

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Ceftarolin, ein neues Breitspektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität

Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)



Postoperative Atemwegskomplikationen durch Muskelrelaxanzien

Neue Wirkstoffe in der Hämatologie: Quizartinib, Ibrutinib und Pomalidomid

Riociguat bei chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Notizen

4

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 4
April 2013

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. 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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Ingo Stock, Bonn, und Christian Eckmann, Peine

Ceftarolin – ein neues Breitspektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität 71

Übersichten

Carsten Schwarz, Berlin

Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) 80

Zertifizierte Fortbildung 89



Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 91

Infektionen der Haut: Tedizolid als Alternative zu Linezolid

Therapiehinweise 92

Venöse Thromboembolien: Acetylsalicylsäure zur Prävention von vaskulären Ereignissen – Primärprävention mit Acetylsalicylsäure: Einfluss auf die vaskuläre und nicht vaskuläre Sterblichkeit – Antikoagulation bei Vorhofflimmern: Schwerwiegende Blutungen bei Antikoagulation mit Warfarin häufig – Anästhesie: Erhöhte postoperative Atemwegskomplikationen durch Muskelrelaxanzien – Schwere Hämophilie A: Faktor-VIII-Produkte und Antikörperentwicklung

Kongresse, Symposien, Konferenzen 96

Quizartinib: Tyrosinkinasehemmer bei schwer zu behandelnder AML – Lymphome: Neuer Signalweg kann effektiv gehemmt werden – Multiples Myelom: Überlebensvorteil mit Pomalidomid – Polycythaemia vera: Hämatokrit zum Therapieziel machen – Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie: Riociguat verlängert die Sechs-Minuten-Gehstrecke – Duale RAS-Blockade mit Aliskiren: Keine sinnvolle Option für Typ-2-Diabetiker

Notizen

104

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum

106

Ceftarolin – ein neues Breitspektrum-Cephalosporin mit Anti-MRSA-Aktivität

Ingo Stock, Bonn, und Christian Eckmann, Peine

Ceftarolin ist ein parenteral zu applizierendes, bakterizid wirkendes Cephalosporin mit einem breiten Wirkungsspektrum, das viele grampositive und gramnegative Bakterien umfasst. Unter den grampositiven Bakterien werden vor allem Staphylokokken und Streptokokken erfasst. Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen ist Ceftarolin auch gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme mit Methicillin-Resistenz (MRSA), einer als intermediär zu bewertenden Vancomycin-Empfindlichkeit (VISA) und Vancomycin-Resistenz (VRSA) aktiv. Penicillin- und Ceftriaxon-resistente Streptokokken werden ebenfalls erfasst. Unter den gramnegativen Bakterien wirkt Ceftarolin gegen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und viele Enterobacteriaceae, sofern diese keine Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (ESBL), Carbapenemasen oder dereprimierte beziehungsweise Plasmid-kodierte AmpC-Beta-Lactamasen bilden. Nicht fermentierende gramnegative Bakterien, Enterokokken und einige Anaerobier sind natürlich resistent gegen Ceftarolin. In den CANVAS-Studien wurde gezeigt, dass Ceftarolin bei der Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen wirksam und einer Vancomycin und Aztreonam enthaltenden Standardtherapie nicht unterlegen ist. Ein entsprechendes Ergebnis wurde auch in den FOCUS-Untersuchungen bei der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Ceftriaxon dokumentiert. Aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ist Ceftarolin als ein wichtiges neues Antibiotikum für die Therapie von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit und ohne MRSA-Beteiligung sowie der ambulant erworbenen Pneumonie zu bewerten. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Ceftarolin auch bei MRSA-Endokarditiden und zusammen mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam bei Infektionen mit multiresistenten Enterobacteriaceae erfolgreich eingesetzt werden könnte.

Arzneimitteltherapie 2013;31:71–9.

Die zunehmende Häufung schwerer Erkrankungen durch multiresistente Bakterien ist ein großes medizinisches Problem. Insbesondere die seit Jahrzehnten steigende Zahl nosokomialer und ambulant erworbener Erkrankungen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-(MRSA)-Stämme, die häufig nicht nur gegen Beta-Lactame, sondern auch gegen Chinolone, Makrolide, Tetracycline und zahlreiche weitere Antibiotika resistent sind, stellt eine therapeutische Herausforderung dar [58]. So stieg beispielsweise in den USA die Anzahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen allein in den ersten fünf Jahren des letzten Jahrzehnts um 29% [12]; als wesentliche Ursache dieses Anstiegs wurde eine stark zunehmende Ausbreitung ambulant erworbener MRSA-Stämme ermittelt [53].

Ein neues Beta-Lactam-Antibiotikum für die antibakterielle Therapie von Erkrankungen durch multiresistente Problemkeime ist Ceftarolin. Das parenteral zu applizierende Cephalosporin ist im Gegensatz zu allen anderen kommerziell verfügbaren Cephalosporinen auch gegen MRSA-Stämme sowie *S. aureus*-Isolate mit einer als intermediär zu bewertenden Vancomycin-Empfindlichkeit (VISA) und Vancomycin-Resistenz (VRSA) aktiv. Aufgrund dieses Wir-

kungsspektrums wurde Ceftarolin vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) einer neuen Beta-Lactam-Untergruppe, den Cephalosporinen mit Anti-MRSA-Aktivität, zugeordnet [7]. Manche Experten bezeichnen es auch als Cephalosporin der „5. Generation“ [33].

Im Oktober 2010 wurde das Prodrug Ceftarolininfosamil (Zinforo®) aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils und seiner guten Wirksamkeit bei Haut- und Weichgewebsinfektionen und ambulant erworbener Pneumonien von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Therapie akuter bakterieller Haut- und Weichgewebsinfektionen mit *S. aureus* (Stämme mit und ohne Methicillin-Resistenz), *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *K. oxytoca* sowie für die Behandlung der ambulant erworbenen bakteriellen Pneumonie durch *S. pneumoniae*, Methicillin-

Dr. Ingo Stock, Institut für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Abt. Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn, E-Mail: Ingo_Stock@web.de

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eckmann, M.D., Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie Klinikum Peine, Virchowstraße 8h, 31221 Peine, E-Mail: christian.eckmann@klinikum-peine.de

sensible S.-aureus(MSSA)-Stämme, Haemophilus influenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca und E. coli zugelassen [19]. Ceftarolin ist das erste Cephalosporin, das von der FDA für die Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit MRSA-Stämmen zugelassen wurde.

Ende August 2012 erteilte die europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für Ceftarolinfosamil für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie der ambulant erworbenen Pneumonie.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Ceftarolin ist ein semisynthetisch hergestelltes Oxyimino-Cephalosporin, das durch Modifizierung der Struktur des „4.-Generations-Cephalosporins“ Cefozopran entwickelt wurde. Sein Prodrug Ceftarolinfosamil, das zur verbesserten Wasserlöslichkeit eine N-Phosphonoaminogruppe enthält, wird im Plasma mittels Phosphatasen, die die Phosphonatgruppe hydrolysieren, zu Ceftarolin, dem eigentlichen bioaktiven Metaboliten, umgesetzt (Abb. 1) [59].

Ceftarolin zeigt wie die meisten anderen Beta-Lactame eine rasche bakterizide Wirkung, die auf der Bindung an essenzielle bakterielle Penicillinbindeproteine (PBP) und der irreversiblen Inaktivierung dieser Proteine beruht. Dies bedingt ein Ungleichgewicht der aufbauenden und abbauenden Reaktionen im Zellwandmetabolismus, was schließlich die Lyse der Bakterienzelle nach sich zieht [54].

Ceftarolin bindet, wie andere Beta-Lactam-Antibiotika mit einer Wirkung gegen Staphylokokken, mit hoher Affinität an die Staphylokokken-PBPs 1, 2 und 3 [34, 43]. Im Gegensatz zu anderen Beta-Lactamen bindet Ceftarolin aber auch an das von MRSA-Stämmen gebildete PBP-2a [34, 43]; hieraus resultiert die hohe Anti-MRSA-Aktivität der Substanz. Die hohe Affinität von Ceftarolin für PBP-2a geht vor allem auf den 1,3-Thiazolring an der 3-Position des Cephalosporingerüsts zurück (Abb. 2) [25]. Bei Bindung an PBP-2a hat dieses Strukturelement eine Konformationsänderung

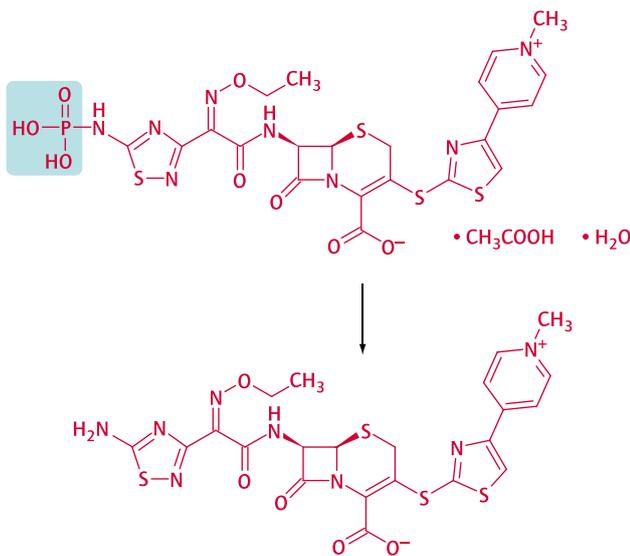


Abb. 1. Das Prodrug Ceftarolinfosamil enthält eine Phosphonogruppe (Schattierung links in der Abbildung), die die Löslichkeit der Substanz erhöht. Im Plasma wird Ceftarolinfosamil rasch zu Ceftarolin, dem bioaktiven Metaboliten, umgesetzt.

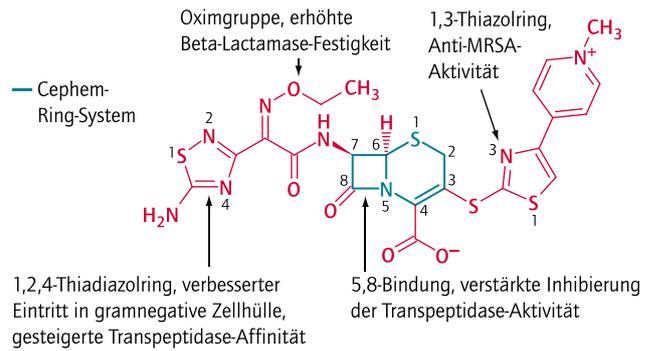


Abb. 2. Struktur-Wirkungs-Beziehungen für Ceftarolin (mod. nach [59])

im Enzym zur Folge, bei der das aktive Zentrum eine exponierte Bindungsposition einnimmt [36]. Ceftarolin zeigt zudem eine hohe Bindungsaffinität für PBP-2X, 2A und 2B von S. pneumoniae [43]; PBP-2X wird von Penicillin-resistenten Stämmen dieses Erregers gebildet.

Antibakterielles Spektrum

Ceftarolin besitzt ein breites Wirkungsspektrum, das zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien umfasst (Tab. 1).

Grampositive Bakterien

Ceftarolin wirkt gegen die wichtigsten bakteriellen Erreger von Haut- und Weichgewebsinfektionen wie Streptococcus pyogenes und S. aureus und ist dabei auch gegen resistente Phänotypen wie Makrolid-resistente S.-pyogenes-, MRSA-, VISA- und VRSA-Stämme sowie S.-aureus-Isolate mit einer verminderten Daptomycin-Empfindlichkeit (DNSSA) aktiv. In einer kürzlich publizierten Studie wurde gezeigt, dass Ceftarolin auch gegen intrazellulär vorkommende MRSA-Stämme wirkt [42]; seine Aktivität war dabei ähnlich stark wie die der ebenfalls getesteten Antibiotika Daptomycin, Linezolid und Vancomycin.

Ceftarolin zeigt zudem gegen die wichtigsten grampositiven Erreger (S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes) ambulant erworbener Pneumonien eine gute In-vitro-Aktivität; auch hier werden weit verbreitete Resistenzphänotypen wie Penicillin- oder Ceftriaxon-resistente S.-pneumoniae-Stämme erfasst. Besonders auffällig sind die niedrigen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Ceftarolin bei Streptokokken, die zwischen unterschiedlichen Phänotypen innerhalb einer Art kaum variieren sowie die niedrigen MHK-Werte bei S. aureus, die ebenfalls nur eine geringe Abhängigkeit vom Phänotyp zeigen (Tab. 1).

Abgesehen von Staphylokokken und Streptokokken ist Ceftarolin auch gegen viele anaerobe Bakterien wirksam: Unter den grampositiven Anaerobiern zeigt Ceftarolin unter anderem gegen Propionibakterien, Aktinomyceten und einige Clostridium-Arten eine gute In-vitro-Aktivität.

Gramnegative Bakterien

Ceftarolin zeigt gegen einige häufig auftretende gramnegative Erreger ambulant erworbener Pneumonien wie Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis eine gute In-vitro-Aktivität und ist dabei auch gegen Beta-Lactamase-exprimierende H.-influenzae-Stämme wirksam. Es

ist zudem gegen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* und einige andere Enterobacteriaceae aktiv, sofern diese keine dereprimierten oder Plasmid-kodierten AmpC-Beta-Lactamasen, Beta-Lactamasen mit einem erweiterten Spektrum (Extended spectrum beta-lactamasen, ESBL) oder Carbapenemasen bilden (**Infokasten**) [3, 45]. Enterobacteriaceae-Stämme mit „klassischen“ TEM-Beta-Lactamasen werden in der Regel ebenfalls von Ceftarolin erfasst. Die Ceftarolin-MHK-Werte bei TEM-positiven Isolaten

Tab. 1. Wirkungsspektrum von Ceftarolin [2, 3, 6, 18, 22, 30–32, 35, 41, 44, 50]

Bakteriengruppe/Spezies	Phänotyp	MHK ₉₀ [mg/ml]
Grampositive Bakterien		
Staphylokokken		
• <i>Staphylococcus aureus</i>	MSSA	0,25
	MRSA	0,25–1
	VISA	1
	VRSA	0,5
	DNSSA	0,5–1
• Koagulase-negative Staphylokokken (alle Arten)	MSCoNS	0,125–1
	MRCoNS	0,5–1
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	MSSE	0,25
	MRSE	0,5
• <i>Staphylococcus hominis</i>	Alle Stämme	0,5
• <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Alle Stämme	1
Streptokokken		
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin-sensibel	≤0,015
	Penicillin-„intermediär“	0,03–0,06
	Penicillin-resistent	0,125–0,25
	Multiresistenz ¹	0,125–0,25
• <i>Streptococcus pyogenes</i>	Makrolid-sensibel	≤0,015
	Makrolid-resistent	≤0,015
• <i>Streptococcus agalactiae</i>		0,015–0,03
Actinomyces-Arten		0,25
<i>Clostridium perfringens</i>		0,25–1
<i>Listeria monocytogenes</i>		1–4
Propionibacterium-Arten		0,06–0,25
Gramnegative Bakterien		
<i>Haemophilus influenzae</i>	Beta-Lactamase-negativ	<0,008–0,015
	Beta-Lactamase-positiv	0,015–0,03
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		0,03–0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>		0,125–0,5
<i>Fusobacterium</i> -Arten ²		0,06–0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		0,25
<i>Pasteurella</i> -Arten		≤0,008
<i>Veillonella</i> -Arten		0,5
Enterobacteriaceae		
• <i>Enterobacter cloacae</i>	ESBL-negativ	0,5–1
• <i>Escherichia coli</i>	ESBL-negativ	0,25–1
• <i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL-negativ	0,25–0,5
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL-negativ	0,25–0,5
• <i>Proteus mirabilis</i>	ESBL-negativ	0,25–1
• <i>Salmonella enterica</i>	ESBL-negativ	0,125–0,25

Infokasten Beta-Lactamasen

Serin-Beta-Lactamasen (aktives Zentrum enthält *Seringruppe*)

- Klasse A
 - Genetische Information oft auf Plasmiden, aber auch auf dem Chromosom
 - Hierzu zählen „klassische“ TEM-Beta-Lactamasen, ESBL-Enzyme, manche (Serin-)Carbapenemasen
- Klasse C (= AmpC)
 - Genetische Information oft auf dem Chromosom, aber auch auf Plasmiden
 - Werden von den bislang zugelassenen Beta-Lactamase-Inhibitoren nicht gehemmt
- Klasse D
 - Genetische Information oft auf Plasmiden, aber auch auf dem Chromosom
 - Hierzu zählen OXA-Enzyme (Penicillinasen, einige [Serin-] Carbapenemasen)

Metallo-Beta-Lactamasen (aktives Zentrum enthält *Metalloatom*, meist Zink)

- Klasse B (= Metallo-Carbapenemasen)
 - Genetische Information auf dem Chromosom oder auf Plasmiden
 - Hydrolysieren zahlreiche Beta-Lactame, einschließlich Carbapenemen
 - Kamen „ursprünglich“ vor allem bei Non-Fermentern vor (natürliche oder erworbene Resistenz), sind inzwischen aber auch bei manchen Enterobacteriaceae häufig

sind jedoch meist ein bis zwei Verdünnungsstufen höher als bei TEM-negativen [45]. Veillonellen, viele *Fusobacterium*-Arten und einige andere gramnegative Anaerobier werden ebenfalls von Ceftarolin erfasst (Tab. 1).

Natürliche Resistenz

Das Wirkungsspektrum von Ceftarolin erfasst keine nicht fermentierenden gramnegativen Bakterien (Non-Fermenter) wie *Acinetobacter baumannii* und andere *Acinetobacter*-Arten, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* und die meisten Spezies im *Burkholderia-cupacia*-Komplex [2, 31]. Viele dieser Arten sind vermutlich aufgrund des Zusammenspiels mehrerer Mechanismen gegen Ceftarolin (und gegen die meisten anderen Beta-Lactame und viele weitere Antibiotika) natürlich resistent. Für die Ausprägung der Ceftarolin-Resistenz spielen bei

Legende Tab. 1.

¹ Resistenz gegen mindestens zwei der folgenden Antibiotika: Penicillin, Ceftriaxon, Erythromycin, Tetracyclin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

² ausgenommen *F. mortiferum*.

DNSSA: *S. aureus*-Stämme mit verminderter Daptomycin-Empfindlichkeit oder -Resistenz; ESBL: Beta-Lactamase mit erweitertem Spektrum; MHK₉₀: Minimale Hemmkonzentration (MHK) von Ceftarolin für 90 % der Stämme in einer untersuchten Bakterienpopulation; MRCoNS: Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken (alle Arten); MRSA: Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme; MRSE: Methicillin-resistente *S. epidermidis*-Stämme; MSCoNS: Methicillin-sensible Koagulase-negative Staphylokokken (alle Arten); MSSA: Methicillin-sensible *S. aureus*-Stämme; MSSE: Methicillin-sensible *S. epidermidis*-Stämme; VISA: *S. aureus*-Stämme mit intermediär zu bewertender Empfindlichkeit gegen Vancomycin; VRSA: Vancomycin-resistente *S. aureus*-Stämme.

Non-Fermentern vor allem chromosomal-kodierte AmpC-Beta-Lactamasen (Acinetobacter-Arten, *P. aeruginosa*), Carbapenemasen (*S. maltophilia*), geringe Membranpermeabilitäten (insbesondere bei *S. maltophilia*) sowie Effluxproteine (*S. maltophilia*, *P. aeruginosa*) eine wichtige Rolle. Neben den meisten Non-Fermentern weisen auch einige gramnegative Anaerobier wie *Bacteroides fragilis* und manche *Prevotella*-Arten eine natürliche Ceftarolin-Resistenz auf [6, 51]. Unter den klinisch bedeutsamen grampositiven Problemkeimen sind *Enterococcus faecium* und *E. faecalis* sowie viele *Corynebakterien* (z. B. *Corynebacterium jeikeium*) als natürlich resistent gegen Ceftarolin zu bewerten [18, 44].

Erworbene Resistenz und Resistenzepidemiologie

Erworbene Resistenzen gegen Ceftarolin sind nach den bisherigen Erkenntnissen bei den meisten Bakterien, die durch das Wirkungsspektrum von Ceftarolin erfasst werden, selten. Multistep-Resistenzselektionsstudien zeigen, dass das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen Ceftarolin bei vielen klinisch relevanten Bakterienarten gering ist. So wurden bei Resistenzuntersuchungen mit *S. aureus* (einschließlich unterschiedlicher Phänotypen wie MSSA, MRSA, VISA und VRSA), *S. pneumoniae* und *S. pyogenes* auch nach 50-maligem Passagieren der Kulturen keine Klone detektiert, bei denen die MHK-Werte von Ceftarolin um mehr als das Vierfache angestiegen waren [5, 45]. Bei entsprechenden Resistenzuntersuchungen mit *M. catarrhalis* und *H. influenzae* wurden in der Regel ähnliche Ergebnisse wie mit *S. aureus* und Streptokokken gefunden. Bei Resistenzselektionsstudien mit Stämmen vieler Enterobacteriaceae-Arten (z. B. *Enterobacter* spp.) wurde hingegen oftmals ein weitaus höherer Anstieg der MHK-Werte registriert [45].

Staphylokokken

In den bislang durchgeführten Untersuchungen zur Resistenzsituation bakterieller Krankheitserreger gegen Ceftarolin erwiesen sich weltweit nahezu alle MSSA-Stämme als Ceftarolin-sensibel [18, 35, 60]. Verwendet man den vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für die Bewertung der Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen Ceftarolin vorgeschlagenen Grenzwert für Resistenz (MHK ≥ 2 mg/l, Tab. 2), waren in Nordamerika und Europa bislang bis zu 2% aller MRSA-Stämme als resistent zu bewerten [18, 35]. Die MHK-Werte von Ceftarolin für Ceftarolin-resistente MRSA-Stämme betragen

dabei ausnahmslos 2 mg/l [15, 18, 35]. In einer kürzlich publizierten Interimsanalyse einer prospektiven multizentrischen Studie aus Deutschland erwiesen sich ebenfalls alle 2011 und 2012 in Deutschland isolierten MSSA-Stämme und 98% aller MRSA-Isolate von hospitalisierten Patienten mit komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen als Ceftarolin-sensibel [35]. Eine von Nordamerika und Europa abweichende Resistenzsituation scheint indes in China vorzukommen. In einer kürzlich publizierten multizentrischen Untersuchung wiesen 36% der innerhalb eines nationalen chinesischen Surveillance-Programms erfassten MRSA-Stämme, die von Patienten mit akuten Haut- und Weichgewebsinfektionen in 15 Krankenhäusern isoliert worden waren, eine Ceftarolin-MHK von 2 mg/l auf [60]. Diese geographischen Unterschiede in der Ceftarolin-Empfindlichkeit von MRSA-Stämmen sind möglicherweise auf unterschiedliche Antibiotika-Empfindlichkeiten zwischen den sich in China und Nordamerika bzw. Europa ausbreitenden MRSA-Klonen zurückzuführen.

Bei der Empfindlichkeitstestung von Ceftarolin gegen andere Resistenzphänotypen von *S. aureus* und gegen Koagulase-negative Staphylokokken (mit und ohne Methicillin-Resistenz) traten resistente Stämme (MHK ≥ 2 mg/l) bislang selten – weltweit in weniger als 1% aller Fälle – auf [44]. Ceftarolin-resistente Koagulase-negative Staphylococcus-Stämme waren in der Regel den Spezies *S. saprophyticus* oder *S. capitis* zuzuordnen [44].

