin ein signifikant besseres Ergebnis zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe (p=0,01). Die zentrale Retinadicke nahm in dieser Studie

unter Dexamethason von anfänglich mehr als 400 µm auf etwa 300 µm nach vier Wochen ab (p=0,001 vs. Schein-Implantation). Nach drei Monaten war die Retinadicke nochmals etwas verringert; nach sechs Monaten lag sie noch bei knapp 350 µm (p=0,01 vs. Schein-Implantation). Zudem war der Visus der Verum-Patienten deutlich verbessert.

Unerwünschte Wirkungen im Sinne einer intraokulären Drucksteigerung traten bei insgesamt 45 von 66 Augen auf; darunter waren 20 Augen mit einer Drucksteigerung um mindestens 10 mmHg. Bis zum Studienende in Woche 26 war diese Komplikation bei den meisten Patienten (35 von 45 betroffenen Augen) nach einer drucksenkenden Mono- oder Kombinationstherapie unter Kontrolle. Bei keinem Patienten trat eine neue Katarakt auf. Von einer Therapie mit Ozurdex® profitieren Patienten mit nichtinfektiöser posteriorer (oder intermediärer) Uveitis ganz besonders dann, wenn komorbid bereits eine aktive Vitritis und/oder ein Makulaödem vorliegen. Auch Patienten mit Papillengranulom, Retinitis, Chorioretinitis oder Komplikationen bei retinaler Vaskulitis ziehen einen besonders großen Benefit aus der Behandlung mit langsam frei werdendem intravitreal implantiertem Dexamethason. Erfahrungen aus der Praxis haben zudem gezeigt, dass auch eine Reimplantation bei rezidivierender Erkrankung häufig erfolgreich ist [1].

Quellen

1. Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, Berlin. Lunchsymposium „Evolution in der Retinatherapie – Erfahrungen und Chancen“, veranstaltet von Pharm-Allergan GmbH im Rahmen der AAD – Augenärztliche Akademie Deutschland 2012, Berlin, 22. März 2012.
2. Lowder C, Belfort R Jr., Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for non-infectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol 2011;129:545–53.

Simone Reisdorf, Erfurt

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

www.

arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Granisetron** (Sancuso, ProStrakan) als transdermales System zur Prävention von Chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen (siehe Notizen Heft Nr. 4/2012).

■ **Meningokokkenimpfstoff** (Nimenrix, GlaxoSmithKline) zur Prävention einer Infektion mit *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W135 und Y ab einem Alter von zwölf Monaten (siehe Notizen Heft Nr. 4/2012).

Zulassungsempfehlung für Acclidiniumbromid (Bretaris Genuair, Eklira Genuair, Almirall): Das langwirksame Anticholinergikum soll als Pulverinhalation zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur symptomatischen Verbesserung eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungsempfehlung für Axitinib (Inlyta, Pfizer): Der Proteinkinase-Inhibitor soll als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom angewendet werden, wenn eine Zytokin-Therapie oder eine Therapie mit Sunitinib nicht mehr wirksam sind. Die Zulassungsempfehlung erfolgte mit Orphan-Drug-Status. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungsempfehlung für Catridecog (Novothirteen, Novo Nordisk): Catridecog ist eine rekombinant hergestellte A-Untereinheit des Blutgerinnungsfaktors XIII. Es soll zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab sechs Jahren mit erblich bedingtem Mangel an Faktor-XIII-A-Untereinheit eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungsempfehlung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex): Der selektive CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Modulator soll zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten ab sechs Jahren eingesetzt werden, bei denen eine G551D-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Etwa 4% aller Mukoviszidose-Patienten sind vermutlich von dieser Mu-

tation betroffen. Folge ist ein gestörter Salz- und Wassertransport durch Zellmembranen u. a. in der Lunge, was wiederum zu einer Ansammlung von zähem, klebrigem Schleim führt, der chronische Lungeninfektionen und eine fortschreitende Lungenschädigung hervorrufen kann. Ivacaftor soll die CFTR-Kanäle länger offen halten, um den Ionen transport durch die Zellmembran zu verbessern. Die FDA hat Ivacaftor Ende Januar 2012 ebenfalls in dieser Indikation zugelassen. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination Linagliptin/Metformin (Jentadueto, Boehringer Ingelheim): Die Wirkstoffkombination des Biguanids Metformin und des DPP-4-Hemmers Linagliptin soll bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und körperlicher Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle eingesetzt werden, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreicht. Die Fixkombination kann auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff eingesetzt werden. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungsempfehlung für Perampanel (Fycompa, Eisai): Das Antikonvulsivum soll als Add-on-Therapie bei Patienten ab 12 Jahren mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt werden. Perampanel ist ein kompetitiver Antagonist des ionotropen α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-(AMPA-)Glutamatrezeptors auf postsynaptischen Neuronen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher nicht bekannt. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungserweiterung für Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKline) *empfohlen*: Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebetumoren angewendet werden, die eine Chemotherapie aufgrund einer metastasierten Erkrankung erhalten haben oder deren Erkrankung innerhalb von zwölf Monaten nach einer (neo)adjuvanten Therapie progredient war. Bisher war Pazopanib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die FDA

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

hat die Zulassung Ende April dieses Jahres entsprechend erweitert.

Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungserweiterung für Strontiumranelat (Osseor, Protelos, Servier) *empfohlen*: Das bisher bei postmenopausalen Frauen zugelassene Mittel zur Reduktion des Risikos von Wirbel- und Oberschenkelhalsfrakturen kann zukünftig auch bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Zulassungserweiterung für Zonisamid (Zonegran, Eisai) *empfohlen*: Das Antikonvulsivum kann zukünftig auch als Monotherapie bei neu diagnostizierter Epilepsie bei Erwachsenen mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt werden. Bislang war Zonisamid als Add-on-Therapie zugelassen. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Detailliertere Empfehlungen zum Umgang mit Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Das CHMP hat ent-

Infokasten: Orphan-Drug-Status

Der sogenannte Orphan-Drug-Status kann in einer frühen Phase der Arzneimittelentwicklung für Wirkstoffe gewährt werden, die zur Diagnostik, Prävention oder Therapie von Krankheiten eingesetzt werden, die zu einem lebensbedrohlichen oder sehr ernstesten gesundheitlichen Zustand führen. Es muss sich dabei um Erkrankungen handeln, von denen weniger als 5 von 10 000 EU-Bürgern betroffen sind oder für die ohne Zuschüsse keine Arzneimittelentwicklung stattfinden würde.

schieden, dass die Fachinformation bezüglich des Umgangs mit dem Blutungsrisiko unter dem oralen Antikoagulans geändert werden soll. In der Fachinformation sollen im Abschnitt zu den Gegenanzeigen die Organschäden oder Bedingungen, die das Risiko für eine Blutung erhöhen, detailliert beschrieben werden. Zudem soll genauer angegeben werden, bei welchen gleichzeitig applizierten Arzneimitteln Dabigatran kontraindiziert ist. Mitteilung der EMA vom 25.05.2012

Empfehlungen des Komitees für Orphan Drugs der Europäischen Arzneimittelagentur (COMP): Insgesamt wurden 16 Empfehlungen für den Erhalt eines Orphan-Drug-Status (siehe **Infokasten**) gegeben; hier eine Auswahl aus den Meldungen auf www.ema.europa.eu:

■ **Eculizumab** (Fa. Alexion) bei schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen von Infektionen mit enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC), beispielsweise bei hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), das vor allem bei Kindern vorkommt; der monoklonale Antikörper wird bereits bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie eingesetzt

■ **Rekombinantes humanes Interleukin-7** (Fa. Cytheris) zur Behandlung der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer seltenen Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus verursacht wird
Mitteilung der EMA vom 22.05.2012

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Avanafil** (Stendra, Moun-tain View): Der Phosphodiesterase-(PDE)-5-Hemmer soll zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt

werden und bewirkt wie andere PDE-5-Hemmer eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis. Avanafil soll bei Bedarf 30 Minuten vor der sexuellen Aktivität eingenommen werden. Neben- und Wechselwirkungen umfassen das gleiche Spektrum wie bei den bekannten PDE-5-Hemmern Sildenafil und Tadalafil.
Mitteilung der FDA vom 27.04.2012

Zulassung für **Taliglucerase alfa** als Orphan Drug (Elelyso, Pfizer): Die Enzymersatztherapie ist für Patienten mit der viszeralen Form des Morbus Gaucher zugelassen. Substituiert wird das bei M. Gaucher fehlende Enzym Glucocerebrosidase. Die Injektion erfolgt einmal wöchentlich.
Mitteilung der FDA vom 01.05.2012

Zulassungserweiterung für **Everolimus** (Afinitor, Novartis): Der mTOR(mammalian target of rapamycin)-Hemmer soll zukünftig auch bei Patienten mit nichtkanzerösen Nierentumoren (renalen Angiomyolipomen) bei tuberöser Sklerose (TSC) angewendet werden, die keine sofortige chirurgische Behandlung benötigen. Als Orphan Drug wurde Everolimus bereits im Jahr 2009 zur Behandlung von Patienten mit subependyemalen Riesenzellastrozytom (SEGA) bei TSC zugelassen. Von der EMA wurde Everolimus (Votubia, Novartis) im September 2011 für Kinder ab drei Jahren mit TSC und SEGA zugelassen.
Mitteilung der FDA vom 26.04.2012

Zulassungserweiterung für **Pazopanib** (Votrient, GlaxoSmithKline): Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebetumoren angewendet werden, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Bisher war Pazopanib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die EMA hat eine entsprechende Zulassungserweiterung im Mai dieses Jahres empfohlen.
Mitteilung der FDA vom 26.04.2012

Sicherheitshinweis zu **Azithromycin** (z. B. Zithromax): Eine im Mai 2012 im New England Journal of Medicine publizierte Studie zeigte eine signifikante Erhöhung der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle bei Patienten, die über fünf Tage Azithromycin einnahmen,

im Vergleich zu Patienten, die Amoxicillin, Ciprofloxacin oder keine Antibiotika erhielten. Die FDA überprüft derzeit die Ergebnisse der Studie. Es ist bekannt, dass Azithromycin eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken kann.
Mitteilung der FDA vom 17.05.2012

Sicherheitshinweis zu **Lenalidomid** (Revlimid, Celgene): Der Immunmodulator kann das Risiko für Sekundärlymphome bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom erhöhen, so das Ergebnis klinischer Studien. Die FDA hat deshalb eine entsprechende Ergänzung der Fachinformation gefordert.
Mitteilung der FDA vom 07.05.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Sicherheitshinweis zu **Carboplatin-haltigen Arzneimitteln** wegen der Bildung unlöslicher Partikel in Konzentraten zur Herstellung von Infusionslösungen: Die AkdÄ hatte bereits im April dieses Jahres über Rote-Hand-Briefe zweier Hersteller informiert, die auf die mögliche Bildung von unlöslichen, kristallinen Partikeln in Carboplatin-haltigen Infusionslösungen hinweisen. Untersuchungen des BfArM haben ergeben, dass es sich bei den Partikeln um Auskristallisationen des Wirkstoffs handelt. Der Wirkstoffgehalt liegt trotz der Ausfällungen innerhalb der Produktspezifikationen, jedoch können zumindest mittel- und langfristige Risiken nicht ausgeschlossen werden. Deshalb hat das BfArM alle Hersteller Carboplatin-haltiger Arzneimittel aufgefordert, anhand von Rückstellmustern umfassend auf sichtbare Partikel- bzw. Kristallbildung zu prüfen; Chargen mit sichtbaren Partikeln oder reflektierenden Kristallen wurden sofort zurückgerufen. Das BfArM empfiehlt, die bisher schon überwiegend eingesetzten Filterungen sowohl bei der Herstellung der anwendungsfertigen Infusionslösung als auch bei der Verabreichung durchzuführen, und gibt Hinweise zum Verhalten bei möglicherweise auftretenden Versorgungsengpässen.

Mitteilung des BfArM vom 16.05.2012, Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 206 vom 18.05.2012

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Febuxostat** (Adenuric, Berlin-Chemie) wegen schwerer Hypersensitivitätsreaktionen: Febuxostat ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über schwere Hypersensitivitätsreaktionen unter Febuxostat, darunter auch Stevens-Johnson-Syndrom und akute anaphylaktische Reaktion/Schock. Diese Reaktionen traten meist während des ersten Monats der Therapie auf. Patienten, die mit Febuxostat behandelt werden, sollten über die Anzeichen und Sym-

ptome von schweren Hypersensitivitätsreaktionen aufgeklärt werden. Treten solche Anzeichen oder Symptome auf, sollte die Therapie sofort beendet werden. Wenn unter Febuxostat Hypersensitivitätsreaktionen aufgetreten sind, darf eine Behandlung mit diesem Wirkstoff zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 208 vom 22.05.2012

Sicherheitshinweis zu **Isotretinoin** (z. B. Aknefug) wegen Auftretens chronisch entzündlicher Darmerkrankungen: Isotretinoin ist ein Derivat von Vitamin A und in der oralen Anwendung zur Behandlung von schweren Formen der Akne zugelassen. Der AkdÄ wurde der Fall eines 19-jährigen Mannes berichtet, der wegen einer Akne vulgaris

über sechs Monate mit Isotretinoin oral behandelt wurde und eine Pancolitis ulcerosa entwickelte.

Aufgrund von Einzelfallberichten sowie einer Auswertung der Spontanmeldungen in der FDA-Datenbank wird seit Jahren diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen der oralen Einnahme von Isotretinoin und dem Auftreten einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bestehen könnte. Zwei Fall-Kontroll-Studien zu dieser Frage aus Kanada und den USA kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen; ein kausaler Zusammenhang muss erst durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 207 vom 21.05.2012

Bettina Christine Martini,
Legau

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 112 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. 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.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 30 vom 1. 10. 2011

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -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 Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres 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