Streptokokken

Ceftarolin-resistente Streptokokken scheinen bisherigen Daten zufolge weltweit selten zu sein; dies gilt für Penicillin-sensible und Penicillin-resistente *S.-pneumoniae*-Stämme ebenso wie für Makrolid-sensible und Makrolid-resistente *S.-pyogenes*-Isolate [18, 29, 44]. In den Untersuchungen des US-amerikanischen SENTRY-Antimicrobial-Surveillance-Programms erwiesen sich bei Verwendung der Grenzwerte der EUCAST (MHK $> 0,25$ mg/l, Tab. 2) 0,9% bis 1,5% der zwischen 2009 und 2011 isolierten *S.-pneumoniae*-Stämme als Ceftarolin-resistent [29]. Bei Verwendung des CLSI-Grenzwerts (Clinical and Laboratory Standards Institute) für sensible *S.-pneumoniae*-Stämme (MHK $\leq 0,5$ mg/l) waren sogar alle US-amerikanischen *S.-pneumoniae*-Stämme als Ceftarolin-sensibel zu bewerten, da die unter EUCAST-Kriterien als resistent zu bewertenden Stämme ausnahmslos eine Ceftarolin-MHK von 0,5 mg/l aufwiesen [29]. Etwas weniger günstig war die Resistenzsituation bei Testung multiresistenter *S.-pneumoniae*-Stämme, die zwischen 2008 und 2010 in 72 medizinischen Zentren in den USA gesammelt worden waren [15]. Aber auch hier betrug die Ceftarolin-MHK bei den am wenigsten gegen Ceftarolin empfindlichen Stämmen 0,5 mg/l; bei 44 von 1001 Stämmen (4,4%) wurde ein solcher MHK-Wert bestimmt [15] (Als multiresistent wurden *S.-pneumoniae*-Stämme definiert, die gegen mindestens zwei der folgenden Antibiotika resistent waren: Penicillin, Ceftriaxon, Erythromycin, Tetracyclin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol.)

Gramnegative Bakterien

Im Gegensatz zur Resistenzsituation bei Streptokokken und Staphylokokken (ausgenommen China) unterscheiden

Tab. 2. Grenzwerte für Ceftarolin nach EUCAST-Kriterien [14]

Erreger	MHK [mg/l]		
	Sensibel	Intermediär	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1	–	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	–	$> 0,25$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,03$	–	$> 0,03$
Enterobacteriaceae-Arten	$\leq 0,5$	–	$> 0,5$

MHK: minimale Hemmkonzentration; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; – nicht definiert

sich die Resistenzhäufigkeiten gegen Ceftarolin innerhalb der Enterobacteriaceae von Art zu Art und auch zwischen verschiedenen Regionen meist beträchtlich. Dies liegt in erster Linie an der unterschiedlichen Häufigkeit und Verbreitung einiger Ceftarolin-inaktivierender Beta-Lactamasen. Infolge der unterschiedlichen Häufigkeit ESBL-bildender Phänotypen variieren beispielsweise die Ceftarolin-MHK₉₀-Werte bei *Escherichia coli* zwischen 0,5 mg/l in den USA und 16 mg/l in Europa (MHK₉₀: Minimal benötigte Konzentration des Wirkstoffs, um das Wachstum von 90% der Stämme in einer untersuchten Bakterienpopulation zu hemmen) [30]. Regionale Unterschiede in der Häufigkeit der Ceftarolin-Resistenz kommen auch bei Carbapenemase-bildenden Enterobacteriaceae-Stämmen (vor allem *Klebsiella pneumoniae*- und *E. coli*-Stämme) sowie bei Erregern vor, die dereprimierte AmpC-Beta-Lactamasen bilden. Zu diesen Spezies gehören unter anderem manche Enterobacter-Arten, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, einige Serratien und *Providencia stuartii*.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil von Ceftarolin wurde in Einzeldosis- und multiplen Dosierungsstudien nach ein-stündiger intravenöser Infusion von 600 mg Ceftarolinfosamil bei gesunden Erwachsenen (Tab. 3) sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades untersucht. Ceftarolin zeigt eine geringe Plasmaproteinbindung (ca. 20%) und weist eine durchschnittliche Halbwertszeit von 2,6 Stunden auf [23]. Das Verteilungsvolumen ähnelt dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und beträgt 20,3 Liter (Median; Spannweite 18,3–21,6 l). Ceftarolin wird größtenteils hydrolytisch im Plasma metabolisiert und überwiegend mit dem Urin (88%) und in geringer Menge mit dem Stuhl (6%) aus dem Körper eliminiert [23]. Etwa die Hälfte des ausgeschiedenen Antibiotikums liegt als bioaktive Form vor [59]. Ceftarolin ist kein Substrat für hepatische Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme und induziert oder inhibiert diese Enzyme auch nicht [39].

Dosierung

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird Ceftarolinfosamil in einer Dosierung von 600 mg als einstündige in-

Tab. 3. Pharmakokinetisches Profil von Ceftarolin bei gesunden Erwachsenen [39]

Parameter	Einzeldosis ¹ (SD)	Mehrfachdosierung ² (SD)
C _{max} [µg/ml]	19,0 (0,71)	21,3 (4,10)
t _{max} [h, Median]	1,00 (0,92–1,25)	0,92 (0,92–10,08)
AUC _{0–∞} [µg × h/ml]	56,8 (9,31)	56,3 (8,90)
t _{1/2} [h]	1,6 (0,38)	2,66 (0,40)
CL [l/h]	9,58 (1,85)	9,60 (1,40)
CL _R [l/h]	4,13 (1,19)	7,13 (4,37)

¹ 1-stündige Infusion von 600 mg Ceftarolinfosamil;

² 1-stündige Infusion von 600 mg Ceftarolinfosamil alle 12 h über 14 Tage.

AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve; CL: Plasma-Clearance; CL_R: renale Clearance; C_{max}: maximale Plasmakonzentration; SD: Standardabweichung; t_{max}: t von C_{max}; t_{1/2}: Eliminationshalbwertszeit

travenöse Infusion alle 12 Stunden für 5 bis 14 Tage (Haut- und Weichgewebsinfektionen) bzw. 5 bis 7 Tage (ambulant erworbene Pneumonie) eingesetzt. Für die Therapie schwerer Infektionen kommt möglicherweise auch eine kontinuierliche Anwendung in Frage.

Liegt eine Nierenfunktionsstörung vor, kann Ceftarolin bei entsprechender Reduzierung der Dosis ebenfalls verwendet werden: Bei moderater renaler Dysfunktion (Creatinin-Clearance [CrCl] 30–50 ml/min) wird eine Dosierung von 400 mg, bei schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15–30 ml/min) eine Dosierung von 300 mg empfohlen [3]. Wird Ceftarolin in Kombination mit Avibactam (siehe unten) verwendet, ist möglicherweise alle acht Stunden eine Ceftarolin-Dosis von 600 mg i. v., bei gleichzeitig kontinuierlicher Avibactam-Infusion, einzusetzen [40].

Klinische Anwendung

Haut- und Weichgewebsinfektionen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftarolin bei der Behandlung von Patienten mit Haut- und Weichgewebsinfektionen wurde in erster Linie in den sogenannten CANVAS(Ceftaroline versus vancomycin in skin and skin structure infections)-Untersuchungen evaluiert [9, 56]. Diese bestanden aus zwei ähnlich angelegten prospektiven randomisierten Doppelblindstudien der Phase III, die in mehreren Ländern multizentrisch durchgeführt wurden und in denen bei erwachsenen Patienten eine 5- bis 14-tägige Ceftarolin-Therapie mit einer Vancomycin und Aztreonam enthaltenden Standardtherapie verglichen wurde. In beide Studien wurden etwa 700 Patienten aufgenommen, die infolge einer Diagnose einer Haut- und Weichgewebsinfektion eines Krankenhausaufenthalts bedurften und dort eine mindestens 5-tägige intravenöse Antibiotikatherapie erhielten. Zusätzliche Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer purulenten Drainage oder mindestens drei klinische Kennzeichen oder Symptome einer komplizierten Hautinfektion. Die Patienten wurden den Therapiearmen der Studien so randomisiert zugeordnet, dass sie über einen Zeitraum von 5 bis 14 Tagen alle 12 Stunden intravenös entweder 600 mg Ceftarolinfosamil oder Vancomycin (1000 mg) und Aztreonam (1000 mg) erhielten. Die Vancomycin-Dosis wurde im Verlauf der Untersuchung in einigen Fällen verändert. Die klinischen Heilungsraten unter einer Ceftarolin-Therapie waren am Test-of-Cure-Visit (TOC) bei allen Untersuchungspopulationen ähnlich wie bei Anwendung von Vancomycin und Aztreonam [8, 9, 52]: Die gepoolten Heilungsraten für die klinisch evaluierbare Population lagen in beiden CANVAS-Studien nach Gabe von Ceftarolin bei 91,6% und unter einer Vancomycin und Aztreonam enthaltenden Therapie bei 92,7%. Betrachtet man das klinische Ansprechen am dritten Behandlungstag (Early clinical response, definiert als Fieberfreiheit und ausbleibende weitere Ausbreitung der Infektion), lagen die klinischen Ansprechraten unter einer Ceftarolin-Therapie bei 74% und unter einer Standardtherapie bei 66,2% [20]. Bei Anwendung von Ceftarolin wurde also offensichtlich am dritten Behandlungstag ein größerer klinischer Benefit erzielt. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Klinikalltag wird allerdings von manchen Experten bezweifelt (z. B. [21]).

Aufgrund seines breiten Erregerspektrums, seiner stark bakteriziden Wirkung und der ausschließlich intravenösen Applikationsform scheint Ceftarolin vor allem für die Behandlung schwerer polymikrobieller Haut- und Weichgewebsinfektionen geeignet zu sein. Um die Bedeutung von Ceftarolin für diese Erkrankungen beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

Mit Ceftarolin steht nunmehr neben Daptomycin (Cubicin®), Linezolid (Zyvoxid®), Tigecyclin (Tygacil®) und Vancomycin (z. B. Vancomycin Lederle) eine weitere Substanz zur Verfügung, für die kontrollierte klinische Daten für die Therapie von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit MRSA-Stämmen vorliegen und die bei dieser Indikation Antibiotika ohne Evidenz vorgezogen werden sollte [11].

Ambulant erworbene Pneumonie

Die Wirksamkeit von Ceftarolin bei der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP: Community acquired pneumonia) wurde vor allem in den sogenannten FOCUS-Studien (Ceftaroline community-acquired pneumonia trial vs. ceftriaxone in hospitalized patients; FOCUS 1 und 2) untersucht [16, 41]. In diesen beiden prospektiven randomisierten Doppelblindstudien der Phase III, die wie die CANVAS-Studien multinational und multizentrisch angelegt waren, wurde bei Erwachsenen, die aufgrund einer ambulant erworbenen Pneumonie hospitalisiert waren, eine 5- bis 7-tägige Ceftarolin-Therapie (600 mg i. v. alle 12 Stunden) mit einer Ceftriaxon-Standardtherapie (1000 mg i. v. alle 24 Stunden) verglichen. In der FOCUS-1-Studie erhielten Patienten, die einer adjunktiven Makrolidtherapie bedurften, zusätzlich täglich Clarithromycin (500 mg oral alle 12 Stunden). Insgesamt waren die klinischen und radiologischen Heilungsraten unter einer Ceftarolin-Therapie ähnlich wie die unter Anwendung von Ceftriaxon [16, 41]. Sowohl in der FOCUS-1- als auch in der FOCUS-2-Studie wurde die Nichtunterlegenheit der Ceftarolin-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie mit Ceftriaxon bei Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie nachgewiesen. Für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie gibt es derzeit eine Reihe wirksamer Substanzen. Die Anti-MRSA-Aktivität von Ceftarolin spielt bei der Epidemiologie der bakteriell bedingten ambulant erworbenen Pneumonie in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle (MRSA-Anteil bei CAP etwa 1%). Die für Ceftarolin im Rahmen der CAP-Therapie gewonnenen Daten zeigen aber eine gute Wirksamkeit des Medikaments bei verschiedenen pulmonalen Infektionen. Eine solche Wirkung ist im Hinblick auf die Erweiterung der Indikation auf die im Krankenhaus erworbene sowie die beatmungsassoziierte Pneumonie, die im Rahmen kontrollierter Studien (eventuell auch als Kombinationstherapie mit Avibactam) angestrebt werden sollte, bedeutsam.

MRSA-Endokarditis

Obwohl Ceftarolin bislang ausschließlich für die Behandlung komplizierter Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen ist, dokumentieren kürzlich publizierte Kasuistiken und retrospektive Untersuchungen eine erfolgreiche Anwendung von Ceftarolin (Monotherapie) bei der Behandlung von

Endokarditiden und persistierenden Bakteriämien durch MRSA-Stämme [24, 38]. Eine gute In-vivo-Wirksamkeit von Ceftarolin bei MRSA-Endokarditiden und anderen schweren invasiven MRSA-Infektionen wurde zuvor auch im Tiermodell nachgewiesen [26–28]. Möglicherweise lässt sich die Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg bei der Therapie von MRSA-Endokarditiden mit einer Ceftarolin und Daptomycin enthaltenden Kombinationstherapie erhöhen: In einem kürzlich publizierten Fallbericht war eine derartige Behandlung nach Auftreten eines MRSA-Stammes mit einer verringerten Daptomycin-Empfindlichkeit mikrobiologisch erfolgreich [49].

Kontrollierte und vergleichende klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftarolin bei MRSA-Endokarditiden und anderen schweren invasiven Erkrankungen mit MRSA-Beteiligung wurden bislang jedoch nicht publiziert.

Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae

Trotz fehlender In-vitro-Wirksamkeit von Ceftarolin gegen multiresistente Enterobacteriaceae stellt die Anwendung dieses Antibiotikums in Kombination mit Avibactam (Übersicht bei [52]) bei schweren Erkrankungen durch diese Mikroorganismen möglicherweise eine Erfolg versprechende neue Therapieoption dar. Avibactam ist ein reversibler Nicht-Beta-Lactam-Beta-Lactamase-Inhibitor mit einer geringfügigen eigenen antibakteriellen Aktivität, der nahezu alle Klasse-A- und AmpC-Beta-Lactamasen inaktiviert [13, 46]. Nachdem in mehreren In-vitro-Untersuchungen [4, 46] und im Mausmodell [57] eine gute Wirksamkeit von Ceftarolin/Avibactam gegen Enterobacteriaceae mit Klasse-A-Beta-Lactamasen (einschließlich Stämme mit ESBL-Enzymen und Serin-Carbapenemasen) und AmpC-Beta-Lactamasen (einschließlich Stämme mit dereprimierten oder Plasmidkodierten Enzymen) gezeigt wurde, wird die Kombination derzeit in klinischen Studien der Phase II für die Behandlung schwerer Infektionen mit Enterobacteriaceae-Stämmen getestet [13].

Sicherheit und Verträglichkeit

Die bislang vorliegenden Daten belegen eine gute Sicherheit und Verträglichkeit von Ceftarolin. Mehr als 74% der in den CANVAS- und FOCUS-Studien eingeschlossenen Patienten hatten keine medikationsabhängigen Beschwerden oder berichteten allenfalls über leichte Nebenwirkungen [10, 48]. Ein Abbruch der Ceftarolin-Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen kam in den bislang publizierten klinischen Studien selten vor. So betrug die Abbruchrate in den CANVAS-Studien 3% (vs. 4,8% bei Anwendung von Vancomycin und Aztreonam), in den FOCUS-Studien lag sie bei Anwendung von Ceftarolin und Ceftriaxon bei 4% [10, 48]. Ein Therapieabbruch aufgrund allergischer Reaktionen kam in den CANVAS-Studien unter einer Kombinationstherapie von Vancomycin und Aztreonam häufiger vor als während der Ceftarolin-Behandlung. Betrachtet man die Sicherheitsprofile aus den CANVAS- und FOCUS-Studien zusammen, waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter einer Ceftarolin-Therapie Diarrhö, Kopfschmerzen,

Tab. 4. CANVAS- und FOCUS-Studien: Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE) [48]

Parameter	Ceftarolin (n= 1305)	Vergleichssubstanzen ¹ (n= 1301)
Population		
Alter (durchschnittlich) [Jahre]	53,4	54,1
Behandlungszeit [Tage]	7,5	7,5
Unerwünschte Ereignisse		
Mindestens ein UE [%]	45,7	46,7
Diarrhö [%]	4,6	3,2
Kopfschmerz [%]	4,4	3,1
Übelkeit [%]	4,2	3,8
Pruritus [%]	1,9	4,5
Allergische Reaktion [%]	5,4	8,5
Medikamentenassoziierte UE [%]	19,4	20,1
Therapieabbruch infolge UE [%]	3,7	4,5

¹ CANVAS-Studien: Vancomycin und Aztreonam; FOCUS-Studien: Ceftriaxon (CANVAS: Ceftaroline versus vancomycin in skin and skin structure infections; FOCUS: Ceftaroline community-acquired pneumonia trial vs. ceftriaxone in hospitalized patients)

Übelkeit und Pruritus (Tab. 4). Bei Anwendung der Vergleichssubstanzen traten diese unerwünschten Ereignisse ähnlich häufig auf. Hepatische oder renale Störungen bei Anwendung von Ceftarolin wurden bislang selten dokumentiert.

Selektion von Clostridium difficile

Ein Problem bei der Anwendung von Breitspektrum-Cephalosporinen (und der meisten anderen Antibiotika) ist das hohe Risiko für die Selektion von *C. difficile* und die nachfolgende Manifestation *C. difficile*-assoziiierter Erkrankungen. In den CANVAS-Studien war jedoch nur bei zwei Patienten unter einer Ceftarolin-Therapie (in der Vergleichsgruppe bei einem Patienten) eine Erkrankung durch *C. difficile* in Form einer Diarrhö detektierbar [8]; in den FOCUS-Untersuchungen gab es keine bestätigten Erkrankungsfälle durch *C. difficile* [17]. Die niedrige Inzidenz *C. difficile*-assoziiierter Erkrankungen bei Gabe von Ceftarolin geht wahrscheinlich darauf zurück, dass die intestinale Mikroflora durch dieses Cephalosporin nur geringfügig beeinflusst wird [47].

Fazit und Ausblick

- Ceftarolin zeigt eine gute In-vitro-Aktivität gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Krankheitserreger. Seine Wirksamkeit gegen *grampositive Problemkeime* wie MRSA-, VRSA-, DNSSA- und Penicillin-resistente *S. pneumoniae*-Stämme ist vor dem Hintergrund der wenigen verfügbaren Antibiotika mit einer Aktivität gegen diese Erreger besonders bedeutsam.
- In den CANVAS- und FOCUS-Studien wurde gezeigt, dass die Ceftarolin-Therapie bei *Haut- und Weichgewebsinfektionen* bzw. der *ambulant erworbenen Pneumonie* ähnlich gut wirksam ist wie die entsprechenden Standardtherapien. Bei der Behandlung von Infektionen der Haut und des Weichgewebes könnte zu Beginn der Therapie ein größerer klinischer Benefit bei Gabe von Ceftarolin im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Vancomycin

und Aztreonam bestehen. Die für Cephalosporine allgemein charakteristische gute Verträglichkeit wurde auch für Ceftarolin nachgewiesen. Einen besonders hohen Stellenwert hat Ceftarolin bei der Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit *MRSA-Beteiligung*. Hier ist Ceftarolin nach den bisher vorliegenden Daten als neues Erstrangtherapeutikum [23] oder zumindest als wichtige therapeutische Alternative [3] zu den für diese Indikation zugelassenen Antibiotika einzuschätzen. Bei der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie ist Ceftarolin als ein wichtiges, alternativ zu Ceftriaxon (oder anderen im Rahmen einer Standardtherapie verwendeten Substanzen) einsetzbares Antibiotikum zu bewerten [3]. Allerdings fehlen bislang klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftarolin bei der Behandlung ambulant erworbener Pneumonien durch MRSA-Stämme [39].

- Vor dem Hintergrund der zunehmenden Verbreitung *multiresistenter Erreger* wird die fehlende Aktivität von Ceftarolin auf Non-Fermenter für die Therapie von Erkrankungen, bei denen *P. aeruginosa* und *Acinetobacter*-Arten als Erreger ausgeschlossen werden können, von manchen Experten als Vorteil bewertet [37].
- Ob Ceftarolin bei im Krankenhaus erworbenen und beatmungssassoziierten Pneumonien, bei ambulant erworbenen MRSA-Pneumonien, MRSA-Endokarditiden und anderen schweren Infektionen mit und ohne MRSA-Beteiligung eingesetzt werden kann, muss in vergleichenden und kontrollierten klinischen Studien überprüft werden. Dies gilt auch für die Wirksamkeit und Sicherheit einer möglichen Kombinationstherapie von Ceftarolin mit Avibactam, die für die Behandlung schwerer Erkrankungen durch multiresistente Enterobacteriaceae-Stämme höchst willkommen wäre.
- Das Risiko für eine Resistenzentwicklung unter einer Ceftarolin-Therapie ist nach den bislang vorliegenden Daten insbesondere bei Infektionen mit *Staphylococcus*-, *Streptococcus*-, *M. catarrhalis*- und *H. influenzae*-Stämmen gering.
- Bei Anwendung von Ceftarolin besteht wahrscheinlich nur ein niedriges Risiko für die Selektion von *C. difficile*. Insgesamt ist Ceftarolin als wichtiges neues Antibiotikum für die Therapie von Haut- und Weichgewebsinfektionen mit und ohne MRSA-Beteiligung sowie der ambulant erworbenen Pneumonie zu bewerten [3, 23, 39].

Interessenkonflikterklärung

Ingo Stock hat in Zusammenarbeit mit AstraZeneca eine Sonderpublikation zu Ceftarolin für das Chemotherapie Journal verfasst (Beilage 38, Oktober 2012); Weitere Interessenkonflikte liegen nicht vor.
Christian Eckmann hat Vortragshonorare erhalten sowie Beratungen für folgende Firmen durchgeführt: Astellas, AstraZeneca, Bayer, Durata, MSD, Nycomed und Pfizer.

Ceftaroline, a new broad spectrum cephalosporin with anti-MRSA activity

Ceftaroline is a parenteral, bactericidal cephalosporin with a broad antibacterial spectrum of activity. Among Gram-positive pathogens, it is active against staphylococci and streptococci. Unlike other cephalosporins, ceftaroline is also active against strains of *Staphylococcus aureus* with methicillin resistance (MRSA), decreased (>intermediate<) susceptibility to vancomycin (VISA) or vancomycin resistance (VRSA). Its spectrum of acti-

vity includes also penicillin- and ceftriaxone-resistant streptococci. Among Gram-negative pathogens, ceftaroline is active against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and many Enterobacteriaceae strains, provided they do not express beta-lactamases with an extended spectrum (ESBL), carbapenemases or derepressed/plasmid-encoded AmpC beta-lactamases. Non-fermenting Gram-negative bacteria, enterococci, and some anaerobes are naturally resistant to ceftaroline. The CANVAS studies showed that ceftaroline is successful to treat complicated skin and soft tissue infections, and it is not inferior to a standard therapeutic regimen using vancomycin and aztreonam. Similar results were also documented in the FOCUS studies in which the suitability and security of a ceftaroline containing regimen for the treatment of community-acquired pneumonia was compared to a standard therapy using ceftriaxone. Due to its good efficacy and tolerability, ceftaroline should be considered as an important new antibiotic for the treatment of skin and soft tissue infections with and without MRSA involvement. Ceftaroline is also suitable to treat community acquired pneumonia due to staphylococci (excepting MRSA strains) and some additional pathogens. In vitro and in vivo studies indicate that ceftaroline might also be applicable for the treatment of MRSA endocarditis and (in combination with the β -lactamase inhibitor avibactam) some severe diseases due to multi-drug resistant Enterobacteriaceae, including those strains that produce class A beta-lactamases (including ESBL enzymes and serine carbapenemases) or AmpC beta-lactamases (including derepressed and plasmid encoded enzymes).

Key words: ceftaroline, aztreonam, ceftriaxone, vancomycin, multidrug resistance, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, CANVAS studies, skin and soft tissue infections, FOCUS studies, community-acquired pneumonia.

Literatur

- Bhalodi AA, Crandon JL, Biek D, Nicolau DP. Efficacy of ceftaroline fosamil in a staphylococcal murine pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6160–5.
- Brown SD, Traczewski MM. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1271–4.
- Casapao AM, Steed ME, Levine DP, Rybak MJ. Ceftaroline fosamil for community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infection. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1177–86.
- Castanheira M, Sader HS, Farrell DJ, Mendes RE, et al. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more β -lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various SCCmec types. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4779–85.
- Clark C, McGhee P, Appelbaum PC, Kosowska-Shick K. Multistep resistance development studies of ceftaroline in Gram-positive and -negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2344–51.
- Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CCV, Goldstein EJC. In vitro activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1627–32.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne (PA) USA 2010.
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* 2010;51:641–50.
- Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Thye D, et al. CANVAS 1: the first phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv41–51.
- Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv67–71.
- Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res* 2010;15:554–63.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1516–8.
- Ehmann DE, Jahi'c H, Ross PL, Gu Rong-Fang, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *PNAS* 2012;29:11663–8.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Online unter www.eucast.org (Zugriff am 01.12.2012).
- Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, Sader HS, et al. In vitro activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008–2010). *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 3):S206–14.
- File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii19–32.
- File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:1395–405.
- Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2933–40.
- Forest Laboratories, Inc. 2010. Product information, Teflaro (Ceftaroline Fosamil) package insert. Forest Laboratories, Inc, New York. Online unter http://www.frx.com/pi/Teflaro_pi.pdf (Zugriff am 01.12.2012).
- Friedland HD, O'Neal T, Biek D, Eckburg PB, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2231–6.
- Giuliano C, Kale-Pradhan PB, Johnson LB. Early response of ceftaroline fosamic in the treatment of soft-tissue infections. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:509–12.
- Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL. Ceftaroline versus isolates from animal bite wounds: comparative in vitro activities against 243 isolates, including 156 *Pasteurella* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6319–23.
- Hernandez PO, Lema S, Tyring SK, Mendoza N. Ceftaroline in complicated skin and skin-structure infections. *Infection Drug Resist* 2012;5:23–35.
- Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalaz-Velez M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1267–70.
- Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, Kuroda N, et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem* 2003;11:2427–37.
- Jacqueline C, Amador G, Caillon J, Le Mabeccque V, et al. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1749–52.
- Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeccque V, Miègeville AF, et al. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3397–400.
- Jacqueline C, Amador G, Batard E, Le Mabeccque V, et al. Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:863–6.
- Jones RN, Sader HS, Mendes RE, Flamm RK. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY antimicrobial surveillance Program (1998–2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012 doi: [10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.024](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.024) (Zugriff am 02.01.2013).
- Jones RN, Mendes RE, Sader HS. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv17–31.
- Karlowski JA, Adam HJ, DeCorby MR, Lagacé-Wiens PR, et al. In vitro activity of ceftaroline against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2837–46.
- Kaushik D, Rathi S, Jain A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:389–95.
- Kollef MH. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc* 2009;11:282–6.
- Kosowska-Shick K, McGhee PL, Appelbaum PC. Affinity of ceftaroline and other beta-lactams for penicillin-binding proteins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1670–7.
- Kresken M, Körber-Irrgang B und die Ceftarolin-Studiengruppe. In-vitro-Aktivität von Ceftarolin gegen grampositive und gramnegative Erreger von hospitalisierten Patienten mit komplizierten Haut/Weichgewebeinfektionen: Interimsanalyse der Ergebnisse einer multizentrischen Studie in Deutschland. *Chemother J* 2012;21:129–30 [Abstract].
- Larrull LI, Fischer JF, Mobashery S. Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new

- beta-lactams that meet the challenge. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4051–63.
37. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii11–8.
 38. Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, et al. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother* 2012. doi:10.1007/s10156-012-0449-9 (Zugriff am 02.01.2013).
 39. Lodise TP, Low DE. Ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs* 2012;72:1473–93.
 40. Louie A, Castanheira M, Liu W, Grasso C, et al. Pharmacodynamics of β -lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline: examining organisms with multiple types of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:258–70.
 41. Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii33–44.
 42. Mélard A, Garcia LG, Das D, Rozenberg R, et al. Activity of ceftaroline against extracellular (broth) and intracellular (THP-1 monocytes) forms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with vancomycin, linezolid and daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2012; doi:10.1093/jac/dks442 (Zugriff am 02.01.2013).
 43. Moisan H, Pruneau M, Malouin F. Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:713–6.
 44. Morrissey I, Leakey A, Northwood JB. In vitro activity of ceftaroline and comparator antimicrobials against European and Middle East isolates from complicated skin and skin-structure infections collected in 2008–2009. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:227–34.
 45. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, et al. In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:300–11.
 46. Mushtaq S, Warner M, Williams G, Critchley I, et al. Activity of chequerboard combinations of ceftaroline and NXL104 versus β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1428–32.
 47. Panagiotidis G, Bäckström T, Asker-Hagelberg C, Jandourek A, et al. Effect of ceftaroline on normal human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1811–4.
 48. Rank DR, Friedland HD, Laudano JB. Integrated safety summary of FOCUS 1 and FOCUS 2 trails: phase III randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii53–9.
 49. Rose WE, Schulz LT, Andes D, Striker R, et al. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin non-susceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5296–302.
 50. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, et al. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3501–12.
 51. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. In vitro activity of ceftaroline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:421–5.
 52. Stock I. Avibactam, ein neuer Beta-Lactamase-Inhibitor bei Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien. *Arzneimitteltherapie* 2013;31 [In Druck].
 53. Tenover FC, Goering RV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300: origin and epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:441–6.
 54. Villegas-Estrada A, Lee M, Heseck D, Vakulenko SB, et al. Co-opting the cell wall in fighting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: potent inhibition of PBP 2a by two anti-MRSA beta-lactam antibiotics. *J Am Chem Soc* 2008;130:9212–3.
 55. Werth BJ, Sakoulas G, Rose WE, Pogliano J, et al. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin non-susceptible Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;doi:10.1128/AAC.01586-12 (Zugriff am 02.01.2013).
 56. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, et al. CANVAS 2: the second phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv53–65.
 57. Wiskirchen DE, Crandon JL, Furtado GH, Williams G, et al. In vivo efficacy of a human-simulated regimen of ceftaroline combined with NXL104 against extended-spectrum- β -lactamase(ESBL)-producing and non-ESB-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3220–5.
 58. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2012;50:238–45.
 59. Zhanel GG, Snizek G, Schweizer F, Zelenitsky S, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009;69:809–31.
 60. Zhang H, Xiao M, Yang QW, Wang Y, et al. High ceftaroline non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* isolated from acute skin infections in 15 tertiary hospitals in China. *J Med Microbiol* 2012;22:11 [Epub ahead of print].

Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)

Carsten Schwarz, Berlin

Die Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit. Die Mutation befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Durch einen Defekt am Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) ist der Chloridionen-Transport an der Zellmembran verringert. In der Folge lässt sich ein Krankheitsbild beschreiben, das auch als Exokrinopathie bezeichnet werden kann. Überall dort, wo in den Organen exokrine Drüsen vorhanden sind, treten Störungen im Zusammenhang mit dem gestörten Chloridtransport auf. Am stärksten ausgeprägt sind die Defekte in der Lunge und im Bronchialsystem. Die häufigste Todesursache ist demnach auch die pulmonale Manifestation mit ihrer respiratorischen Insuffizienz auf dem Boden der rezidivierenden bronchopulmonalen Infekte und der ausgeprägten Inflammation. Leider kann die Krankheit bis heute nicht geheilt werden. Neue Therapien, die spezifisch den CFTR beeinflussen, geben aber Anlass zu neuer Hoffnung auf einen deutlich besseren Therapieerfolg.

Arzneimitteltherapie 2013;31:80-8.

Mehrere Mutationen am langen Arm des Chromosoms 7 sind als Ursache für die Mukoviszidose (zystische Fibrose, engl.: cystic fibrosis, CF) bekannt. Durch einen Defekt am Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) ist der Chloridionen-Transport an der Zellmembran verringert (Abb. 1a und b). Dies beeinflusst direkt die Flüssigkeitsschicht bzw. Solschicht der Schleimhaut, die auch ASL (airway surface liquid) genannt wird. Die Volumenreduktion von ASL resultiert in einer Reduktion der normalen mukoziliären Clearance (Abb. 2). Die schwerwiegendste Folge sind chronische bakterielle Infektionen des bronchopulmonalen Systems. Vor allem Neutrophile versuchen, die Infektion zu kontrollieren, führen aber gleichzeitig zu einer Freisetzung von Oxidanzien und Proteasen (z. B. Elastase und Matrix-Metalloproteinasen [MMP] 8 und 9). Diese können ihrerseits in hoher Konzentration zu Lungenschäden führen [35, 43]. Die Elastase ist ebenfalls ein Sekretbildner und für eine Zunahme der Atemwegsobstruktion mitverantwortlich sowie für die auf Neutrophile chemotaktisch wirkenden Zytokine wie Interleukin 8 (IL-8). Dies fördert weiter den inflammatorischen Prozess. Die Zersetzung der angehäuften Neutrophilen führt dann zu einer Akkumulation von extrazellulärer DNS und Aktin in den Atemwegen. Als Folge steigt die Viskosität des Sputums und verschlechtert sich die mukoziliäre Clearance [33, 35]. Dies führt zu einer bakteriellen Besiedlung der Atemwege. Der ubiquitär vorkommende Nasseim *Pseudomonas aeruginosa* ist in diesem Zusammenhang der wichtigste Infektionserreger bei Patienten mit CF.

Infektionen und Inflammation führen dann in diesem Circulus vitiosus zu strukturellen Lungenveränderungen mit einem Abfall in der Lungenfunktionsmessung. Neben der Lungenerkrankung sind am häufigsten die Leber, die Bauchspeicheldrüse und der Darm betroffen. Diese Multiorganmanifestation der Mukoviszidose führt dazu, dass der Großteil der Patienten neben den Therapien der bronchopulmonalen Infektionen und Entzündungen weitere Therapien durchführen und Maßnahmen ergreifen müssen. So ist bei fast allen Patienten eine Substitution der fettlöslichen Vitamine (E, D, K, A) notwendig. Aufgrund eingedickter Gallenflüssigkeit und erhöhter Gallensäuren im Blut wird eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure empfohlen. Zusätzlich müssen von allen Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten entsprechend dem Fettgehalt eingenommen werden. Des Weiteren sind nicht nur die unteren Atemwege, sondern auch sehr häufig die oberen Atemwege, vor allem die Nasennebenhöhlen, von den Infektionen und Inflammationen im Sinne einer akuten und chronischen Sinusitis betroffen. Häufig treten ausgeprägte Polyposis nasi auf, die unter bestimmten Umständen operativ entfernt werden müssen.

Dr. med. Carsten Schwarz, Christiane-Herzog-Zentrum/Mukoviszidose,
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,
E-Mail: carsten.schwarz@charite.de

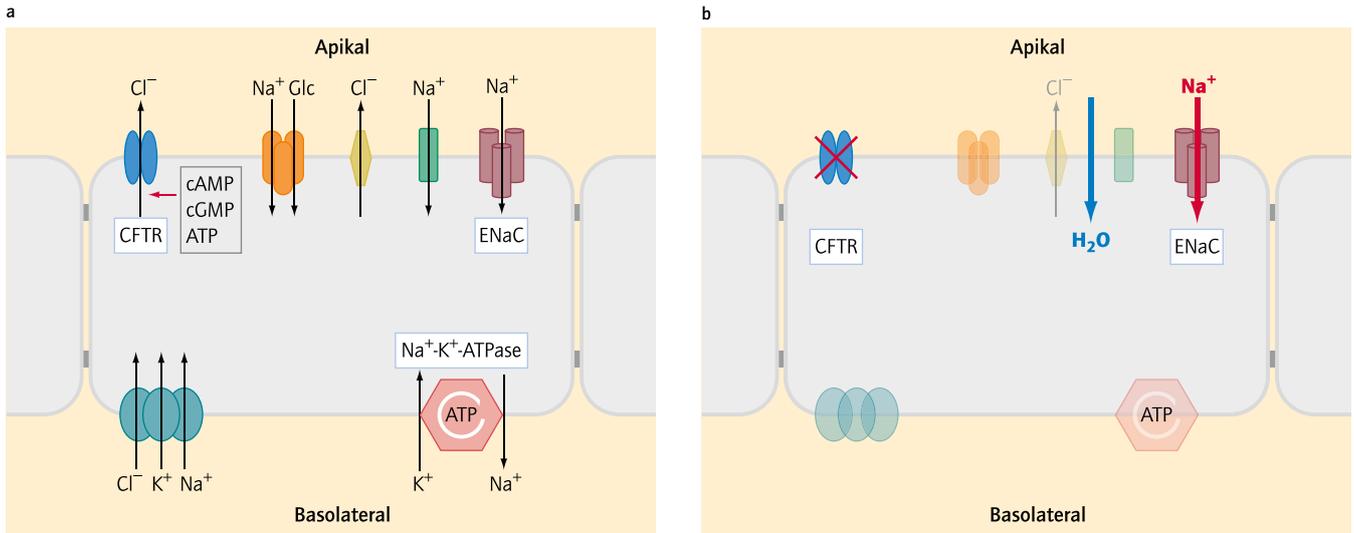


Abb. 1. a) Vereinfachtes Schema der Transportmechanismen einer Epithelzelle. Die Natriumaufnahme erfolgt überwiegend apikal über den epithelialen Natrium-Kanal (ENaC). Unter ATP-Verbrauch wird Natrium über die basolaterale Natrium-Kalium-ATPase aus der Zelle geschleust. Chlorid wird über den basolateralen Natrium-Kalium-Chlorid-Transporter resorbiert und über den CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) aus der Zelle sezerniert. b) Veränderungen der Transportmechanismen an der Zelloberfläche bei Mukoviszidose. Die Mutation des CFTR führt zu einer verminderten Sekretion der Zelle von Chlorid. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Absorption von Natrium über den ENaC. Daraus resultiert osmotisch bedingt ein vermehrter Wasseranstrom in die Zelle. Glc: Glucose

Neben der medikamentösen Therapie sind zwei weitere Säulen der Therapie der Mukoviszidose wichtig und für die bessere Lebensqualität und längere Überlebenszeit mit verantwortlich. Die eine Säule ist Physiotherapie und Sport, die andere die Ernährungstherapie mit einer hochkalorischen Kost (Abb. 3). Trotz dieser großen Therapieaufwendungen verschlechtert sich im Laufe der Zeit leider immer noch häufig die pulmonale und seltener auch die hepatische Situation so stark, dass die einzige Option eine Lungen- oder Lebertransplantation für ein weiteres Überleben darstellt. Die moderne Behandlung der CF beinhaltet neben den genannten Therapiesäulen eine frühe Diagnose, ein Management der Organmanifestationen im Säuglings- und Kindesalter sowie die chronische Behandlung im Erwachsenenalter.

Seit das CF-Gen (bzw. CFTR-Gen) 1989 entdeckt wurde, sind nun mehr als 20 Jahre vergangen. Die mediane Überlebenszeit betrug 2009 bereits 40 Jahre in den USA [11]. Eine am Patienten einsetzbare Gentherapie existiert jedoch noch nicht. 2012 konnte aber erstmals ein Medikament zur kausalen Therapie der CF zugelassen werden, welches den Defekt des CFTR beeinflusst. Dementsprechend groß ist die Hoffnung auf weitere erfolgreiche Therapien für den kausalen therapeutischen Ansatz bei der zystischen Fibrose.

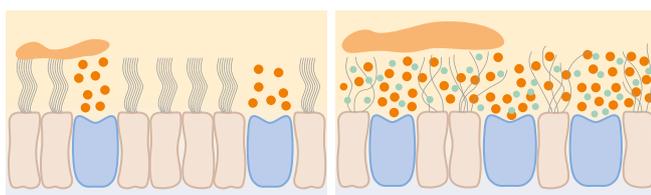


Abb. 2. Aufbau der normalen Bronchialschleimhaut (links) und bei CF (rechts). Bei CF führt die Zersetzung angehäufter Neutrophiler (orange) zu einer Akkumulation von extrazellulärer DNS und Aktin (türkis) in den Atemwegen. Als Folge steigt die Viskosität des Sputums und verschlechtert sich die mukoziliäre Clearance. Die Besiedlung durch Bakterien ist erleichtert.

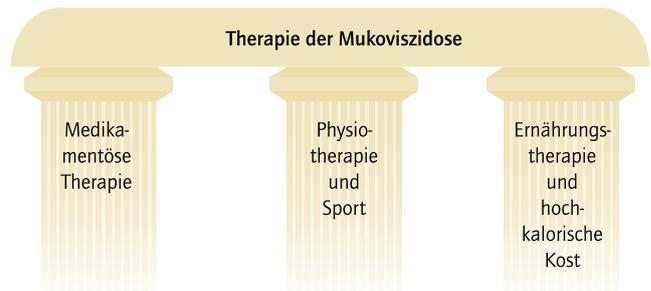


Abb. 3. Die Therapie der Mukoviszidose ruht auf drei Säulen

Gentherapie

Obwohl mehrere Forschergruppen an einer Gentherapie für Patienten mit CF forschen, ist eine Gentherapie noch nicht möglich. Die Schwierigkeiten liegen aktuell beim Einschleusen des CFTR-Gens in die Zelle respektive den Zellkern [12]. Da der Fokus in der vorliegenden Übersichtsarbeit auf den bereits zugelassenen Medikamenten liegt, wird nicht weiter auf die Forschungen in diesem Bereich eingegangen.

CFTR-Modulatoren

Insgesamt werden beim Defekt des CFTR sechs Mutationsklassen unterschieden (Abb. 4). Identifiziert sind mittlerweile annähernd 2000 Mutationen. Die häufigste Mutation in Deutschland ist $\Delta F 508$, bei der eine Deletion eines Phenylalanins an der Position 508 hervorgerufen wird. Die auf den CFTR wirkenden Medikamente werden abhängig von ihren Wirkungsmechanismen in Korrektoren und Potenziatoren unterteilt, das heißt einmal soll defekter CFTR korrigiert und einmal eine verminderte Anzahl erhöht werden.

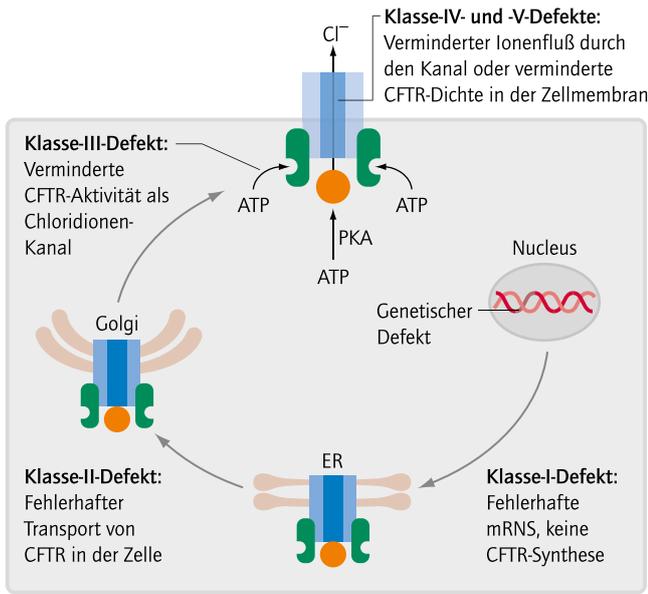


Abb. 4. Defekte der Klassen I bis V bei CF, die durch die entsprechenden Mutationen verursacht werden. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, ATP: Adenosintri-phosphat, PKA: Proteinkinase A, ER: Endoplasmatisches Retikulum, mRNS: messenger-Ribonukleinsäure

Mutation Klasse I

In dieser Klasse sind die Mutationen enthalten, die zu einer fehlerhaften Synthese der mRNS führen. Durch „nonsense“- und „frameshift“-Mutationen entsteht funktionslose mRNS (messenger-Ribonukleinsäure) [63].

Mutation Klasse II

Die häufigste Mutation $\Delta F 508$ ist eine Klasse-II-Mutation. In dieser Klasse führen die Mutationen meist zum Verlust einer Aminosäure, woraufhin das Protein nicht mehr in die Plasmamembran eingefügt werden kann. Bei $\Delta F 508$ kommt es zu einer Fehlfaltung des Proteins im endoplasmatischen Retikulum [16].

Mutation Klasse III

In dieser Klasse führen die Mutationen zu einer reduzierten Aktivierbarkeit des CFTR. Das bekannteste Beispiel für diese Klasse ist die Mutation G551D, bei der die Bindung von ATP vermindert ist. Ursache hierfür ist eine Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure [6]. Diese Mutation lässt sich durch das aktuell in Deutschland zugelassene Ivacaftor (Kalydeco®) erfolgreich behandeln, indem die Öffnungswahrscheinlichkeit von CFTR-Kanälen durch diesen Potenziator erhöht wird (siehe unten).

Mutation Klasse IV

Durch die Mutationen dieser Klasse entsteht eine verringerte Leitfähigkeit der CFTR-Kanäle für Chloridionen [67].

Mutation Klasse V

In dieser Klasse treten vor allem Defekte im Promotor auf. Zusätzlich können aber auch Veränderungen des Spleißens zu einer geringeren Menge an funktionierendem Protein führen [67].

Mutation Klasse VI

Hierbei kommt es zu einer verkürzten Insertionszeit des Proteins in der Membran [2].

Ivacaftor

Der Wirkstoff Ivacaftor führt zu einem vermehrten Öffnen der CFTR-Kanäle. Es wird der Transport von Chloridionen durch die aktivierten CFTR-Kanäle verstärkt. Aus diesem Grund gehört dieser Wirkstoff in die Gruppe der Potenziatoren. Der Wirkungsmechanismus erklärt das rasche und deutliche Ansprechen im Schweißtest.

In einer Phase-III-Studie mit der zugelassenen Dosierung von zweimal täglich 150 mg betrug in Woche 24 in der Verum-Gruppe die Chloridkonzentration im Mittel 47,8 mmol/l und in der Plazebo-Gruppe 100 mmol/l. Herauszustellen an der Therapie mit Ivacaftor ist jedoch die signifikante Zunahme der FEV₁ von 10,4 Prozentpunkten vom Ausgangswert (Plazebo-Gruppe: Verringerung um 0,2 Prozentpunkte, $p < 0,001$) und die signifikante Gewichtszunahme von 3,1 kg (Plazebo-Gruppe +0,4 kg, $p < 0,001$). Weitere signifikante Effekte zeigten sich bei der Therapie mit Ivacaftor in der Häufigkeit der bronchopulmonalen Exazerbationen (67% ohne Exazerbation in Woche 48 in der Verum-Gruppe vs. 41% Plazebo-Gruppe, $p = 0,001$) und der Lebensqualität (+5,9 Punkte vs. +2,7 Punkte für Verum- vs. Plazebo-Gruppe, $p < 0,001$) [41].

Für die häufigste Mutation $\Delta F 508$ werden aktuell Studien durchgeführt unter anderem mit einer Kombination von Potenziatoren und Korrektoren. Erste Ergebnisse werden aber voraussichtlich erst Ende 2013 vorliegen.

Mit Ivacaftor beginnt eine neue Ära der CF-Therapie, der sogenannten personalisierten Medizin. Wichtiger denn je werden die zugrunde liegenden Mutationen der Patienten sein, um eine optimale Therapie zu erzielen. Anzumerken ist jedoch in Bezug auf die Therapie mit Ivacaftor und die G551D-Mutation, dass diese Mutation der Klasse III in nur etwa 2% der Patienten in Deutschland vorkommt. Umso wichtiger ist die Entwicklung von CFTR-Modulatoren, die die häufigste Mutation – $\Delta F 508$ – behandeln.

Antibiotika

Die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CF ist die akute und chronische bakterielle Besiedlung des Bronchialsystems mit seinen rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen, die sogenannten Exazerbationen [20, 47]. Aus diesem Grund spielen die Infektionen und daraus resultierenden Inflammationen eine sehr wichtige Rolle bei der Behandlung der CF. Zu den als pathogen und wichtig angesehen Bakterien gehören *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* und *Burkholderia species* [11].

Antibiotika-Prophylaxe

Pseudomonas-aeruginosa-Prophylaxe

Der prophylaktische Einsatz von antipseudomonalen Antibiotika bei Patienten mit CF ist nicht empfehlenswert. Eine

prospektive Studie mit Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®) oral in Kombination mit Colistin inhalativ appliziert zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Neubesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* im Vergleich zur Kontrollgruppe [61].

Staphylokokken-Prophylaxe

Für die Antibiotika-Prophylaxe mit einem Staphylokokken-wirksamen Antibiotikum gibt es keine eindeutigen Empfehlungen. Die nordamerikanischen Leitlinien unterscheiden sich in diesem Zusammenhang komplett von denen in Großbritannien. In Amerika wird keine Antibiotika-Prophylaxe mit einem Staphylokokken-wirksamen Antibiotikum empfohlen, aber in Großbritannien gibt es diese Empfehlung vor allem für Kinder <2 Jahren mit Flucloxacillin (z.B. Staphylex®). Die Ursache dieser Differenz liegt an den durchgeführten Studien. Unter der prophylaktischen Therapie mit Cephalosporinen kam es zu einem vermehrten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. In den Studien mit Flucloxacillin trat weniger *Staphylococcus aureus* auf und die Patienten (<2 Jahre) hatten weniger Husten und Krankenhausaufenthalte. Lungenfunktionell konnte im Alter von einem Jahr kein Unterschied festgestellt werden [54].

Inhalative Antibiotikatherapie

Die inhalative Antibiotikatherapie ist seit Jahren ein fester Bestandteil der Therapie bei Patienten mit CF. Neben der Indikation zur Eradikationstherapie von *Pseudomonas aeruginosa* steht die Therapie der chronischen *Pseudomonas*-Infektion im Fokus der inhalativen Antibiotikatherapie. Aktuell zugelassene Wirkstoffe für die Inhalationstherapie bei Patienten mit Mukoviszidose sind Tobramycin, Colistin und Aztreonam.

Anwendung inhalativer Antibiotika bei *Pseudomonas aeruginosa* zur Eradikationstherapie

Es wird versucht eine *Pseudomonas*-Besiedlung so früh wie möglich festzustellen, um dann rasch eine Antibiotikatherapie zu beginnen. Ist der *Pseudomonas* bereits schleimbildend, also mukoid, lässt er sich meist nicht mehr mit Antibiotika eradizieren und verschlechtert somit die Prognose des Patienten. Die Ergebnisse für die Eradikationstherapie von nicht mukoiden *Pseudomonas aeruginosa* liegen im Mittel bei 81,2% mit einer Spanne von 63% bis 100% [18].

Für die Inhalation mit Tobramycin und Colistin liegen Daten zur Eradikationstherapie vor. Die ELITE-Studie (Studienglossar) [44] erzielte vergleichbare Ergebnisse für die Inhalation von Tobramycin-Feuchthinhalat zweimal täglich 300 mg während einer Eradikationstherapie von 28 und von 56 Tagen. In beiden Gruppen waren einen Monat nach Therapie die Kulturen für *Pseudomonas aeruginosa* negativ in über 90% der untersuchten Patienten. Der Zusatz von oral verabreichtem Ciprofloxacin zum inhalativem Tobramycin erhöht nicht die Eradikationsrate, wie sich in der EPIC-Studie zeigte [62]. Inhalatives Colistin in Kombination mit Ciprofloxacin zeigte ebenfalls erfolgreiche Eradikationsergebnisse bei einer Therapiedauer von insgesamt drei Monaten [29]. Der Vergleich von inhalativer Therapie mit Colistin und oral verabreichtem Ciprofloxacin über drei Monate ergab eine vergleichbare Effektivität der Eradikationstherapie wie die Therapie über einen Monat mit inhalativem Tobramycin [40]. Mehrere unterschiedliche Eradikationsregime sind demzufolge erfolgversprechend.

Anwendung inhalativer Antibiotika bei chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Besiedlung

Tobramycin. Das Aminoglykosid Tobramycin war das erste zugelassene Aerosol zur inhalativen Antibiotikatherapie (Tobi®-Inhalationslösung, Novartis) und wird dementsprechend schon seit vielen Jahren bei Patienten mit CF erfolgreich eingesetzt. Die Dosis beträgt zweimal täglich 300 mg und wird in sogenannten 4-wöchigen On/Off-Zyklen verordnet. Die Patienten inhalieren vier Wochen das Medikament und dann folgt eine 4-wöchige Pause [21, 22, 49]. Eine weitere Tobramycin-Inhalationslösung wird von der Firma Chiesi angeboten (Bramitop®). Mit Bramitop® zeigte sich wie bei Tobi® eine signifikante Verbesserung der FEV₁ (Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [9].

Zusätzlich konnte in einer aktuellen Untersuchung in den USA eine Reduktion der Mortalität bei Patienten, die Tobramycin inhalierten, im Vergleich zur Gruppe ohne Tobramycin-Inhalation, festgestellt werden (1,3% vs. 2,1% nach zwei Jahren, 5,2% vs. 8,0% nach fünf Jahren und 9,9% vs. 15,0% nach zehn Jahren). Untersucht wurden 12 740 Patienten mit CF, von denen 2538 verstarben. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Antibiotika-Inhalation [50].

Tobramycin-Trockeninhalation. Tobramycin wurde aktuell zusätzlich als Trockeninhalation von der Firma Novartis zum Einsatz bei Patienten mit CF und chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Besiedlung entwickelt. Die Tobramycin-Dosis für die Trockeninhalation richtete sich in der Entwicklung nach der Pharmakokinetik der Tobramycin-Inhalationslösung und wird über einen passiven Pulverinhalator T-326 (Podhaler®) zweimal täglich mit jeweils vier Kapseln zu 28 mg Tobramycin inhaliert. Dies entspricht einer Pulvermenge von zweimal täglich 128 mg [25].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tobramycin-Trockeninhalation wurde in zwei Studien nachgewiesen. In der EAGER- sowie in der EVOLVE-Studie konnten vergleichbare Verträglichkeit und Effektivität wie bei der Inhalationslösung von Tobramycin erzielt werden. Die FEV₁ verbesserte sich unter der Therapie mit dem Tobi®-Podhaler® signifi-

Studienglossar

- ELITE:** The early inhaled tobramycin for eradication
- BEAT:** Bronchoalveolar lavage for the evaluation of anti-inflammatory treatment
- EAGER:** Safety of tobramycin inhalation powder vs. tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis
- EPIC:** Early pseudomonas infection control
- EVOLVE:** Tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects
- FREEDOM:** A randomised, open label study to compare the efficacy and safety of a dry powder formulation of inhaled colistimethate sodium and nebulised TNSFI (tobramycin nebuliser solution for inhalation)
- ISIS:** Infant study of inhaled saline in cystic fibrosis

kant im Vergleich zur Plazebo-Gruppe [36, 37]. Ein großer Benefit für die Patienten ergibt sich durch die Trockeninhalation, indem sich die für die Inhalation benötigte Zeit signifikant verkürzen lässt. Die Tobramycin-Trockeninhalation ist mit einer mittleren Inhalationszeit von 5,6 Minuten im Vergleich zur Tobramycin-Feuchtinhalation mit einer mittleren Inhalationszeit von 19,7 Minuten signifikant schneller ($p < 0,0001$). Bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt war die Zeit für die Säuberung und Sterilisierung der Inhalationsgeräteeile, die für den Podhaler[®] ebenfalls deutlich geringer ist (Reinigung durch Abspülen) [36].

Colistin. Colistin (Polymyxin E) ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Polymyxine. Meist wird nicht Colistin, sondern sein Prodrug Colistimethat-Natrium eingesetzt. Colistin (z. B. Promixin[®]) ist seit Jahren ein etabliertes inhalatives Antibiotikum in der Therapie der chronischen Besiedlung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit CF [17].

Auch die Firma Forest hat aufgrund der hohen zeitlichen Belastung durch die Feuchtinhalation eine neue Darreichungsform zur inhalativen Antibiotikatherapie bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedlung entwickelt. Das Pulverinhalat Colobreathe[®] (Forest Laboratories) beinhaltet eine Dosis von 125 mg Colistimethat-Natrium (entspricht 1662500 I.E.) und wird über den sogenannten Turbospin[®] inhaliert. Da bereits in einer Kapsel die Gesamtdosis von 125 mg Colistimethat-Natrium enthalten ist, muss der Patient lediglich eine Kapsel morgens und abends inhalieren. Dementsprechend ist dies aktuell die schnellste Möglichkeit, ein inhalatives Antibiotikum zu verabreichen. Die Zulassung für Deutschland erfolgte im Februar 2013. Bezüglich der Wirksamkeit ergab sich in der Zulassungsstudie FREEDOM keine Unterlegenheit für die Colobreathe[®]-Inhalation von zweimal täglich 125 mg via Turbospin[®] im Vergleich zur Inhalation von Tobramycin-Feuchtinhalat [52].

Aztreonamlysin. Mit Aztreonamlysin (Cayston[®]) wurde im April 2010 in Deutschland ein inhalatives Antibiotikum aus der Substanzklasse der Monobactame (monozyklische, von Bakterien produzierte Beta-Lactame) zugelassen. Das Antibiotikum muss aufgrund seiner Halbwertszeit 3-mal täglich mit einer Dosis von 75 mg inhaliert werden, wobei ein Abstand zwischen zwei Inhalationen von vier Stunden ausreichend ist. Für eine bestmögliche bronchopulmonale Deposition des Aztreonamlysin ist eigens für dieses Medikament von der Firma PARI Pharma GmbH ein optimiertes Inhalationssystem – der Altera[®]-Vernebler – entwickelt worden.

In einer aktuellen Studie zeigte sich beim Vergleich von Aztreonamlysin- und Tobramycin-Inhalationslösung ein signifikanter Vorteil in der Verbesserung der FEV₁ für Aztreonamlysin (Tag 28: +8,35% vs. +0,55%; 24 Wochen: +2,05% vs. -0,66%). Zusätzlich traten weniger Exazerbationen nach 28 Tagen auf. Eine Gewichtszunahme nach insgesamt 12 Monaten Beobachtungsphase konnte ebenfalls festgestellt werden [3].

Intravenöse Antibiotikatherapie

Nicht alle bronchopulmonalen Exazerbationen können ambulant mit inhalativen oder oralen Antibiotika behandelt werden. Die Folge ist eine stationäre Aufnahme zur intra-

venösen Antibiotikatherapie. Hierbei nehmen die Resistenztestung der *Pseudomonas*-Bakterien bei Patienten mit CF keinen direkten Einfluss auf den Erfolg der intravenösen Therapie [30, 53]. Eine Studie von Hurley et al. konnte keinen Unterschied in den Gruppen mit sensiblen, intermediären und resistenten *Pseudomonaden* in Bezug auf Gewicht, FEV₁ und der Zeit bis zur nächsten Exazerbation feststellen. Die Art des Wachstums der Bakterien im Milieu des zähen Schleims und der Bronchiektasen *in vitro* darzustellen ist extrem schwierig und könnte ein Grund für die fehlende Korrelation zwischen Resistenztestung und Therapieansprechen sein.

Aufgrund des mittlerweile größeren Anteils von Erwachsenen als pädiatrischen Patienten bieten Kliniken den Patienten sogenannte Heim-intravenöse-Antibiotikatherapien an. In einer Cochrane-Analyse zeigte sich kein Unterschied in den Outcome-Parametern zwischen Heimtherapie und Krankenhaustherapie. Allerdings konnte das Einschlusskriterium „randomisiert-kontrollierte Studie“ nur in einer Studie aus Australien erfüllt werden. Ausgewertet wurde demnach nur eine Studie von insgesamt 18 [4].

Welche Antibiotika intravenös zum Einsatz bei Patienten mit CF und chronischer *Pseudomonas*-Besiedlung kommen, hängt von vielen Faktoren ab, zum Beispiel von Antibiotika-Unverträglichkeiten, Ansprechen und Nichtansprechen von vorhergehenden Antibiotikatherapien, Nieren- und Leberinsuffizienz sowie Kokolonisation bzw. Koinfektion mit anderen pathogenen Erregern. Eine Kombinationstherapie auf zwei Antibiotika sollte aber immer erfolgen und dies über mindestens 14 Tage.

Etabliert für die *Pseudomonas-aeruginosa*-wirksame intravenöse Antibiotikatherapie haben sich folgende Substanzen bzw. Substanzgruppen: Aztreonam [68], Carbapeneme [68], Chinolone [59], Cephalosporine [69], *Pseudomonas*-wirksame Penicilline [69], Aminoglykoside [55] und Colistin [66].

Agencien, die die Expektoration von Bronchialsekret erleichtern

Dornase alfa

Dornase alfa (Pulmozyme[®]), eine rekombinante humane Desoxyribonuklease (DNase), spaltet die DNS, die für den zähen Schleim bei Patienten mit CF mitverantwortlich ist. Die Akkumulation und der Zerfall von Neutrophilen in der entzündeten Lunge führen zu einer Anhäufung von DNS im Sputum. Dies resultiert in einer Erhöhung der Viskosität des Sputums und vermindert so die mukoziliäre Clearance. Die Therapie mit Dornase alfa als inhalative Therapie zur Sekretolyse ist seit den 1990iger-Jahren etabliert. Die Therapieerfolge mit Dornase alfa liegen nach 24 Wochen bei einer Verbesserung der FEV₁ von 5,8% im Vergleich zur Plazebo-Gruppe [24]. Zusätzlich zeigte die BEAT-Studie eine positive Beeinflussung von inflammatorischen Markern durch die Inhalation von Dornase alfa [42]. In einer Cochrane-Analyse von 2010 wurde die Wirksamkeit bei Patienten mit CF bestätigt. Es zeigte sich eine Zunahme der FEV₁ nach vier Wochen und auch nach sechs Monaten Therapie mit Dornase alfa. In der Auswertung der Nebenwirkungen fanden die

Autoren vor allem Veränderungen der Stimme und Hautausschlag. Hämoptysen traten nicht vermehrt auf [31]. Aktuelle Empfehlungen legen nahe, Dornase alfa möglichst früh im Verlauf der Erkrankung (im ersten Lebensjahr) einzusetzen, um antiinflammatorische Effekte zu erzielen und neben der kurzfristigen Lungenfunktionsverbesserung sogar langfristig den Abfall der Lungenfunktion über viele Jahre zu vermindern [38]. Auch bei fortgeschrittener Erkrankung mit einer $FEV_1 < 30\%$ konnte eine Lebenszeitverlängerung bei Patienten, die Dornase alfa inhalierten, nachgewiesen werden [26, 50].

Hypertone Kochsalzlösung

Die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (NaCl) wurde entwickelt, um die Hydratation des Airway Surface Liquid zu verbessern und damit auch die mukoziliäre Clearance. Die hypertone Kochsalzlösung zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion der Exazerbationen, weshalb diese bei Patienten über sechs Jahren zum Standard gehört [21].

Die Effekte möglichst früh zu nutzen, um Lungenfunktionsverlusten entgegen zu wirken, war Ansatz der ISIS-Studie. Hierbei ergab sich jedoch bei Patienten unter 6 Jahren keine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate unter der Inhalationstherapie mit 7%iger NaCl-Lösung gegenüber der Inhalation isotoner (0,9%iger) NaCl-Lösung. In einer Subgruppe wurden zusätzlich Lungenfunktionsparameter verglichen. Diese zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen [48]. Ein Grund hierfür könnte bei den Patienten im Alter unter sechs Jahren die Höhe der Konzentration bei Therapie mit 7%iger NaCl-Lösung sein. In einer anderen Studie, in der 3%ige NaCl-Lösung mit 7%iger verglichen wurde, wurde mit 3%iger NaCl-Lösung eine signifikant bessere Lungenfunktion erzielt als als mit 7%iger NaCl-Lösung [27].

Orale und inhalative Therapie mit N-Acetylcystein

N-Acetylcystein (z.B. Fluimucil®) depolymerisiert den Schleim durch die Zerstörung von Disulfidbrücken. Das Resultat sollte eine Verringerung der Viskosität des Schleims und damit eine Verbesserung der mukoziliären Clearance sein. Studien, die einen klinischen Benefit zeigen, existieren jedoch nicht. Aus diesem Grund gibt es aktuell keine Empfehlung für inhalatives oder orales N-Acetylcystein [21].

Mannitol-Trockeninhalation

Mannitol ist ein natürlich vorkommender Zuckeralkohol, der kaum gastrointestinal absorbiert wird. Nach Inhalation von Mannitol (Bronchitol®, Firma Pharmaxis) mithilfe eines kleinen Inhalators wird ein osmotischer Gradient aufgebaut, durch den es zu einer Rehydratation der Flüssigkeitsschicht bzw. Solschicht (ASL) durch Einstrom von Wasser kommt. Dies bewirkt eine Erhöhung der Zilienschlagfrequenz. Zusätzlich wird durch die Inhalation produktiver Husten ausgelöst [13, 14, 64]. Zwei Studien zeigten den klinischen Benefit. In der Studie CF-301 konnte ein signifikanter und nachhaltiger Effekt auf die Verbesserung der FEV_1 in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0,001$) [5]. In der Studie CF-302 zeigte sich in Bezug auf den primären Endpunkt eine mittlere

Verbesserung von 105 ml in der FEV_1 ($p < 0,059$) und eine relative Veränderung in Bezug auf die Baseline von 8,2% ($p < 0,029$), dies war jedoch nicht statistisch signifikant [1]. Signifikante Veränderungen ergaben sich aber bei weiteren Lungenfunktionsparametern wie der FEV_1 in Prozent vom Soll ($p < 0,008$) und der forcierten Vitalkapazität ($p < 0,022$). In einer Analyse von gepoolten Daten aus den beiden Studien CF-301 und CF-302 ergab sich eine signifikante Reduktion des Risikos um 29% für eine bronchopulmonale Exazerbation, die eine Antibiotikatherapie erforderte [8].

Mit der Mannitol-Trockeninhalation wurde somit ein neues Arzneimittel entwickelt, das die mukoziliäre Clearance beeinflusst und zu einer signifikanten klinischen Verbesserung führt. Das Medikament wurde im April 2012 zur ergänzenden Behandlung der Mukoviszidose zugelassen. Zur Initiierung der Therapie wird eine Bronchokonstriktionstestung durchgeführt, um eine vermehrte bronchiale Hyperreaktion auszuschließen. Insgesamt werden zweimal am Tag 10 Kapseln zu 40 mg Mannitol (entspricht einer Tagesdosis von 800 mg Mannitol) inhaliert.

Antiinflammatorische Substanzen

Orale Glucocorticoide

Orale Glucocorticoide zeigen in der chronischen Anwendung eine Verbesserung der Lungenfunktion bei Kindern [19], aber auch ein eingeschränktes Wachstum. Aus diesem Grund sollten systemisch applizierte Glucocorticoide nicht zur Standardtherapie der Mukoviszidose gehören [39].

Inhalative Glucocorticoide

Die inhalative Anwendung von Glucocorticoiden wird kontrovers diskutiert [23]. Randomisierte, kontrollierte Studien fehlen zur Indikation Mukoviszidose. In zwei Auswertungen aus CF-Registern ließen sich jedoch positive Effekte auf den Lungenfunktionsverlust durch inhalative Glucocorticoide feststellen [15, 45]. Die amerikanischen Leitlinien sprechen sich dennoch gegen die Anwendung von inhalativen Glucocorticoiden aus, es sei denn, der Patient hat Asthma bronchiale oder eine allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) [21].

Ibuprofen

Die Wirkung von Ibuprofen in hoher Dosierung bei Patienten mit CF lässt sich zurückführen auf die Inhibierung der Migration, Aggregation und Adhärenz der Neutrophilen [7, 32, 56]. Obwohl retrospektive und prospektive Studien eine Reduktion der Lungenfunktionsverschlechterung unter einer hochdosierten Ibuprofen-Therapie nachgewiesen haben, wird diese Therapie zum Beispiel in den USA bei weniger als 10% der Patienten mit CF eingesetzt [23]. Eventuell wird Ibuprofen aufgrund seltener, aber starker gastrointestinaler Nebenwirkungen mit Blutungen eher selten zur antiinflammatorischen Therapie angewendet [34].

Montelukast

Montelukast (z.B. Singulair®) ist ein Leukotrienantagonist. Durch diesen Wirkungsmechanismus wird der Metabolismus der Arachidonsäuren beeinflusst. Cysteinyl-Leuko-

triene (LTC₄, LTD₄ und LTE₄) werden vor allem durch Eosinophile, Mastzellen und Makrophagen produziert [60]. Diese werden vermehrt bei Patienten mit CF im Bronchialsekret nachgewiesen. Studien, die den Effekt von Leukotrienantagonisten bei Mukoviszidose untersuchen, existieren nur sehr wenig und mit einer geringen Anzahl von Patienten. In einer Plazebo-kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Cross-over-Studie bei 12 Patienten mit CF zeigte sich in der Gruppe mit Montelukast-Therapie nach 20 Wochen ein Anstieg der FEV₁ von 7,4 Prozentpunkten [58]. Eine Studie mit Zafirlukast (z. B. Accolate® in den USA) ergab keine signifikanten Ergebnisse bei 25 Patienten mit CF [10]. Insgesamt ist die Studienlage nicht ausreichend, um eine allgemeine Empfehlung für die Therapie mit Leukotrienantagonisten abgeben zu können. Kontrollierte Studien an einem großen Patientenkollektiv müssen erst den Nachweis des Erfolgs dieser Therapieoption zeigen [21].

Azithromycin

Azithromycin (z. B. Zithromax®) ist ein Makrolidantibiotikum und wird seit mehr als zehn Jahren als Erhaltungstherapie bei Patienten mit CF eingesetzt. Der genaue Wirkungsmechanismus von Azithromycin ist nicht eindeutig geklärt, aber die Hauptwirkung wird mehr der antiinflammatorischen als der antimikrobiellen Komponente zugeschrieben. Die Therapie mit Azithromycin zeigte als einziges Makrolid eine Wirkung in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion, die Reduktion der bronchopulmonalen Exazerbationsrate, der Anzahl der Krankenhaustage und der Verwendung anderer Antibiotikatherapien. Die Wirkung war am stärksten bei Patienten, die chronisch mit Pseudomonas aeruginosa besiedelt waren [65]. Ein aktuelles Update eines systematischen Cochrane-Reviews bestätigte die Evidenz von Metaanalysen in Bezug auf die Verbesserung der respiratorischen Funktion über sechs Monate unter der Therapie mit Azithromycin. Eine längere Therapie als sechs Monate zeigt eher eine Tendenz in Richtung vergleichbare Wirkung mit Plazebo. Eine Beziehung zwischen Medikamentendosis und Wirkung konnte nicht gefunden werden [57]. Angelehnt an die verfügbare Literatur ist die empfohlene Mindestdosis 22 bis 30 mg/kg/Woche. Aufgrund der langen Halbwertszeit bei Patienten mit CF kann die Dosis auf 1 bis 3 Gaben pro Woche beschränkt werden. Dies ist aber abhängig von der gastrointestinalen Verträglichkeit [65]. Eine erhöhte Gefahr scheint im Rahmen der Azithromycin-Therapie für Infektionen mit atypischen Mykobakterien zu bestehen. Renna et al. entdeckten eine Inhibierung des intrazellulären Abtötens der Mykobakterien innerhalb der Makrophagen, was zu chronischen nichttuberkulösen Mykobakteriosen im Mausmodell führte [46]. Sicherlich wird man in Zukunft auf eventuelle Zunahmen der Mykobakterien unter der Therapie mit Azithromycin bei Patienten mit CF achten müssen.

Bronchodilatoren

Beta₂-Rezeptoragonisten

Die Inhalation von Beta₂-Rezeptoragonisten ist weit verbreitet bei Patienten mit CF. Allein vor dem Hintergrund

potenziell bronchokonstriktiv wirkender inhalativer Medikamente (z. B. hypertone Kochsalzlösung, inhalative Antibiotika, Dornase alfa, Mannitol) werden kurzwirksame Beta₂-Rezeptoragonisten eingesetzt. In einer Cochrane-Analyse konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion unter kurz- und langwirksamen beta-adrenergen Rezeptoragonisten festgestellt werden, sodass der breite Einsatz auch gerechtfertigt ist bei Patienten mit CF [28].

Inhalative Anticholinergika

Kurzwirksame inhalative Anticholinergika zeigten in der Cochrane-Analyse von 2005 keinen klinischen Benefit für Patienten mit CF. Zu langwirksamen Anticholinergika (Tiotropiumbromid, Spiriva®) existieren noch keine Studienergebnisse [28].

Physiotherapie und Sport

Physiotherapie und Sport ist neben der medikamentösen Therapie und der Ernährungstherapie die dritte wichtige Säule in der Therapie der Mukoviszidose.

Patienten mit CF sollten möglichst früh Techniken zum Abhusten des Sekrets lernen. Die sogenannte autogene Drainage ist eine Technik, mit der die Patienten täglich selbst durch bestimmte Husten- und Lagerungstechniken das zähe Sekret aus den tiefen Atemwegen hoch befördern, um es dann abzu husten. Viele physiotherapeutische Hilfsmittel stehen den Patienten und Physiotherapeuten zur Unterstützung zur Verfügung (z. B. Flutter®, Cornet®, PEP Ventil®). Beim Sport stehen Krafttraining und Ausdauersport im Vordergrund. Häufige Hilfsmittel sind hierbei zum Beispiel ein Trampolin und der Galileo® (Gerät für Vibrationstraining), die neben Kraftaufbau auch die Drainage des Patienten fördern.

Ökonomische Betrachtung der aktuellen Therapie von Patienten mit Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist eine chronisch-progredient verlaufende Multiorganerkrankung. Aus diesem Grund sind viele unterschiedliche Therapieansätze notwendig, um die Prognose dieser Patienten zu verbessern. In wirtschaftlich schwierigen Zeiten und bei stetig steigenden Kosten im Gesundheitssystem wird der wirtschaftlich-ökonomische Druck immer größer. Dementsprechend werden vor allem neue Therapien zunehmend auch unter einer Kosten-Nutzen-Analyse betrachtet.

Die aktuell erfolgreichste Therapie bei Patienten mit CF und mindestens einer G551D-Mutation ist die kausale Therapie mit Ivacaftor. Die monatlichen Kosten belaufen sich auf über 20 000 Euro. Dies ist auf den ersten Blick sicherlich eine sehr teure Therapie, da aktuell auch empfohlen wird, die Basistherapie beizubehalten. Werden aber kostenintensive Therapien (z. B. inhalative Antibiotika, Dornase alfa, Mannitol) langfristig eingespart oder auf lange Sicht Krankenhaustage reduziert, werden dadurch starke Kosteneinsparungen realistisch. Gesamtwirtschaftlich müsste dann auch die vermehrte Verfügbarkeit der Patienten mit

CF für den Arbeitsmarkt mit in die Berechnung eingehen. Dies sind sicherlich komplizierte Rechnungen, aber für den Vergleich zwischen den inhalativen Antibiotikatherapien Aztreonamlysin und Tobramycin-Feuchthinhalation existieren bereits Berechnungen, die auch auf wirtschaftlicher Basis beruhen. So zeigte sich in einer Kosten-Nutzen-Analyse nach dem sogenannten Markov-Modell nach drei Jahren eine Kostenersparnis von 6000 US-Dollar bei erniedrigter Anzahl von Krankenhausaufenthalten, einer Zunahme von Lebensjahren und einer verbesserten Lebensqualität für die Inhalation mit Aztreonamlysin gegenüber Tobramycin [51]. Spätestens bei der ersten Zulassung einer kausalen CFTR-Therapie für die häufigste Mutation $\Delta F 508$, wenn also einige Tausend Patienten behandelt werden können, wird die Diskussion um die Therapiekosten bei Patienten mit CF erst richtig beginnen. Denn zu berücksichtigen sind die bereits hohen Therapiekosten durch die Basistherapie auch ohne die CFTR-Modulatoren. Kosten für eine inhalative Antibiotikatherapie von bis zu 3500 Euro im Monat oder für die Therapie mit Pulmozyme® von annähernd 1000 Euro im Monat lassen die Beträge bereits sehr hoch ausfallen. In anderen Ländern (z. B. in der Schweiz) haben die Kostenexplosionen im Gesundheitswesen zu einer Kostenbegrenzung pro Patient geführt. In diesem Zusammenhang wären Studien wünschenswert, die ökonomisch und klinisch relevante Fragestellungen kombinieren. Fast alle Studien vergleichen das Prüfpräparat mit Placebo. Als Ergänzung sinnvoll wären aber sogenannte Head-to-Head-Studien, um Überlegenheiten zwischen etablierten Medikamenten im Hinblick auf medizinische und auch sozioökonomische Aspekte zu testen.

Interessenskonflikte

Dr. Schwarz hat von Forest, Gilead, Novartis, Pharmaxis und Vertex Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten erhalten.

Drug therapy for cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is a genetic and multiorgan disease resulting in complications involving especially the lungs and pancreas. In the last two decades a lot of effective medications and therapies have been developed to increase the regimen for treating CF lung disease. New medical treatments such as inhaled antibiotics and anti-inflammatory drugs have improved survival, but the other two main components of CF treatment are still physiotherapy (including sports) and nutrition. With these strategies the median survival is approximately 40 years in patients with CF. However, these therapies do not offer a cure of the disease and they mainly treat downstream complications of the pathophysiology of CF lung disease. The result is a continued high treatment burden for patients with CF and an associated limited compliance and adherence to drug. Nowadays Ivacaftor offers a causal approach in a small group of patients with the G551D mutation. In addition, new formulations such as dry powder for inhaled antibiotics or for airway clearance therapies such as mannitol may decrease treatment burden and increase adherence to drug. Great hope lies in the research of CFTR modulators especially for patients with the most common mutation $\Delta F 508$.

Key words: cystic fibrosis, causal therapy, antibiotic therapy, anti-inflammatory therapy, mucolytica

Literatur

- Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, et al.; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:645–52.
- Anderson P. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Thorax* 2010;4:177–85.
- Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayond M, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.006>.
- Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001917.
- Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, et al.; CF301 Study Investigators. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011;38:1071–80.
- Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem* 2008;283:5364–9.
- Brown KA, Collins AJ. Action of non-steroidal, anti-inflammatory drugs on human and rat peripheral leucocyte migration in vitro. *Ann Rheum Dis* 1977;36:239–43.
- Burness CB, Keating GM. Mannitol dry powder for inhalation: in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2012;72:1411–21.
- Chuchalin A, Csiszér E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, et al. Formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007;9(Suppl 1):21–31.
- Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlucast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:25–8.
- Cystic fibrosis foundation patient registry 2009 annual data report. Bethesda, MD, USA: Cystic Fibrosis Foundation, 2010.
- Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:408–14.
- Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med* 2006;19:100–9.
- Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137:861–8.
- De Boeck K, Vermeulen F, Wanyama S, Thomas M, members of the Belgian CF Registry. Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;37:1091–5.
- Denning GM, Anderson MP, Amara JF, Marshall J, et al. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Nature* 1992;358:761–4.
- Doering G, Hoiby N, for the Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004;3:67–91.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012;11:461–79.
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;126:515–23.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957–69.
- Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:802–8.
- Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med* 2012;10:88.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, et al.; Pulmozyme Study Group. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637–42.
- Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:307–13.
- George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ* 2011;342:d1008.
- Gupta S, Ahmed F, Lodha R, Gupta YK, et al. Comparison of effects of 3 and 7% hypertonic saline nebulization on lung function in children with cystic fibrosis: a double-blind randomized, controlled trial. *J Trop Pediatr* 2012;58:375–81.
- Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [serial on the Internet] 2005;4:CD003428. Available from <http://www.cochrane.org/reviews/clubintro.htm>.
- Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005;4:49–54.
- Hurley MN, Ariff AH, Bertenshaw C, Bhatt J, et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11:288–92.

31. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17(3):CD001127.
32. Kaplan HB, Edelson HS, Korchak HM, Given WP, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 1984;33:371-8.
33. Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, et al. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1426-9.
34. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:848-54.
35. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:137-42.
36. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011;10:54-61.
37. Konstan MW, Geller DE, Mini P, Brockhaus F, et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:230-8.
38. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11:78-83.
39. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000;342:851-9.
40. Proesmans M. Comparison of two treatment regimens for eradication of *P. aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:29-34.
41. Ramsey BW, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
42. Ratjen F, Rietschel E, Griese M, Ballmann M, et al. Fractional analysis of bronchoalveolar lavage fluid cytology in cystic fibrosis patients with normal lung function. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of anti-inflammatory treatment (BEAT) study group. *Eur Respir J* 2000;15:141-5.
43. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, et al. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax* 2002;57:930-4.
44. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-91.
45. Ren CL, Pasta DJ, Rasouliyan L, Wagener JS, et al; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Relationship between inhaled corticosteroid therapy and rate of lung function decline in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008;153:746-51.
46. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011;121:3554-63.
47. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:356-66.
48. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2269-77.
49. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD001021.
50. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:44-52.
51. Schechter MS. Benchmarking to improve the quality of cystic fibrosis care. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:596-601.
52. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldmann MH; for the Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe® DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2012 Nov 7 [Epub ahead of print].
53. Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest* 2003;123:1495-502.
54. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol* 2005;40:471-6.
55. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:CD002009.
56. Sordelli DO, Cerquetti MC, el-Tawil G, Ramwell PW, et al. Ibuprofen modifies the inflammatory response of the murine lung to *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Respir Dis* 1985;67:118-27.
57. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (update 2011, CD002203).
58. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, et al. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2004;72:85-9.
59. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol* 2012; [Epub 2012 Sep].
60. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scientific World J* 2010;10:2403-13.
61. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, Yang L, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin Microbiol Infect* 2011, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03627.x>.
62. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:847-56.
63. Will K, Reiss J, Dean M, Schlosser M, et al. CFTR transcripts are undetectable in lymphocytes and respiratory epithelial cells of a CF patient homozygous for the nonsense mutation R553X. *J Med Genet* 1993;30:833-7.
64. Wills PJ. Inhaled mannitol in cystic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1121-6.
65. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG, van der Ent CK. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: a dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:658-65.
66. Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. colistimethate sodium. *Pediatr Pulmonol* 2012 Sep 4. doi: 10.1002/ppul.22664 [Epub ahead of print].
67. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995;29:777-807.
68. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1147-58.
69. Zobell JT, Waters CD, Young DC, Stockmann C, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. Cephalosporins and penicillins. *Pediatr Pulmonol* 2012 Sep 4. doi: 10.1002/ppul.22669 [Epub ahead of print].

Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose, CF)

Fragen zum Thema

1. Entzündungsreaktion bei CF: Was ist falsch?

- A Neutrophile versuchen, die Infektion zu kontrollieren
- B Neutrophile führen zur Freisetzung von Oxidantien und Proteasen
- C Elastase und Matrix-Metalloproteinasen schützen durch Abbau von extrazellulärer DNS vor Lungenschäden
- D Die Zersetzung angehäufter Neutrophilen führt zu einer Akkumulation von Aktin in den Atemwegen

2. Welche Aussage über zelluläre Transportmechanismen bei CF ist falsch?

- A Durch einen Defekt am Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) ist der Chloridtransport an der apikalen Zellmembran verringert
- B Die Natriumabsorption über den epithelialen Natrium-Kanal (ENaC) ist verstärkt
- C Der Wassereinstrom in die Zellen ist erhöht
- D Der Chloridausstrom über den basolateralen Natrium-Kalium-Chlorid-Transporter ist erhöht

3. Welche Aussage zu Mutationen in Assoziation mit zystischer Fibrose ist richtig?

- A Mutationen der Klasse VI führen zu einer verlängerten Insertionszeit der CFTR-Kanäle in die Membran
- B Die häufigste Mutation in Deutschland ist eine Mutation der Klasse II
- C Bei Mutationen der Klasse III ist die Aktivität des CFTR erhöht
- D Der CF liegen Mutationen auf Chromosom 8 zugrunde

4. Welche Aussage ist falsch? Ivacaftor

- A Erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR
- B Gehört zur Gruppe der Potenziatoren
- C Erhöht die Anzahl an CFTR-Kanälen in der Zellmembran
- D Wird bei Patienten mit G551D-Mutation eingesetzt

5. Infektionen und Antibiotika-Prophylaxe: Welche Aussage ist falsch?

- A Haemophilus influenzae gehört zu den relevanten Erregern pulmonaler Infektionen
- B Carsonella ruddii gehört zu den relevanten Erregern pulmonaler Infektionen
- C Der prophylaktische Einsatz von Staphylokokken-wirksamen Antibiotika ist umstritten
- D Der prophylaktische Einsatz von antipseudomonalen Antibiotika ist nicht empfehlenswert

6. Was ist nicht für die inhalative Anwendung bei Pseudomonas-aeruginosa-Besiedlung zugelassen?

- A Ciprofloxacin
- B Tobramycin
- C Colistin

D Aztreonam

7. Welche Aussage zur intravenösen Antibiotikatherapie ist richtig?

- A Sie sollte immer in Monotherapie erfolgen
- B Resistenztestung von Pseudomonas-Bakterien hat Studien zufolge keine Auswirkung auf den Therapieerfolg
- C Colistin ist nicht etabliert für den intravenösen Einsatz bei CF
- D Aztreonam ist nicht etabliert für den intravenösen Einsatz bei CF

8. Welche Aussage zur Sekretolyse bei CF ist richtig?

- A Dornase alfa spaltet Aktin
- B Dornase alfa sollte eher spät eingesetzt werden, um Resistenzmechanismen hinauszuzögern
- C Inhalation 3%iger NaCl-Lösung ergab bei Kindern eine bessere Lungenfunktion als die Inhalation 7%iger Lösung
- D Die klinische Wirksamkeit von N-Acetylcystein auf die Lungenfunktion wurde in Studien bewiesen

9. Welche Aussage zur antiinflammatorischen Therapie der CF ist richtig?

- A Montelukast gilt als Mittel der Wahl zur Entzündungshemmung bei erwachsenen CF-Patienten
- B Hoch dosiertes Ibuprofen verringert die Verschlechterung der Lungenfunktion nicht
- C Inhalative Glucocorticoide können verwendet werden, wenn der Patient zusätzlich an Asthma bronchiale leidet
- D Orale Glucocorticoide sollten Standardtherapie bei Kindern mit CF sein

10. Welche Aussage zur Therapie der CF ist richtig?

- A Azithromycin sollte nicht in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden
- B Beta₂-Rezeptoragonisten sollten nur eingesetzt werden, wenn der Patient zusätzlich an Asthma bronchiale leidet
- C Im Rahmen der Ernährungstherapie wird eine niedrigkalorische Kost eingesetzt
- D Physiotherapie und Sport sind eine wichtige Säule in der Therapie

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 1-2/2013

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose

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 2012/359; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. # 2013 bis
15. # 2013)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Mai 2013 (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

Aus Forschung & Entwicklung

Infektionen der Haut

Tedizolid als Alternative zu Linezolid

Tedizolid ist Linezolid bei Behandlung akuter bakterieller Infektionen der Haut und der Weichgewebe nicht unterlegen. Dies zeigte eine randomisierte Doppelblindstudie mit 667 Probanden (ESTABLISH-1).

Akute bakterielle Infektionen der Haut und der Weichgewebe (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) umfassen die Zellulitis, das Erysipel, große kutane Abszesse und Wundinfektionen. Chirurgische Eingriffe und eine stationäre Aufnahme können erforderlich werden, selbst lebensbedrohende Umstände sind möglich. Etablierte Therapieoptionen weisen behandlungslimitierende Nebenwirkungen auf und zunehmend sind ABSSSI auch mit resistenten Erregern assoziiert. Daher besteht ein Bedarf an alternativen Therapieoptionen wie dem Oxazolidinon Tedizolid.

Studiendesign

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer 6-tägigen oralen Therapie mit Tedizolid bei akuten bakteriellen Infektionen der Haut und der Weichgewebe sollte gegenüber einer 10-tägigen Therapie mit Linezolid (Zyvoxid®) in einer Nicht-unterlegenheitsstudie untersucht werden (Efficacy and safety of 6-day oral tedizolid in acute bacterial skin and skin structure infections vs 10-day oral linezolid therapy, ESTABLISH-1).

Patienten mit den folgenden ABSSSI wurden in die Studie aufgenommen:

- Zellulitis/Erysipel
- Schwere kutane Abszesse
- Wundinfektionen mit einem Erythem $\geq 75 \text{ cm}^2$

Zusätzlich mussten die Patienten Infektionszeichen wie Lymphadenopathie oder Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) und Hinweise auf eine Infektion mit einem grampositiven Erreger zeigen. Sie durften zuvor keine antibiotische Therapie (96 h) erhalten haben und wegen der Infektionen noch nicht vergeblich behandelt worden sein.

Probanden für die Studie wurden an 54 Zentren aufgenommen und gleichmäßig randomisiert (332 im Tedizolid-

und 335 im Linezolid-Arm) auf die beiden Gruppen verteilt. Die Behandlung der Patienten erfolgte doppelblind mit Tedizolidphosphat (200 mg/Tag über 6 Tage) oder Linezolid (2-mal 600 mg/Tag über 10 Tage). Um die Verblindung trotz verschiedener Behandlungszeiträume und Dosisintervalle aufrecht zu erhalten, wurde entsprechend mit Placebotabletten gearbeitet.

Bei vermuteter oder bestätigter Infektion mit gramnegativen Erregern durfte in den ersten drei Tagen zusätzlich eine Therapie mit Aztreonam und/oder Metronidazol eingeleitet werden. Nichtsteroidale Antiphlogistika waren bis zur ersten Follow-up-Untersuchung nach 48 bis 72 Stunden nicht erlaubt. Beide Studienarme wiesen einen vergleichbaren demographischen Hintergrund und ähnliche Ausgangsbedingungen auf, sowohl hinsichtlich der Basiswerte als auch in Bezug auf die Infektionscharakteristika. Die Probanden waren überwiegend männlich (etwa 60%). Der Median des Alters lag bei 43 Jahren.

Studienergebnisse

Das Ansprechen auf die Therapie wurde 48 bis 72 h (primärer Endpunkt) nach der ersten Dosis, am Ende der Behandlung (Tag 11) und 7 bis 14 Tage nach Ende der Behandlung betrachtet. Ein Patient musste die folgenden Voraussetzungen erfüllen, um als Responder zu gelten:

- kein Fieber (bestätigt nach 3–24 h)
- keine weitere Ausbreitung der ABSSSI-Läsion
- keine verbotene Komedikation oder begleitende Antibiotika
- kein Todesfall

Nach 48 bis 72 Stunden betrug die Ansprechraten in der Tedizolid-Gruppe 79,5% und in der Linezolid-Gruppe 79,4%. Die absolute Differenz betrug

0,1% mit einem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) von $-6,1\%$ bis $6,2\%$.

Für die Nichtunterlegenheit von Tedizolid wurde ein Wert von -10% bei der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls definiert. Dieser wurde am primären Endpunkt also erreicht, ebenso bei den Folgeuntersuchungen.

In einer Sensitivitätsanalyse mit veränderten Bewertungsparametern (z. B. $\geq 20\%$ ige Abnahme der Läsionsfläche) bestätigten sich diese Ergebnisse.

In der Sicherheitsanalyse zeigten sich hauptsächlich Störungen des Gastrointestinaltraktes (16,3% in der Tedizolid-Gruppe vs. 25,4% in der Linezolid-Gruppe), Infektionen (15,1% vs. 11,0%) und Störungen des Nervensystems (10,9% vs. 9,6%). Die therapiebedingten Nebenwirkungen waren eher schwach bis moderat ausgeprägt. Es ließ sich weder ein Muster noch ein erheblicher Unterschied bei den Nebenwirkungen zwischen den beiden Studienarmen erkennen. Lediglich gastrointestinale Nebenwirkungen traten unter Tedizolid etwas seltener auf. Häufige therapiebedingte Nebenwirkungen waren Übelkeit (8,5% in der Tedizolid-Gruppe vs. 13,4% in der Linezolid-Gruppe), Kopfschmerzen (6,3% vs. 5,1%) und Diarrhö (4,5% vs. 5,4%). Weiter traten unter Tedizolid weniger als halb so oft erniedrigte Thrombozyten-Zahlen auf als unter Linezolid. Allerdings war die Studie in diesem Punkt nicht aussagekräftig genug. In der Tedizolid-Gruppe kam es zu einem Todesfall, der jedoch wahrscheinlich nicht mit der Behandlung assoziiert werden kann.

Fazit

Eine Kurzzeittherapie mit Tedizolid (200 mg/Tag, 6 Tage) bei akuten Haut- und Weichgewebeeinfektionen ist einer Therapie mit Linezolid (2-mal 600 mg/Tag, 10 Tage) statistisch nicht unterlegen, bei vergleichbarem Nebenwirkungspotenzial.

Literatur

Prokocimer P, et al. JAMA 2013;309:559–69.

Dr. Stefan Fischer,
Stuttgart

Therapiehinweise

Venöse Thromboembolien

Acetylsalicylsäure zur Prävention von vaskulären Ereignissen

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure führt nach einer Antikoagulationsbehandlung bei Patienten mit venösen Thromboembolien nicht zu einer signifikanten Reduktion von erneuten venösen Thromboembolien gegenüber Placebo. Die Behandlung reduzierte allerdings signifikant die Kombination von venösen Thromboembolien und anderen vaskulären Ereignissen. Das sind die Ergebnisse der kanadischen ASPIRE-Studie mit 411 Patienten, die bereits eine venöse Thromboembolie oder Lungenembolie hatten.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Medizinstudenten wird in der Vorlesung vermittelt, dass orale Antikoagulanzen zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien wirksam sind und Thrombozytenfunktionshemmer zur Prophylaxe von arterio-arteriellen Embolien. Ob Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®) auch im venösen System wirkt, ist bisher nicht gut untersucht. In die ASPIRE (Aspirin to prevent recurrent venous thromboembolism)-Studie wurden 822 Patienten mit venösen Thromboembolien oder Lungenembolien eingeschlossen, nachdem die initiale Behandlung mit Antikoagulanzen abgeschlossen war. Sie wurden randomisiert mit 100 mg Acetylsalicylsäure oder Placebo behandelt und für vier Jahre nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war das Auftreten erneuter venöser Thromboembolien. Sekundäre Endpunkte waren ein schwerwiegendes vaskuläres Ereignis (Kombination aus venöser Thromboembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kar-

diovaskulär bedingter Todesfall) sowie die Kombination aus schwerwiegendem vaskulärem Ereignis, schwerer Blutung und Tod.

Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und hatten überwiegend tiefe Beinvenenthrombosen. Bei den meisten Patienten war eine Antikoagulation über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten durchgeführt worden. Diese bestand in der Regel aus niedermolekularem Heparin in der Akut- und Warfarin in der Langzeittherapie.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 37,2 Monaten kam es bei 73 von 411 Patienten in der Placebo-Gruppe und 57 von 411 Patienten in der ASS-Gruppe zu einem erneuten venösen thromboembolischen Ereignis. Dies entspricht einer Risikoreduktion zugunsten von ASS von 26%, die mit einem p-Wert von 0,09 nicht signifikant war (Tab. 1).

ASS führte allerdings zu einer signifikanten Reduktion von zwei vordefinierten sekundären Endpunkten,

nämlich zu einer 34%igen Reduktion von venösen Thromboembolien, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Todesfällen und einer 33%igen Reduktion von venösen Thromboembolien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod oder schweren Blutungskomplikationen (Tab. 1). Schwerwiegende Blutungskomplikationen waren zwischen Placebo und ASS nicht unterschiedlich.



Kommentar

Die ASPIRE-Studie ändert ganz offensichtlich Lehrbuchwissen: Die Studie ergab einen starken Trend dahingehend, dass Acetylsalicylsäure auch erneute venöse Thromboembolien verhindern kann.

Die Autoren führten eine vorgeplante Metaanalyse mit einer zweiten Studie durch, in der die Wirksamkeit von ASS im Vergleich mit Warfarin bei 402 Patienten mit venösen Thromboembolien untersucht wurde, die WARFASA-Studie (Warfarin and Aspirin trial). Nimmt man beide Studien zusammen, kommt es zu einer 32%igen signifikanten Reduktion von venösen Thromboembolien, zu einer 34%igen Reduktion von schweren vaskulären Ereignissen und einer nicht signifikanten Zunahme von schwerwiegenden Blutungskomplikationen um 47%. Das Ergebnis der beiden Studien ist wichtig, da sie darauf hinweisen, dass nach Ablauf einer oralen Antikoagulation nach tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien eine Langzeitbehandlung mit Acetylsalicylsäure erfolgen sollte.

Literatur

Brighton TA, et al.; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979–87.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Tab. 1. Auftreten erneuter venöser thromboembolischer Ereignisse oder sekundärer Studienpunkte in der Placebo- vs. ASS-Gruppe (Auswahl)

Endpunkt	Ereignisse [n (% pro Jahr)]		HR (95%-KI)	p-Wert
	Placebo	ASS		
Erneutes venöses thromboembolisches Ereignis (primärer Endpunkt)	73 (6,5)	57 (4,8)	0,74 (0,52–1,05)	0,09
Schwerwiegendes vaskuläres Ereignis*	88 (8,0)	62 (5,2)	0,66 (0,48–0,92)	0,01
Schwerwiegendes vaskuläres Ereignis, schwere Blutung oder Tod jeglicher Ursache	99 (9,0)	71 (6,0)	0,67 (0,49–0,91)	0,01

*: Zusammengesetzter sekundärer Endpunkt aus erneutem venösem thromboembolischem Ereignis, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod durch kardiovaskuläre Ursache

ASS: Acetylsalicylsäure, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

Primärprävention mit Acetylsalicylsäure

Einfluss auf die vaskuläre und nicht vaskuläre Sterblichkeit

In einer Metaanalyse neun großer randomisierter Plazebo-kontrollierter Studien verhinderte die Gabe von Acetylsalicylsäure in der Primärprävention tendenziell nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse, hatte aber keinen Einfluss auf tödliche kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle und die Gesamtsterblichkeit. Bei sorgfältiger Güterabwägung zwischen potenziellem Nutzen und dem Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen ergab sich, dass Acetylsalicylsäure nicht in der Primärprävention eingesetzt werden sollte.

 Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Viele ältere Menschen nehmen Acetylsalicylsäure (ASS, z.B. Aspirin®) zur Primärprävention ein, obwohl der wissenschaftliche Beleg für den Nutzen im Vergleich zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen nicht belegt ist. Acetylsalicylsäure wird unter der Annahme eingenommen, dass es nicht nur vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindert, sondern auch maligne und insbesondere gastrointestinale Tumoren.

Nun wurde eine Metaanalyse von neun randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien mit mindestens 1000 Teilnehmern durchgeführt, bei denen ASS mit Plazebo verglichen und kardiovaskuläre und nicht vaskuläre Endpunkte sowie die Sterblichkeit betrachtet wurde.

Die Metaanalyse umfasste 102 621 Teilnehmer, davon 46% Männer. 8% der Studienteilnehmer wiesen einen Diabetes mellitus auf und 16% waren Raucher. Die tägliche ASS-Dosis betrug in den meisten Studien 100 mg, in einigen Studien aber auch 300 bis 500 mg. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug sechs Jahre.

Für die Metaanalyse ergab sich eine signifikante Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte mit einer relativen Risikoreduktion von 20%. Außerdem ergab sich eine signifikante 10%ige Reduktion aller kardiovaskulären Ereignisse. Kein Unterschied fand sich für tödliche Herzinfarkte, Schlaganfälle, die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die nicht kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Sterblichkeit an malignen Tumoren und die Sterblichkeit, die unabhängig von kardiovaskulären Ereignissen und malignen Tumoren war. Auch für

die Gesamtsterblichkeit ergab sich mit einer Reduktion von 6% kein statistisch signifikanter Unterschied. Dagegen bestand eine signifikante Risikoerhöhung schwerwiegender Blutungskomplikationen um 70%. Insgesamt stand einer Number needed to treat von 120 zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse eine Number needed to harm von 73 bezüglich schwerwiegender Blutungskomplikationen gegenüber.

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Schwerwiegende Blutungen bei Antikoagulation mit Warfarin häufig

Eine große Kohortenstudie in Kanada zwischen 1997 und 2008 mit Patienten, die wegen Vorhofflimmern mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin behandelt wurden, zeigte eine jährliche Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen von 3,8%. Das Blutungsrisiko war zur Beginn der Behandlung am größten.

 Mit einem Autorenkommentar von Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin (Coumadin®) ist die bei weitem wirksamste Methode um kardioembolische Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern zu verhindern. Vitamin-K-Antagonisten führen aber zu einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen. In den randomisierten Studien, in denen Warfarin untersucht wurde, handelte es sich meist um Patienten, die bezüglich ihres Alters nicht mit Patienten im klinischen Alltag vergleichbar sind.

Kommentar

Diese große Metaanalyse bestätigt die Ergebnisse der in den letzten Jahren publizierten Studien, die unabhängig von der eingeschlossenen Population zeigen, dass die Einnahme von ASS in der Primärprävention für eine ganze Reihe von Endpunkten wie Schlaganfall und malignen Tumoren nicht wirksam ist und mit einem erheblichen Blutungsrisiko einhergeht. In der alltäglichen ärztlichen Tätigkeit sollte daher die prophylaktische Einnahme von ASS bei Personen, die noch kein vaskuläres Ereignis hatten, sehr kritisch hinterfragt werden. Ob dies auch für Patienten mit multiplen vaskulären Risikofaktoren gilt, wird im Moment in zwei großen randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien untersucht.

Quelle

Seshasai SR, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:209–16.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

CHADS₂-Score

Der CHADS₂-Score kann als Entscheidungshilfe für den Beginn einer Antikoagulationstherapie dienen. Es werden Punkte für unterschiedliche Risikofaktoren eines thromboembolischen Schlaganfalls gegeben.

1 Punkt jeweils für

- Herzinsuffizienz (C: congestive heart failure),
- Hypertonie (H),
- Alter ab 75 Jahre (A) und
- Diabetes mellitus (D)

2 Punkte für

- vorangegangenen Schlaganfall oder vorangegangene transiente ischämische Attacke (TIA)

risiko (bestimmt mit dem CHADS₂-Score, siehe **Kasten**) erfasst wurde.

In die Studie wurden 125 195 Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen, die im Untersuchungszeitraum die Einnahme von Warfarin begannen. Die Patienten waren im Mittel 77 Jahre alt und je zur Hälfte Männer und Frauen. 20% der Patienten nahmen zusätzlich zu Warfarin Acetylsalicylsäure ein.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug das Risiko für Blutungskomplikationen 3,8% pro Patientenjahr. Während der ersten 30 Tage der Einnahme von Warfarin war das Blutungsrisiko mit 11,8% pro Patientenjahr am höchsten. Ein weiterer Prädiktor für Blutungskomplikationen war ein CHADS₂-Score von mehr als 4 Punkten. Während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren wurden 10 840 Patienten, dies entspricht 8,7%, wegen Blutungen im Krankenhaus stationär aufgenommen. Von diesen Patienten verstarben 18% im Krankenhaus. Mit einem Anteil von 36% waren untere gastrointestinale Blutungen am häufigsten, gefolgt von oberen Gastrointestinalblutungen mit 26%.

 **Kommentar**

Diese populationsbezogene Studie zeigt, dass die Raten der Blutungskomplikationen mit Warfarin im klinischen Alltag offenbar deutlich höher sind als in den klinischen Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt

wurden (ca. 1–3% pro Patientenjahr); in den Studien mit den neuen Antikoagulanzen lag das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen bei 2% pro Jahr.

Dies mag unter anderem daran liegen, dass die Patienten mit 70 Jahren im Mittel deutlich jünger waren als in der hier beschriebenen Population und dass möglicherweise auch andere Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie besser kontrolliert waren.

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind sehr wichtig, insbesondere unter dem Aspekt, dass es unter 2-mal täglich 110 mg Dabigatran (Pradaxa[®]) und 2-mal 5 mg Apixaban (Eliquis[®]) zu signifikant weniger Blutungskomplikationen kommt als unter Warfarin.

Literatur

Gomes T, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. CMAJ 2012;Nov 26 [Epub ahead of print].

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Anästhesie**Erhöhte postoperative Atemwegskomplikationen durch Muskelrelaxanzien**

Der Einsatz intermediär wirksamer Muskelrelaxanzien während der Anästhesie scheint mit einem erhöhten Risiko für klinisch bedeutsame Atemwegskomplikationen verbunden zu sein. Zu diesem Ergebnis kam eine Studie am Massachusetts General Hospital in Boston.

Weltweit unterziehen sich täglich zehn Millionen Menschen einer Vollnarkose. Der Status der Anästhesie ist charakterisiert durch Hypnose, Amnesie, Analgesie, hämodynamische Stabilität mit Kontrolle der Stressantwort und Immobilität. Zur Umkehr dieses Zustands steht eine breite Auswahl an Wirkstoffen zur Verfügung.

Um Immobilität mit einer niedrigeren Dosis an Anästhetika zu erzielen, werden häufig *Muskelrelaxanzien* vom Curare-Typ zusätzlich verabreicht. Sie erleichtern die endotracheale Intubation und reduzieren während der Operation den Muskeltonus der Skelettmus-

kulatur. Die volle Wiederherstellung der Muskelkraft des Patienten ist für die Gewährleistung einer sicheren postoperativen Erholung essenziell. Allerdings besteht die Gefahr, dass Muskelrelaxanzien über das Ende der Operation hinaus wirken, was mit einer erhöhten Mortalität und erhöhten Kosten verbunden ist. So ist das lang wirksame Muskelrelaxans Pancuronium mit einem erhöhten Risiko für postoperatives Atemversagen verbunden. Lang wirksame Verbindungen wurden deshalb größtenteils vom Markt genommen und durch moderne, kurz (Mivacurium [Mivacron[®]]) oder inter-

mediär (Rocuronium [z. B. Esmeron[®]], Vecuronium [Norcuron[®]]) wirksame, nicht-depolarisierende Wirkstoffe ersetzt. Cholinesterasehemmstoffe wie *Neostigmin* können die Wirkung dieser Muskelrelaxanzien antagonisieren. Trotz dieser Möglichkeiten bleibt die Frage, ob auch die kürzer wirkenden neuromuskulär blockierenden Wirkstoffe ein Risikofaktor für unerwünschte Atemwegskomplikationen sind.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb zu untersuchen, ob die kurzfristige Anwendung intermediär wirkender Muskelrelaxanzien während der Vollnarkose die Häufigkeit postoperativer Atemwegskomplikationen erhöht. Durchgeführt wurde die Studie an 18 579 Patienten, bei denen zwischen März 2006 und September 2010 am Massachusetts General Hospital in Boston eine Vollnarkose durchgeführt wurde. Ihnen wurde in einer sogenannten Propensity-Score-Analyse (**Kasten**) eine gleiche Anzahl von Patienten

Propensity-Score-Analyse

Es handelt sich um eine statistische Methode, die eingesetzt wird, um Ungleichgewichte zwischen Therapie- und Kontrollgruppe zu vermeiden. Sie hat das Ziel, die Situation einer randomisierten klinischen Studie nachzustellen.

gegenüber gestellt, die während der Operation keine Muskelrelaxanzien erhielten. Die primären Beobachtungsparameter waren:

- Sauerstoffdesaturation nach der Extubation (Hämoglobinsauerstoffsättigung <90% mit einer Abnahme in der Sauerstoffsättigung von >3%)
- Reintubationen, die eine ungeplante Einweisung auf eine Intensivstation innerhalb von sieben Tagen nach dem operativen Eingriff erforderlich machten

Weiterhin wurden die Effekte der folgenden Maßnahmen auf die oben genannten primären Beobachtungsparameter untersucht:

- Qualitative Prüfung der Muskelrelaxation (mithilfe der Train-of-four-Methode [TOF])
- Umkehr der neuromuskulären Blockade mit Neostigmin, um eine anhaltende postoperative neuromuskuläre Blockade zu verhindern

Studienergebnis

Der Einsatz von intermediär wirksamen Muskelrelaxanzien war signi-

fikant häufiger mit postoperativen Atemwegskomplikationen verknüpft. So fiel die arterielle Sauerstoffsättigung nach der Extubation häufiger auf <90% (Odds-Ratio [OR] 1,36; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,23–1,51). Außerdem wurde häufiger eine Reintubation nötig, die mit einer ungeplanten Einweisung auf eine Intensivstation verbunden war (OR 1,40; 95%-KI 1,09–1,80). Dieses Risiko blieb auch dann erhöht, wenn während der Operation eine qualitative Prüfung der Muskelrelaxation (TOF) erfolgte. Auch Neostigmin konnte die postoperativen Atemwegskomplikationen nicht verringern. Bei Verabreichung von Neostigmin wurde sogar ein erhöhtes Risiko für eine Sauerstoffsättigung <90% (HR 1,32; 95%-KI 1,20–1,46) und eine Reintubation (HR 1,76; 95%-KI 1,38–2,26) beobachtet. Möglicherweise hängt dieser Befund mit Nebenwirkungen von Neostigmin zusammen, wie einer Muskellähmung durch Depolarisation, oder einem zu frühen Einsatz, wodurch es zu einem Nachhang der länger wirkenden Muskelrelaxanzien kommen kann.

Fazit

Der Einsatz von intermediär wirksamen Muskelrelaxanzien während einer Vollnarkose ist mit einem erhöhten Risiko für postoperative Atemwegskomplikationen verknüpft. Unter der Annahme eines kausalen Zusam-

menhangs legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass sich 26% aller Sauerstoffsättigungen unter 90%, 40% aller Sauerstoffsättigungen unter 80% sowie 29% der Reintubationen und die damit verbundenen Einweisungen auf eine Intensivstation auf die Verabreichung von Muskelrelaxanzien zurückführen lassen. Angesichts der Tatsache, dass allein in den USA jährlich hundert Millionen Einheiten von Muskelrelaxanzien eingesetzt werden, sind diese Komplikationen mit erheblichen Kosten verbunden. Dennoch kann derzeit in der Klinik nicht völlig auf diese Substanzen verzichtet werden. Allerdings sollte überprüft werden, ob durch ein optimales klinisches Management, eine qualitative oder quantitative Überwachung der Muskelrelaxation oder den Einsatz neuer Wirkstoffe zur Umkehr der neuromuskulären Blockade wie Sugammadex (Bridion®) das postoperative Risiko gesenkt werden kann.

Quelle

Grosse-Sundrup M, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012;345:e6329; doi: 10.1136/bmj.e6329.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Schwere Hämophilie A

Faktor-VIII-Produkte und Antikörperentwicklung

Kinder mit schwerer Hämophilie A (Bluterkrankheit) sind auf den Ersatz des Gerinnungsfaktors VIII angewiesen, um Blutungen zu vermeiden und Gelenkschäden vorzubeugen. Nicht wenige Betroffene entwickeln hemmende Antikörper, die eine weitere Behandlung erheblich erschweren. Die vorliegende Studie vergleicht verschiedene Faktor-VIII-Produkte und deren Einfluss auf die Antikörperentwicklung.

Patienten mit schwerer Hämophilie A können keinen funktionsfähigen Gerinnungsfaktor VIII produzieren. Dadurch ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes massiv beeinträchtigt, sodass es zu spontanen Blutungen in Muskeln

und Gelenken kommen kann. Um Gelenkschäden vorzubeugen, bekommen betroffene Kinder regelmäßig Infusionen mit gentechnisch hergestellten oder aus humanem Blutplasma gewonnenen Faktor-VIII-Produkten.

Blutgerinnungsfaktor VIII

Kofaktor für Faktor IXa, der wiederum Faktor X zu Xa aktiviert. In der weiteren Gerinnungskaskade setzt Xa schließlich Prothrombin zu Thrombin um.

Etwa 30% der Kinder entwickeln hemmende Antikörper, welche die übliche Behandlung unmöglich machen. Es gibt Hinweise, dass gentechnisch hergestellte (rekombinante) Faktor-VIII-Produkte stärker immunogen wirken als Plasmaprodukte; die Studienergebnisse sind jedoch widersprüchlich.

Studiendesign

Die Studie wurde an 29 Hämophilie-Zentren durchgeführt und schloss Kin-

der mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität $<0,01$ I.E./ml) ein, die zwischen 2000 und 2010 geboren wurden und bis Studienbeginn noch nicht behandelt worden waren. Alle Infusionen mit Faktor-VIII-Produkten wurden dokumentiert bis Antikörper auftraten oder bis an insgesamt 75 Tagen behandelt worden war (Expositionstage).

Primärer Endpunkt war das Auftreten klinisch relevanter Hemmkörper, das heißt mindestens zwei positive Antikörpertiter mit verminderten Erholungsraten für Faktor-VIII-Level. Die Erholung der Faktor-VIII-Level galt als verzögert, wenn die Faktor-VIII-Aktivität 15 Minuten nach der Infusion weniger als 66% des erwarteten Levels betrug. Sekundärer Endpunkt waren hohe Antikörpertiter von mindestens fünf Bethesda-Einheiten pro Milliliter. Verglichen wurden Plasmaprodukte mit unterschiedlichen Konzentrationen an Von-Willebrand-Faktor und verschiedene rekombinante Produkte der 1., 2. oder 3. Generation, mit vollständiger Länge oder fehlender B-Domäne. Auch ein Wechsel zwischen verschiedenen Produkttypen wurde berücksichtigt.

Studienergebnisse

Bei 177 von 574 Kindern entwickelten sich klinisch relevante hemmende Antikörper (kumulative Inzidenz 32,4%; 95%-Konfidenzintervall [KI] 28,5–36,3), davon lagen bei 116 Kindern hohe Hemmkörpertiter vor (kumulative Inzidenz 22,4%; 95%-KI 18,8–26,0). Hemmkörper entwickelten sich nach durchschnittlich 15 Expositionstagen. Plasmaprodukte hatten ein ähnliches Risiko für die Entwicklung von Hemmkörpern wie rekombinante Faktor-VIII-Produkte (adjustiertes Hazard-Ratio [HR] 0,96; 95%-KI 0,62–1,49). Rekombinante vollständige Faktor-VIII-Produkte der 2. Generation vermittelten ein signifikant höheres Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, als die vollständigen Faktor-VIII-Produkte der 3. Generation (adjustiertes HR 1,60; 95%-KI 1,08–2,37; $p=0,02$); für hohe Hemmkörpertiter betrug das adjustierte HR 1,79 (95%-KI 1,09–2,94; $p=0,02$). Der Wechsel zwischen verschiedenen Produkten und der Gehalt an Von-Willebrand-Faktor (adjustiertes HR 0,90; 95%-KI 0,57–1,41) hatten keinen Einfluss auf das Entstehen von Antikörpern.

Diskussion

Erstaunlicherweise war das Risiko für Hemmkörperentwicklung bei Kindern, die mit vollständigen rekombinanten Faktor-VIII-Produkten der 2. Generation behandelt wurden, um 60% höher als bei Kindern mit vollständigen rekombinanten Produkten der 3. Generation. Dafür gibt es keine schlüssige biologische Erklärung. Da bei der Auswertung der Ergebnisse bereits zahlreiche Störvariablen berücksichtigt wurden, könnte ein kausaler Zusammenhang zugrunde liegen. Solange aber dieser Befund nicht von anderen Studien belegt wird, ist es nicht ausgeschlossen, dass es sich um einen Zufall handelt. Bisherige Studien zur Registrierung dieser Medikamente könnten die Hemmkörperentwicklung unterschätzt haben, da Patienten eingeschlossen wurden, die bereits mit Faktor-VIII-Produkten behandelt worden waren, und da die Nachbeobachtungszeit für potenzielle Risikopatienten relativ kurz war. Die bisherige Vermutung, dass Plasmaprodukte mit höheren Mengen an Von-Willebrand-Faktor weniger immungen wirken als rekombinante Pro-

dukte, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Da insgesamt nur relativ wenige Patienten mit Plasmaprodukten behandelt wurden (4018 versus 25 661 Expositionstage) und sich auch Plasmaprodukte voneinander unterscheiden, konnten Risikounterschiede bei verschiedenen Plasmaprodukten nicht untersucht werden.

Fazit

Rekombinante Faktor-VIII-Produkte und Plasmaprodukte haben ein vergleichbares Risiko für Hemmkörperentwicklung. Vollständige rekombinante Faktor-VIII-Produkte der 2. Generation hatten ein höheres Risiko für hemmende Antikörper als vollständige rekombinante Faktor-VIII-Produkte der 3. Generation. Dieses Ergebnis sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Quelle

Gouw SC, et al. Factor-VIII-products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231–9.

Dr. Dr. Tanja Neuvians,
Ladenburg

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Quizartinib

Tyrosinkinasehemmer bei schwer zu behandelnder AML

Eine neue zielgerichtete Monotherapie hat sich als sichere und effektive Option bei einer schwer zu behandelnden Subgruppe der akuten myeloischen Leukämie (AML) gezeigt. Die entsprechenden Daten wurden während der 54. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in Atlanta vorgestellt.

Bei der *akuten myeloischen Leukämie* werden exzessiv anormale, unreife Leukozyten gebildet, die den normalen Leukozyten-Funktionen wie der Infekt-Abwehr nicht nachkommen können. Nach der Diagnose einer AML werden heutzutage die Leukämiezellen des Patienten genetisch untersucht, um

herauszufinden, durch welche Mutation die Erkrankung besonders gefördert wird. In Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation wird das Behandlungsprotokoll gewählt. Als besonders bedrohlich hat sich die Mutation FLT3-ITD herausgestellt. Die entsprechende Leukämie ist sehr

aggressiv, Standard-Chemotherapeutika wirken oft nicht und es kommt sehr schnell zum Rückfall. Eine wichtige Behandlungsoption ist hier die Stammzelltransplantation; allerdings ist hierfür die Voraussetzung, dass der Patient sich in einer gewissen Form der Remission befindet, da anderenfalls die Transplantation zum Scheitern verurteilt ist.

Hoffnungsschimmer durch Quizartinib

Quizartinib, ein oral zu verabreichender Tyrosinkinasehemmer, hemmt das Enzym FLT3. Dies führt entweder zum Absterben der unreifen Krebszelle oder begünstigt den Übergang in den Reifungsprozess. Auf diese Art und Weise sterben genügend Leukämiezellen, um den Patienten einer Transplantation

zuführen zu können, die dann auch Erfolg versprechend ist. In der unverblindeten Phase-II-Studie, die während der ASH-Tagung vorgestellt wurde, wurde Quizartinib bei AML-Patienten untersucht, die auf eine Zweitlinien-Chemotherapie nicht angesprochen hatten oder nach einer Zweitlinien-Chemotherapie oder Stammzelltransplantation einen Rückfall erlitten hatten. Bei 44% (44/99) der Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation und bei 34% (13/38) ohne Mutation kam es zu einer Remission. Bei Patienten mit FLT3-ITD-Mutation betrug die Dauer der Remission im Median 11,3 Wochen und das mediane Gesamtüberleben 23,1 Wochen, bei Patienten ohne die Mutation 5,0 bzw. 25,6 Wochen. Etwa ein Drittel der Patienten konnte einer Stammzelltransplantation zugeführt werden.

Fazit

Quizartinib ist das erste und einzige Monotherapeutikum, das einen klinischen Benefit bei Patienten mit dieser tödlichen Mutation zeigen konnte. Geplant sind weitere randomisierte Studien, die möglicherweise zur Zulassung von Quizartinib führen, was für diese Patienten eine neue Hoffnung auf Heilung eröffnen könnte.

Quelle

Levis MJ, et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of Quizartinib (AC220) in patients with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia after second-line chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:Abstract 673.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Lymphome

Neuer Signalweg kann effektiv gehemmt werden

In zwei Studien wurde der orale Bruton's-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowohl in der Erst- als auch der Zweitlinientherapie eingesetzt und führte auch bei Hochrisikopatienten zu sehr guten Ansprechraten und einer langen Therapiewirksamkeit bei akzeptabler Toxizität. Diese Studien wurden während der 54. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2012 in Atlanta vorgestellt. Optimisten titulierten Ibrutinib während der Tagung bereits als „das Imatinib der CLL“.

Die Bruton's Tyrosinkinase (BTK) gehört zu den Tyrosinkinasen der Tec-Familie, die vor allem in B-Zellen exprimiert sind. BTK übernimmt wichtige Funktionen in der Amplifikation von Signalen von mehreren Rezeptoren an der Zelloberfläche und bei der Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals ins Zellinnere, und das sowohl bei gesunden als auch bei entarteten B-Zellen. Im Hinblick auf Proliferation und Überleben sind die meisten B-Zell-Tumoren abhängig von der BTK. Insofern verspricht sich die Fachwelt viel von Inhibitoren dieses Signalwegs, unter anderem auch bei der B-CLL und Mantelzell-Lymphomen, zumal herkömmliche Chemotherapie-basierte

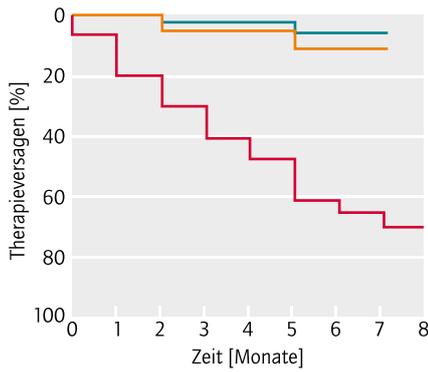
Behandlungsoptionen teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen.

In einer während der ASH-Tagung vorgestellten multizentrischen Phase-I/II-Studie wurde der orale BTK-Inhibitor Ibrutinib bei 116 Patienten mit CLL oder kleinzelligem Lymphom entweder in der Erst- oder Zweitlinientherapie mit zwei verschiedenen Dosierungen (420 mg/Tag oder 840 mg/Tag) eingesetzt [1]. Auch Patienten mit erhöhtem genetischem Risiko wie den Deletionen del17p oder del11q wurden rekrutiert. 35% der Patienten hatten eine del17p- und 39% eine del11q-Mutation. 32% der RR(relapsed or refractory)-Patienten hatten weniger

als drei und 68% drei oder mehr Vortherapien hinter sich. Patienten, die in der First-Line behandelt wurden (n=31), wiesen eine objektive Ansprechrate (ORR, objective response rate) von 68% auf, rückfällige/refraktäre Patienten eine ORR von 71%. Nach 26 Monaten betrug das progressionsfreie und das Gesamtüberleben 96%. Von den RR-Patienten waren noch 75% progressionsfrei und 83% dieser Patienten lebten nach 26 Monaten noch. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wiesen eine del17p-Mutation auf. Zu hämatologischen Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 kam es bei den vorbehandelten Patienten etwas häufiger als bei den nicht vorbehandelten Patienten (13% vs. 6%). An nichthämatologischen Nebenwirkungen trat häufiger eine Diarrhö auf, die aber selten die Grade 3/4 erreichte.

Für Hochrisiko-Patienten, typische Mutationen verlieren ihren Schrecken

In einer weiteren Studie wurden die positiven Ergebnisse des BTK-Inhibitors Ibrutinib bestätigt, insbesondere bei Hochrisikopatienten [2]. In der Studie von Burger und Kollegen wurde der BTK-Inhibitor in Kombination mit Rituximab (MabThera®) gerade bei den CLL-Patienten eingesetzt, deren



Patienten	Therapieversagen	Medikation
40	2	Ibrutinib + Rituximab (alle Patienten)
20	2	Ibrutinib + Rituximab (nur mit del17p-Mutation)
122	87	Chemotherapie (del17p-Salvage-Patienten)

Abb. 1. Zeit bis zum Therapieversagen unter Ibrutinib + Rituximab bzw. konventioneller Therapie bei CLL-Patienten mit del17p-Mutation

Erkrankung aufgrund ihrer Genmutationen als schwer therapierbar galten. Dabei handelte es sich um Patienten mit del17p-, del11q- oder p53-Mutationen oder um solche mit einer Remissionsdauer von weniger als drei Jahren nach der Erstlinientherapie.

Ibrutinib (420 mg) wurde kontinuierlich einmal am Tag oral und Rituximab (375 mg/m²) im ersten Monat wöchentlich und in den Monaten 2 bis 6 nur noch einmal pro Monat appliziert. Bei 83% der Patienten kam es innerhalb der Monate 3 bis 6 zu einem Therapieansprechen (ORR). Besonders auffällig war die Verbesserung des Zielkriteriums TTF (Zeit bis zum Fehlschlagen der Therapie) unter der Therapie mit Rituximab im Vergleich zu einer bisher üblichen Rezidivtherapie der 17p-Mutation (Abb. 1).

An unerwünschten Wirkungen kam es auch in dieser Studie häufig (25%) zu Diarrhö, aber überwiegend der Grade 1/2, und zu Anämien, die aber nur selten (<5%) Grad 4 erreichten.

Auch bei den ebenfalls schwer therapierbaren Entitäten Mantelzell-Lymphom sowie diffus großzelliges Lymphom wurde der BTK-Inhibitor bereits getestet. Zwei Studien hierzu [3, 4] wurden ebenfalls während der ASH-Tagung vorgesellt. Auch hier zeigten sich wieder eine sehr gute Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit.

Wenn sich diese Daten zum progressionsfreien und Gesamtüberleben bei solchen Hochrisikogruppen in Phase-III-Studien bestätigen lassen, gehört

der Schrecken von 17p- und 11q-Deletionen sowie von Mantelzell- und diffus großzelliges Lymphomen vielleicht wirklich bald der Vergangenheit an.

Literatur

- Byrd JC, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) promotes high response rate, durable remissions, and is tolerable in treatment naïve (TN) and relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) patients including patients with high-risk (HR) disease: New and updated results of 116 patients in a phase Ib/II study.
- Burger JA, et al. The BTK inhibitor ibrutinib (PCI-32765) in combination with rituximab is well tolerated and displays profound activity in high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients.
- Wang M, et al. Interim results of an international, multicenter, phase 2 study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL): Durable efficacy and tolerability with longer follow-up.
- Wilson W, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Multiples Myelom

Überlebensvorteil mit Pomalidomid

Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie (MM-003) bei Patienten mit stark vorbehandeltem, refraktärem oder rezidivierendem multiplem Myelom (MM) zeigte, dass eine Kombination aus Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason zu einem signifikant längeren progressionsfreien und auch einem signifikant längeren Gesamtüberleben führt als eine Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason. Die Daten wurden während der 54. Jahrestagung der American Society of Hematology im Dezember 2012 in Atlanta präsentiert.

Das multiple Myelom (MM) ist eine lymphoproliferative Erkrankung des B-Zellsystems. Im Knochenmark akkumulieren anormale Antikörperproduzierende Zellen. Diese malignen Plasmazellen interagieren mit normalen, funktionstüchtigen blutbildenden Zellen und hemmen diese, was schließlich zu höheren Infektionsraten und

Blutungen führt. Zusätzlich zu diesen durch die Hemmung der normalen Blutbildung verursachten Symptomen entstehen weitere Krankheitssymptome durch das bösartige Wachstum der Plasmazellen und die Eigenschaften der gebildeten Antikörper oder Antikörperbruchstücke. Diese führen zur Degeneration der Knochen, Knochen-

schmerzen und Anstieg des aus dem Knochen gelösten Calciums im Blut. Die im Übermaß produzierten und anormalen Antikörper führen durch Ablagerung im Gewebe schließlich zu Funktionsstörungen vieler Organe. Derzeitiger Therapiestandard bei dafür geeigneten Patienten ist eine Stammzelltransplantation (SCT), wobei aber allenfalls eine allogene SCT zu einer Heilung führen kann. Bei älteren Patienten, bei denen eine Hochdosis-Chemotherapie und SCT nicht möglich ist, war lange Zeit die Kombination aus Melphalan und Prednison (MP) der Therapiestandard. Die immunmodulatorischen Substanzen (Immunomodulatory drugs; IMiDs) Thalidomid und Lenalidomid (Revlimid®) sowie der Proteasom-inhibitor Bortezomib (Velcade®) führen aber zu deutlich besseren Ergebnissen. Leider entwickeln viele Patienten aber auch gegen diese modernen Substanzen Resistenzen. Da die

Prognose für diese Kranken dann nur noch sehr schlecht ist, ist es Ziel verschiedener Forschungsbemühungen, neue Substanzen oder Kombinationen zu finden, mit denen auch nach mehreren Vorbehandlungen noch Erfolge zu erreichen sind.

Zielgerichtete Therapie der nächsten Generation

Die Kombination aus Pomalidomid (POM) plus niedrig dosiertem Dexamethason (LoDEX) wurde nun in einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem multiplem Myelom nach Versagen von Bortezomib und Lenalidomid, sowie Alkylanzien-Vortherapie. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben der Patienten.

Insgesamt wurden in der MM-003-Studie 455 Patienten randomisiert:

- Arm A (LoDEX+POM): Pomalidomid 4 mg (Tage 1–21) plus 40 mg Dexamethason (Tage 1, 8, 15 und 22); 302 Patienten
- Arm B (HiDEX): Dexamethason 40 mg (Tage 1–4, 9–12 und 17–20); 153 Patienten

Bei Patienten >75 Jahre betrug die Dexamethason-Dosis in beiden Armen

jeweils nur 20 mg. Die Behandlung wurde bis zum Progress oder unakzeptabler Toxizität in Zyklen von 28 Tagen weitergeführt und erfolgte ohne Verblindung. Patienten im Arm B konnten nach Progress mit POM allein behandelt werden [1].

Zum Analysezeitpunkt waren noch 45% der Patienten im Arm A in Behandlung, aber nur noch 25% im Arm B. Die Patienten waren im Median bereits mit fünf Vortherapien (Spannweite 1–17) behandelt worden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug nach einer Nachbeobachtungszeit von median 18 Wochen im Arm A 15,7 vs. 8 Wochen im Arm B (Hazard-ratio [HR] 0,45; $p < 0,001$).

Auch die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (Overall survival; OS) zeigte einen signifikanten Vorteil für den Arm A, bei dem das mediane OS noch nicht erreicht war, während es im Arm B 34 Wochen ($p < 0,001$) betrug (Abb. 1). Signifikant höher war auch die Ansprechrate im Arm A (16,6% vs. 3,9%, $p < 0,001$). Bei Hinzunahme der Krankheitsstabilisierungen (SD) zeigte sich bei 78,1% vs. 56,9% ein klinischer Nutzen für die POM/LoDEX-Therapie. Aufgrund dieser überzeugenden Ergebnisse, sollte, so der Studienleiter Dr. Melethios Dimopoulos, Athen,

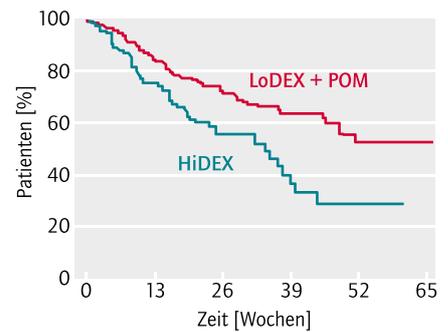


Abb. 1. Das mediane Gesamtüberleben (OS) war signifikant länger unter der Therapie LoDEX + POM als unter HiDEX (siehe Text)

POM/LoDEX zum Therapiestandard nach Versagen von Bortezomib und Lenalidomid werden. In weiteren Studien solle außerdem überprüft werden, ob diese Kombination auch bereits in früheren Therapielinien oder schon in der Erstlinientherapie eingesetzt werden kann.

Quelle

Dimopoulos MA, et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone demonstrates a significant progression-free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study. Presented at Late-breaking Abstract Session, ASH 2012, Atlanta, Abstract LBA-6.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Polycythaemia vera

Hämatokrit zum Therapieziel machen

Die anormal erhöhte Produktion roter Blutkörperchen bei der Polycythaemia vera (PC) führt zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse. In einer randomisierten Studie konnte jetzt erstmals bewiesen werden, dass der Hämatokrit-Wert ein sinnvoller Zielparame- ter bei der Behandlung von Polycythaemia vera ist. Die Ergebnisse der zweiar- migen Studie wurden während der 54. Jahrestagung der American Society of Hematology im Dezember 2012 in Atlanta vorgestellt und gleichzeitig im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Die Polycythaemia vera ist eine sel- tene myeloproliferative Erkrankung des Knochenmarks, bei der zu viele zelluläre Blutbestandteile, insbeson- dere zu viele Erythrozyten gebildet werden. Die Folge ist eine Erhöhung der Viskosität des Blutes, wodurch es vermehrt zu Thrombosen und/oder

Lungenembolien kommt. Sie tritt etwa mit einer Inzidenz von ein bis zwei Fäl- len/100 000 Einwohner/Jahr in der eu- ropäischen und amerikanischen Bevöl- kerung auf, meist im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Die Ätiologie der Poly- cythaemia vera ist nicht vollständig geklärt. Als eine Ursache gilt eine Mutati-

on im JAK2-(Januskinase-2-)Gen, die zu einer Veränderung des JAK2-Proteins führt. Aktiviert führt diese Tyrosinkinase zu einer dauerhaft gesteigerten Zellteilung.

Patienten mit Polycythaemia vera haben gewöhnlich einen erhöhten Hämatokrit (Hkt) von etwa 50 bis 70% im Vergleich zu Normalwerten von we- niger als 50%. Wenn der Hämatokrit durch multiple Phlebotomie (Aderlass) nicht genügend gesenkt werden kann oder die Krankheit fortschreitet, wer- den die Patienten mit Hydroxycarb- amid (z. B. Litalir®) oder Chemotherapie behandelt. Als erfolgreiche Ergänzung stehen außerdem seit kurzer Zeit JAK2- Inhibitoren zur Verfügung. Wenn- gleich diese therapeutischen Maßnah- men weitestgehend unumstritten sind und durchgeführt werden, gab es bis- her noch keine gesicherten Erkennt- nisse, inwieweit eine engmaschige

Kontrolle des Hämatokrits der Patienten im Hinblick auf eine Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sinnvoll ist und wo der entsprechende Grenzwert zu definieren wäre.

Die Studie

In die multizentrische italienische Studie wurden zwischen Mai 2008 und Februar 2012 365 Patienten mit neu diagnostizierter Polycythaemia vera in 26 Zentren aufgenommen und randomisiert für zwei verschiedene Strategien: Die Patienten im Arm A wurden aggressiv behandelt, um den Hämatokrit unter 45% zu halten. Die Patienten im Arm B wurden nur soweit behandelt, dass der Hämatokrit zwischen 45 und 50% blieb. Diese Zielwerte wurden jeweils durch Phlebotomie, zytoreduktive Therapie oder einer Kombination aus beidem erreicht. In beiden Armen wurden die Patienten gleich versorgt mit Thrombozytenfunktionshemmern oder Warfarin (Coumadin®). Im Median betrug der Hämatokrit im Arm A 44%, im Arm B 48%.

Tab. 1. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt
Tod durch
<ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall • Akutes Koronarsyndrom • Transitorische ischämische Attacke (TIA) • Intraabdominelle Thrombose • Lungenembolie • Tiefe Venenthrombose • Periphere arterielle Thrombose
Sekundäre Endpunkte
Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse wie bei den primären Endpunkten definiert
Anzahl der oberflächlichen Venenthrombosen
Weitere Endpunkte
Auftreten einer Krebserkrankung
Progression zur Myelofibrose
Myelodysplasie oder leukämische Transformation
Blutung, die Hospitalisierung und/oder Transfusion erfordert

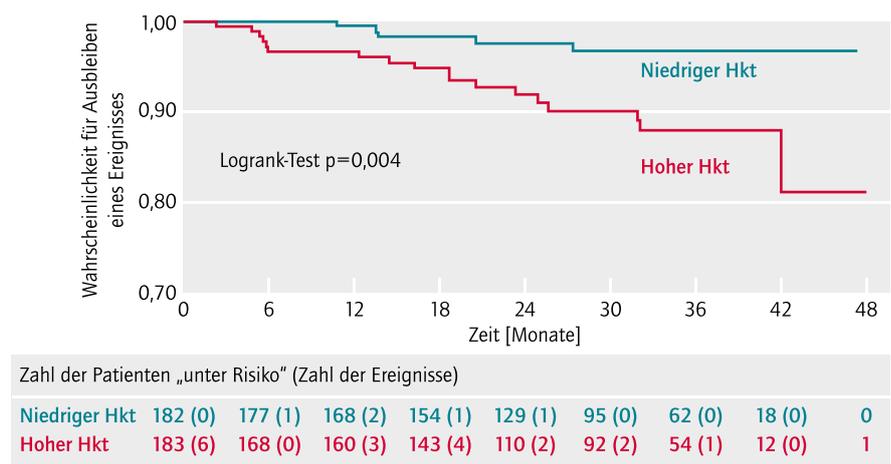


Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt (Tod durch kardiovaskuläre und thrombotische Ereignisse). Hkt: Hämatokrit [nach 2]

Als primärer Endpunkt der Studie galten Todesfälle durch kardiovaskuläre oder thrombotische Ereignisse. Der sekundäre Endpunkt bezog sich auf die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse, wie sie auch für den primären Endpunkt definiert waren und beinhaltete zusätzlich noch oberflächliche Venenthrombosen. Zudem waren weitere Endpunkte, wie das Auftreten einer Krebserkrankung, definiert (Tab. 1).

Hämatokrit unter 45 halten

Nach sechs Monaten waren die angestrebten Hämatokrit-Werte erreicht. Interessanterweise war auch die Leukozytenzahl in Gruppe A signifikant geringer als in Gruppe B, was sicher auf die zytoreduktive Therapie zurückzuführen ist. Nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten zeigte sich ein vierfach höheres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Vorfälle in der Gruppe mit den höheren Hämatokrit-Werten (Abb. 1). Zu diesem Zeitpunkt war in Gruppe B (höherer Hkt) bei 18 von 183 Patienten und in Gruppe A bei 5 von 182 Patienten ein Endpunktereignis eingetreten (Hazard-Ratio 3,91; 95%-Konfidenzintervall 1,45-10,53). Auch in Bezug auf den zweiten Stu-

dienendpunkt war das Ergebnis signifikant besser für die Patienten mit Hämatokrit-Werten unter 45%.

Fazit

In dieser Studie wurde bestätigt, dass es für Polycythaemia-vera-Patienten sehr wichtig ist, den Hämatokrit-Wert unter 45% zu halten, da sie mit einem erhöhten Risiko schwerer Thrombosen leben. Wichtig ist diese Erkenntnis auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer Medikamente für die Polycythaemia vera. Sie sollten mit minimalen Komplikationen sicherstellen können, dass dieser Hämatokrit-Level dauerhaft eingehalten wird.

Quellen

- 1 Barbui T, et al. A large-scale trial testing the intensity of cytoreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera (CYTO-PV trial). Blood 2012;120:Abstract 4.
- 2 Marchioli R, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368:22-33.

Dr. Annette Junker,
Wermelskirchen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

Riociguat verlängert die Sechs-Minuten-Gehstrecke

Die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. Der bisherige Therapiestandard ist die chirurgische Therapie mittels pulmonaler Endarteriektomie. Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, nämlich der sGC-Stimulatoren. In dem Phase-III-Studienprogramm CHEST konnte Riociguat seine Wirksamkeit im Hinblick auf eine Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke und Sicherheit unter Beweis stellen. Die Ergebnisse wurden im Rahmen eines Pressegesprächs der Firma Bayer auf der 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) vorgestellt.

Die pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch eine Druck- und Widerstandserhöhung der pulmonalen Strombahn. Das entscheidende diagnostische Kriterium ist ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) von > 25 mmHg in Ruhe.

Lungen- und Herzerkrankung

Pathogenetisch besteht bei der pulmonalen Hypertonie ein Ungleichgewicht zwischen gefäßerweiternden und gefäßverengenden Mediatoren. Dies führt zu einer zunehmenden Muskularisierung der kleinen Pulmonalarterien mit progredienter Verminderung des Gefäßlumens. Folge ist eine Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels. Durch die chronische Druckbelastung kommt es im weiteren Verlauf zur Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels mit konsekutiver manifester Rechtsherzinsuffizienz, die schließlich zum Tod führt.

Die Symptome der Erkrankung sind zu Beginn meist unspezifisch, wodurch die richtige Diagnosestellung verzögert wird. Das initiale Leitsymptom ist eine Belastungsdyspnoe und rasche Ermüdbarkeit. Im fortgeschrittenen Stadium können Synkopen auftreten, außerdem finden sich dann die Symptome der Rechtsherzinsuffizienz mit Ödemen, gestauten Halsvenen und Aszites.

Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Bei der pulmonalen Hypertonie handelt es sich unabhängig von der Ätiologie immer um eine schwere chronisch progrediente und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Je nach Ätiolo-

gie wird die pulmonale Hypertonie in fünf Formen (Dana-Point-Klassifikation) unterteilt [1]:

- Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
- Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
- Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen oder Hypoxie
- Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- Pulmonale Hypertonie mit unklarer oder multifaktorieller Genese

Relevante klinische Risikofaktoren für die CTEPH sind Splenektomie, ventrikulo-atriale Shunts, Schrittmachersonden, intravenöse Dauerverweilkatheter, chronische entzündliche Erkrankungen wie Osteomyelitis oder chronische entzündliche Darmerkrankungen, maligne Erkrankungen und eine Schilddrüsenhormonsubstitution. Dazu kommen plasmatische Risikofaktoren wie Antiphospholipid-Antikörper und Lupus-Antikoagulans, erhöhte Faktor-VIII-Spiegel, kombinierte Koagulationsdefekte und Fibrinogenmutationen.

Therapie-Goldstandard der CTEPH ist die Operation

Die CTEPH ist eine nicht allzu seltene Erkrankung. Nach entsprechenden Untersuchungen entwickeln bis zu 3,8% der Patienten, die eine Lungenembolie überlebt haben, früher oder später eine CTEPH. In etwa 40 bis 50% der Fälle ist jedoch keine Lungenembolie in der Vorgeschichte eruierbar. Unbehandelt liegt die mittlere Überlebensdauer betroffener Patienten bei 6,8 Jahren [2–5].

Am Beginn der Pathogenese steht eine initiale thromboembolische Läsion,

die nicht vollständig lysiert und stattdessen fibrotisch umgebaut wird. Die daraus resultierende Gefäßobliteration führt zu einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks und schließlich zu einem Gefäßremodeling, wobei auch nicht primär betroffene pulmonale Gefäße miteinbezogen werden.

Die einzige kurative Therapie der schweren CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie. Die Indikation für einen solchen Eingriff besteht bei Patienten im Stadium NYHA II–IV mit einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck > 25 mmHg, wobei die Patienten vorher mindestens drei Monate effektiv oral antikoaguliert sein sollten.

Dieser operative Eingriff kann jedoch bei etwa 40% der betroffenen Patienten nicht durchgeführt werden [6, 7]. Für solche Patienten steht bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung. Aber auch nach einer Operation verbleiben Patienten mit einer residuellen oder rekurrenden CTEPH.

Riociguat ist ein sGC-Stimulator

Für Patienten, die mittels Operation nicht geheilt werden können, wurde eine neue medikamentöse Therapieoption entwickelt, nämlich Riociguat. Diese Substanz ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der sGC-Stimulatoren. Die Substanz stimuliert eine lösliche Guanylatcyclase (sGC), ein Enzym, das im Körper mit Stickstoffmonoxid (NO) als Kofaktor die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. cGMP wiederum spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung zellulärer Funktionen wie Gefäßtonus, Zellvermehrung, Fibrose und Entzündung. Somit handelt es sich um ein pathogenetisch orientiertes Therapieprinzip, da bei der pulmonalen Hypertonie eine endotheliale Dysfunktion mit eingeschränkter Verfügbarkeit von NO vorliegt. Riociguat entfaltet eine duale Wirkung, indem es sowohl die sGC für das körpereigene Stickstoffmonoxid sensibilisiert als auch das Enzym unabhängig davon direkt stimuliert.

CHEST-Studienprogramm

In dem Phase-III-Studienprogramm CHEST (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension sGC-stimulator trial) wird Riociguat im Hinblick auf

Wirksamkeit und Sicherheit bei solchen Patienten mit CTEPH untersucht, die nicht operiert werden konnten oder nach der Operation an einer residuellen oder rekurrenden pulmonalen Hypertonie leiden.

In der CHEST-1-Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Riociguat oder Plazebo. Dabei wurde die Therapie innerhalb von acht Wochen beginnend mit 3-mal täglich 1,0 mg Riociguat auf bis zu 3-mal täglich 2,5 mg Riociguat hochtitriert und diese Dosierung dann für weitere acht Wochen gegeben. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung im Sechs-Minuten-Gehtest. Für alle Patienten bestand die Möglichkeit, in der anschließenden Langzeit-Studie (CHEST-2) offen mit Riociguat weiterbehandelt zu werden, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz zu untersuchen.

Die Auswertung nach 16 Wochen zeigte unter Riociguat im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke um 46 Meter ($p < 0,0001$; Normalwert eines Gesunden sind etwa 700–800 m). Dabei wurde die Substanz im Allgemeinen gut vertragen. Seltene Nebenwirkungen waren asymptomatische Blut-

druckabfälle und ein leicht vermehrtes Auftreten einer Hämoptoe.

In der offenen Verlängerung im Rahmen der CHEST-2-Studie konnte die Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke nicht nur aufrechterhalten, sondern sogar weiter gesteigert werden.

Fazit

Der einzige kurative Therapieansatz für Patienten mit einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) ist die Operation in Form einer pulmonalen Endarteriektomie. Eine medikamentöse Therapie steht bisher nicht zur Verfügung. Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, nämlich der sGC-Stimulatoren. Im Rahmen eines Phase-III-Studienprogramms konnte unter der Substanz eine signifikante Verlängerung der Sechs-Minuten-Gehstrecke dokumentiert werden, wobei dieser Benefit auch im weiteren Verlauf erhalten blieb.

Quelle

Dr. Frank Misselwitz, Wuppertal, Prof. Ardeschir Ghofrani, Gießen. Presse-Roundtable „Antithrom-

bose-Forschung auf der Höhe der Zeit“ veranstaltet von Bayer HealthCare im Rahmen der 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), München, 22. Februar 2013.

Literatur

1. Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl 1):S43–54.
2. Dentali F, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;124:256–8.
3. Fedullo P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;183:1605–13.
4. Humbert M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): specific disease characteristics and similarities to idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol Suppl* 2010;5(Issue 2 Supplement):12–5.
5. Kunieda T, et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999;38:543–6.
6. Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2010;19:64–7.
7. Pepke-Zaba J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–81.

Dr. med. Peter Stiefelwagen,
Hachenburg

Duale RAS-Blockade mit Aliskiren

Keine sinnvolle Option für Typ-2-Diabetiker

Die Kombination des Renin-Inhibitors Aliskiren mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder einem ACE(Angiotensin-Konversionsenzym)-Hemmer ist bei Typ-2-Diabetikern nicht indiziert, da sie nach den Ergebnissen der ALTITUDE-Studie keinen zusätzlichen Benefit bringt, sondern die Komplikationsrate und insbesondere das Hyperkaliämierisiko erhöht. Die Ergebnisse der Studie wurden im Rahmen eines von der Firma Novartis anlässlich der 36. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschen Hochdruckliga e. V. veranstalteten Satellitensymposiums diskutiert.

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer arteriellen Hypertonie sind Hochrisikopatienten für die Arteriosklerose und somit auch für Herzinfarkt und Schlaganfall. Darüber hinaus sind diese Erkrankungen auch die Hauptursachen für ein terminales Nierenversagen. Bei der arteriellen Hypertonie und beim Typ-2-Diabetes

ist das Renin-Angiotensin-System (RAS) sowohl lokal in verschiedenen Geweben als auch systemisch aktiviert. Im Rahmen der IDNT(Irbesartan diabetic nephropathy)-Studie konnte gezeigt werden, dass bei hypertonen Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie durch die Gabe eines Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten die renale

Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst wird. Doch trotz Einsatz dieses Therapieprinzips bleibt immer noch ein hohes renales Restrisiko.

Aber auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse sind hypertone Diabetiker besonders gefährdet, vor allem dann, wenn zusätzlich eine diabetische Nephropathie vorliegt. Somit ist nicht nur die renale Prognose, sondern auch das Mortalitätsrisiko abhängig von der Höhe des Blutdrucks und dem Ausmaß der Proteinurie, das heißt, je niedriger der Blutdruck und die Eiweißausscheidung im Urin, umso besser ist die Prognose. Auch wenn die Gabe eines Hemmstoffs des Renin-Angiotensin-Systems die Proteinurie reduziert, ist diese doch progredient. Diese Gesichtspunkte waren die Rationale für die ALTITUDE(The aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints)-Studie, in der die Kombination des Renin-Inhibitors Aliskiren

(Rasilez®) mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder einem ACE-Hemmer untersucht wurde.

Kein Benefit, vermehrt Hyperkaliämien

Eingeschlossen in die Auswertung dieser multizentrischen Studie wurden 8561 Typ-2-Diabetiker, die einer der folgenden Hochrisikogruppen angehörten:

- Persistierende Makroalbuminurie (Albumin-Creatinin-Quotient [UACR] ≥ 200 mg/g) und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 ml/min/1,73 m²
- Persistierende Mikroalbuminurie (UACR < 200 mg/g und ≥ 20 mg/g) und eine eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²
- Kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte und eine eGFR ≥ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²

Die Patienten wurden zunächst über vier bis zwölf Wochen auf eine Basistherapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder einem ACE-Hemmer (jedoch nicht beidem) eingestellt. Nach Randomisierung erhielten sie zusätzlich doppelblind entweder Aliskiren (über vier Wochen 150 mg einmal täglich, anschließend 300 mg einmal täglich) oder Plazebo. Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus

- kardiovaskulärem Tod,
- Wiederbelebung bei akutem Herzstillstand,
- nichttödlichem Herzinfarkt,
- nichttödlichem Schlaganfall,
- stationärer Behandlung wegen einer Herzinsuffizienz,
- Verdopplung des Creatininwerts,
- terminaler Niereninsuffizienz und
- renalem Tod.

Die mediane Behandlungszeit betrug 32,9 Monate. Danach wurde die Studie vorzeitig wegen fehlendem Benefit und möglicher Risiken beendet. Im Verlauf der Studie wurde Aliskiren von 33,8% der Patienten und Plazebo von 28,4% der Patienten abgesetzt. Die Auswertung ergab für den primären Endpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Während in der Aliskiren-Gruppe der primäre Endpunkt bei 18,3% der Patienten erreicht wurde, war dies in der Plazebo-Gruppe bei 17,1% der Patienten der Fall (HR 1,08; 95%-KI 0,98–1,20; p=0,12).

Auch bezüglich des kombinierten kardiovaskulären und kombinierten renalen Endpunkts gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Ebenso war die Gesamtmortalität nicht statistisch signifikant unterschiedlich: In der Aliskiren-Gruppe traten 376, in der Plazebo-Gruppe 358 Todesfälle auf (8,8% vs. 8,4%). Bezüglich der Blutdrucksenkung und der Abnahme der Albuminurie fand sich ein Trend zugunsten von Aliskiren. Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe bei 3,4%, in der Plazebo-Gruppe bei 2,8% der Patienten auf (HR 1,22; p=0,11) – also ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ein signifikanter Unterschied fand sich lediglich beim Endpunkt *Wiederbelebung bei akutem Herzstillstand*. Ein solches Ereignis trat in der Aliskiren-Gruppe bei 0,4%, in der Plazebo-Gruppe bei 0,2% der Patienten auf (p=0,04), wobei es sich allerdings insgesamt um ein sehr seltenes Ereignis handelte (19 Patienten in der Aliskiren-Gruppe vs. 8 Patienten in der Plazebo-Gruppe). Ursächlich dafür dürfte das erhöhte

Hyperkaliämierisiko unter Aliskiren sein. Während in der Aliskiren-Gruppe ein Kaliumwert $> 5,5$ bis $6,0$ mmol/l bei 21,2% der Patienten auftrat, war dies in der Plazebo-Gruppe nur bei 16,9% der Patienten der Fall. Eine schwere Hyperkaliämie mit einem Kaliumwert $> 6,0$ mmol/l wurde in der Aliskiren-Gruppe bei 11,2% im Vergleich zu 7,2% in der Plazebo-Gruppe dokumentiert. Auch eine Hypotonie trat in der Aliskiren-Gruppe mit 12,1% im Vergleich zu 8,3% in der Plazebo-Gruppe häufiger auf.

Fazit

Die Ergebnisse der ALTITUDE-Studie zeigen, dass bei Hochrisiko-Typ-2-Diabetikern eine duale RAS-Hemmung mit Aliskiren plus einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten keine sinnvolle Therapieoption darstellt, da weder das kardiale, noch das renale, noch das zerebrale Risiko verbessert wird. Jedoch führt die duale RAS-Blockade zu einer Zunahme von Hyperkaliämien, was eventuell das Risiko für einen plötzlichen Herztod erhöht.

Quelle

Prof. Hermann Haller, Hannover. Satellitensymposium „Aliskiren und die ALTITUDE-Studie – Neue Bewertungen der antihypertensiven Kombinationstherapie“ veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen des 36. Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® 2012, Berlin, 7. Dezember 2012.

Literatur

Parving H, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Florbetapir 18F** (Amyvid, Eli Lilly) als Radiopharmazeutikum für die Positronen-Emissions-Tomographie zur Diagnostik bei Alzheimer-Erkrankung oder anderen kognitiven Störungen (siehe Notizen Nr. 12/2012)
- **Impfstoff gegen Meningitis B** (Bexsero, Novartis) zur Immunisierung gegen *Neisseria meningitidis* der Gruppe B
- **Lixisenatid** (Lyxumia, Sanofi-Aventis) bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Notizen Nr. 1–2/2013)
- **Loxapin** (Adasuve, Alexza) als Pulverinhalation zur Behandlung von leichter bis mäßig schwerer Agitiertheit bei Erwachsenen mit Schizophrenie oder Bipolarstörung (siehe Notizen Nr. 1–2/2013)

Zulassungsempfehlung für **Natriumphenylbutyrat** (Pheburane, Lucane): Das Präparat soll bei Patienten mit chronischen Störungen des Harnstoffzyklus eingesetzt werden, bei denen der Stickstoffanteil im Körper reduziert werden soll. Der aktive Metabolit der Substanz, Phenylacetat, reagiert mit der stickstoffhaltigen Aminosäure Glutamin zu Phenylacetylglutamin, das über die Niere ausgeschieden wird. In Deutschland gibt es bereits ein Präparat mit demselben Wirkstoff (Amonaps, Sobi).
Mitteilung der EMA vom 22.2.2013

Zulassungsempfehlung für **Sechsfachimpfstoff** (Hexacima und Hexyon, Sanofi-Pasteur): Der Sechsfachimpfstoff schützt vor Infektionen mit Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und *Haemophilus influenzae* Typ b und soll zur Primär- und Boosterimpfung bei Babys und Kleinkindern im Alter von sechs Wochen bis 24 Monate eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **HPV-Impfstoff** (Cervarix, GSK): Die Indikation des HPV-Impfstoffs soll erweitert werden. Er soll nun auch für die Prävention vulvärer und vaginaler prä-maligner Läsionen eingesetzt werden können.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Immunglobulin G** (Privigen, CSL Behring): Das Immunglobulin-Präparat soll nun auch für die Behandlung der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Neuropathie (CIDP) eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 22.2.2013

Zulassungsantrag zurückgezogen für **Imatinib** (Ruvise; Novartis) bei pulmonaler Hypertonie: Novartis hat den Zulassungsantrag von Imatinib für die Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie zurückgezogen, weil die vom CHMP geforderten zusätzlichen Daten nicht im vorgesehenen Zeitraum zur Verfügung gestellt werden können.
Mitteilung der EMA vom 24.1.2013

Sicherheitsüberprüfung von **Kombinations-Kontrazeptiva der dritten und vierten Generation** (Cyproteronacetat/Ethinylestradiol, z. B. Diane 35 und Generika): Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA hat eine Sicherheitsüberprüfung von Diane 35 und entsprechenden Generika begonnen.
Mitteilung der EMA vom 8.2.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Alogliptin** (Nesina, Takeda) und Fix-Kombinationen von Alogliptin mit Metformin (Kazano, Takeda) oder Pioglitazon (Oseni, Takeda): Der DPP-IV-Hemmer wurde zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 allein oder in Kombination zugelassen, jeweils zusätzlich zu Diät und körperlicher Bewegung.
Mitteilung der FDA vom 25.1.2013

Zulassung für **Glycerolphanylbutyrat** (Ravicti, Hyperion): Das Mittel zur Behandlung von genetisch bedingten Störungen im Harnstoffzyklus wurde zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren, um eine Anreicherung von Ammoniumverbindungen im Körper zu verhindern, wenn die Erkrankung durch Protein-reduzierte Ernährung oder Aminosäuresupplemente nicht beherrscht werden kann.
Mitteilung der FDA vom 1.2.2013

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).

Zulassung für **Mipomersen** (Kynamro, Genzyme): Das Antisense-Oligonucleotid wurde für die Behandlung von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie zugelassen. Es hemmt die Produktion von Apolipoprotein B, dem Hauptbestandteil von LDL-, IDL- und VLDL-Cholesterin. Die FDA hat Mipomersen mit einer REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) zugelassen. Die Europäische Zulassungsbehörde hat im Dezember 2012 aufgrund von unerwünschten Wirkungen die Zulassung nicht empfohlen (siehe Notizen Heft Nr. 3).
Mitteilung der FDA vom 29.1.2013

Zulassung für **Ospemifen** (Ospheña, Shionogi): Die Substanz ermöglicht eine orale Therapie von Frauen mit mittelschwerer bis schwerer Dyspareunie (Schmerzen während des Geschlechts-

verkehrs, meist bedingt durch die sinkenden Hormonspiegel nach der Menopause). Ospemifen bindet an den Estrogenrezeptor und wirkt hier teilweise agonistisch, teilweise antagonistisch.

Mitteilung der FDA vom 26.2.2013

Zulassung für Pomalidomid (Pomalyst, Celgene): Der Immunmodulator soll zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt werden, deren Erkrankung nach Vorbehandlung mit anderen Krebstherapeutika fortgeschritten ist. Von den Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid unterscheidet sich Pomalidomid durch ein anderes Nebenwirkungsspektrum und eine stärkere Wirksamkeit. Die FDA hat Pomalidomid beschleunigt zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 8.2.2013

Zulassung für Trastuzumab-Emtansin (Kadcyla, Roche): Das Konjugat aus Antikörper und Zytostatikum wurde für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Mammakarzinom zugelassen, die zuvor mit Trastuzumab (Herceptin) und einer Taxan-Chemotherapie behandelt wurden.

Mitteilung der FDA vom 22.2.2013

Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche): Der Angiogenesehemmer kann nun in Kombination mit einer Fluoropyrimidin-basierten Irinotecan- oder Oxaliplatin-Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eingesetzt werden, deren Erkrankung nach einer Bevacizumab-haltigen Erstlinientherapie progredient war.

Mitteilung der FDA vom 23.1.2013

Zulassungserweiterung für Imatinib (Glivec, Novartis): Der Proteinkinasehemmer kann nun auch für die Behandlung von Kindern mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL eingesetzt werden. Bisher war die Anwendung bei Ph+ ALL auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der FDA vom 25.1.2013

Zulassungserweiterung für Regorafenib (Stivarga, Bayer): Der Multikinase-Inhibitor Regorafenib kann nun auch zur Behandlung von Patienten mit fortge-

schrrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 25.2.2013

Studienstopp für Cinacalcet (Mimpara, Amgen) bei Kindern: Der Antagonist des Nebenschilddrüsenhormons PTH (Parathormon) ist bisher bei Erwachsenen zugelassen und wird derzeit bei Kindern geprüft. Nach dem Tod eines 14 Jahre alten Patienten wurden vorsichtshalber alle Studien zur Anwendung von Cinacalcet bei Kindern gestoppt. Derzeit wird geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Cinacalcet-Therapie und dem Tod des Kindes besteht.

Mitteilung der FDA vom 26.2.2013

Sicherheitshinweis zu Tolvaptan (Samsca, Otsuka) wegen potenzieller Leberschädigung: Im Rahmen einer doppelblinden Studie über drei Jahre mit etwa 1400 Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung kam es unter der Therapie mit dem Diuretikum zu drei Fällen eines signifikanten Anstiegs der Alaninaminotransferase-(ALT)-Werte mit gleichzeitigem Bilirubin-Anstieg. Nach Absetzen von Tolvaptan besserten sich alle drei Patienten. Eine Expertengruppe befand, dass die Leberschädigung eventuell oder sehr wahrscheinlich durch Tolvaptan ausgelöst wurde. Die FDA rät deshalb zu einer sorgfältigen Überwachung von mit Tolvaptan behandelten Patienten, die Zeichen einer Leberschädigung aufweisen.

Mitteilung der FDA vom 25.1.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Anagrelid (Xagrid, Shire) wegen kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit essenzieller Thrombozythämie: Nach Überprüfung aller kardialen Ereignisse unter Anagrelid, über die bei Patienten unter 50 Jahren berichtet wurde, sind die Hinweise zu kardiovaskulären Wirkungen in der Fachinformation erweitert worden: Auch bei Patienten ohne Verdacht auf eine Herzerkrankung und mit Normalbefunden bei früher durchgeführten Herz-Kreislauf-Untersuchungen können schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse auftreten.

Patienten sollten vor und während der Therapie mit Anagrelid auf Anzeichen von kardiovaskulären Wirkungen überwacht werden, die eine weitere kardiovaskuläre Untersuchung und Abklärung erforderlich machen könnten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 07-2013 vom 5.2.2013

Rote-Hand-Brief zu Denosumab (Prolia und Xgeva, Amgen) wegen Risiko atypischer Femurfrakturen: Der Hersteller berichtet über seltene Fälle von atypischen Femurfrakturen bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden. Diese Fälle traten in der Verlängerung einer Phase-III-Studie zu Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose auf, wobei die kürzeste Dauer der Denosumab-Exposition bis zur Diagnose einer atypischen Femurfraktur 2,5 Jahre betrug.

Bei einer Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leitschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden. Bei einer Femurschaftfraktur sollte auch der kontralaterale Femur untersucht werden. Besteht der Verdacht auf eine atypische Femurfraktur, sollte der Abbruch der Therapie erwogen werden, solange die Abklärung andauert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 10-2013 vom 20.2.2013

UAW-Meldung zu Isotretinoin wegen Rhabdomyolyse: Der AkdÄ wurde der Fall eines jungen Mannes gemeldet, dessen nicht ausreichend wirksame Therapie einer Acne papulopustulosa partim conglobata auf orales Isotretinoin und topische Azelainsäure umgestellt wurde. Nach sportlicher Anstrengung kam es zu Muskelschmerzen, die nach Ausschluss einer Thrombose symptomatisch behandelt wurden. Kurz darauf musste der Mann eine körperlich anstrengende Reise vorzeitig abbrechen und wurde in schlechtem Allgemeinzustand stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich eine Rhabdomyolyse mit beginnendem Nierenversagen sowie erhöhten Transaminasen und Entzündungswerten und es bestand der Verdacht auf eine myokardiale Beteiligung. Kurz nach Beginn der Behandlung wurde

der Patient reanimationspflichtig. Das EKG zeigte eine ventrikuläre Tachykardie, die in ein Kammerflimmern und anschließend in eine Asystolie überging. Die Reanimation blieb erfolglos. Die Obduktion bestätigte eine schwere Rhabdomyolyse mit Beteiligung des Herzmuskels, die auf die Kombination von Isotretinoin und starker körperlicher Belastung zurückgeführt wurde. AkdÄ Drug-Safety-Mail 08–2013 vom 8.2.2013

Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles von Tetrazepam-haltigen Präparaten: Die EMA überprüft aufgrund von Berichten über schwere Hautreaktionen das Nutzen-Risiko-Profil von Präparaten mit dem Benzodiazepin Tetrazepam (z.B. Musaril und Generika). Obwohl die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Kreuzschmerz auf die Nebenwirkungen der Substanz hinweist (z. B. Benommenheit, allergische Reaktionen) und empfiehlt, vor allem aufgrund des Abhängigkeitspotenzials, die An-

wendung zu vermeiden, stiegen die Verordnungen von Tetrazepam in den letzten Jahren und lagen zuletzt bei 22,7 Mio. DDD [Arzneiverordnungs-Report 2012]. Aufgrund von Berichten über schwere Hautreaktionen hat die EMA eine umfassende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Tetrazepam-haltigen Präparaten eingeleitet. Das Verfahren ist von Frankreich angestoßen worden, nachdem sich dort eine erhöhte Rate von schwerwiegenden Hautreaktionen unter Tetrazepam im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen gezeigt hatte – einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermaler Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme und DRESS-Syndrom. Ein Ergebnis der Bewertung ist im April dieses Jahres zu erwarten. AkdÄ Drug-Safety-Mail 09–2013 vom 11.2.2013

Rote-Hand-Brief zu Tolperison-haltigen Arzneimitteln (z. B. Mydocalm und Generika) wegen Einschränkung der

Indikation und Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen: Das Muskelrelaxans soll seit einer Empfehlung der EMA Mitte 2012 nur noch zur Behandlung von Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen angewendet werden. Jetzt wurde vom Hersteller ein entsprechender Rote-Hand-Brief herausgegeben. Patienten, die mit Tolperison behandelt werden, sollten über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden. Diese sind meist leicht oder moderat, es wurde jedoch auch über anaphylaktische Reaktionen bzw. anaphylaktischen Schock berichtet. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Behandlung sofort zu beenden. AkdÄ Drug-Safety-Mail 11–2013 vom 21.2.2013

Bettina Christine Martini,
Legau

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),
Birgit Hecht und
Dr. Tanja Sauße
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

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

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

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

Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt
Tel.: (02235) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

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 Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

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



© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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