

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

**Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung  
und Management**



**Toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika**

**Schmerztherapie bei Morbus Parkinson:  
Die PANDA-Studie**

**Monotherapie des Mantelzell-Lymphoms:  
Ibrutinib ist Temsirolimus signifikant überlegen**

**Notizen**

4

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913  
34. Jahrgang · Heft 4  
April 2016

## Herausgegeben von

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

## Gründungs-Herausgeber

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

## Redaktion

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

## Beirat

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

## Gelistet in:

EMBASE  
Chemical Abstracts  
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Editorial

Prof. Dr. med. Joachim Saloga, Mainz

### Anaphylaxie

Nur den akuten Notfall behandeln ist nicht ausreichend

111

## Übersicht

Johannes Ring, München/Davos, Martine Grosber, Brüssel, und Knut Brockow, München

### Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management 112

### Zertifizierte Fortbildung



121

Theresa Martin und Ralf Stahlmann, Berlin

### Toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika

123

## Referiert & kommentiert

### Aus Forschung und Entwicklung

131

Gerinnungshemmung: Andexanet alfa als Antidot gegen Faktor-Xa-Hemmer vielversprechend

### Therapiehinweise

132

 Schmerztherapie bei Morbus Parkinson: Die PANDA-Studie

### Kongresse, Symposien, Konferenzen

133

Bipolare affektive Störung: Personalisierte Therapie mit Lithium – CD20-positive, Ph-negative B-Zell-ALL: Rituximab auch effektiv bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) – Tumor-assoziierte venöse Thromboembolien: Für die Langzeitbehandlung ist auch eine orale Antikoagulation möglich – Chronische lymphatische Leukämie (CLL): Hoffnungsvolle Daten bei Therapie mit erstem PI3K-Inhibitor

## Pressekonferenz

138

Monotherapie des Mantelzell-Lymphoms: Ibrutinib ist Temozolomid signifikant überlegen – Mammakarzinom: Antitumorale Effekte von Eribulin gehen über die Mitosehemmung hinaus – Multiresistente gramnegative Erreger: Ceftolozan/Tazobactam bei komplizierten Bauchraum- und Harnwegsinfektionen

## Notizen

142

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

## Impressum

130

# Anaphylaxie

## Nur den akuten Notfall behandeln ist nicht ausreichend

Bei der Anaphylaxie handelt es sich um die schwerwiegendste Form einer allergischen (oder ähnlichen Intoleranz-) Reaktion, die den ganzen Körper betreffen kann, aber nicht notwendiger Weise alle Organsysteme einschließen muss. Akut lebensgefährlich sind naturgemäß Reaktionen, die die Atemwege (Zunge, Kehlkopf, Bronchien) und/oder die Blutzirkulation betreffen (und damit zum anaphylaktischen Schock führen können). Somit steht bei diesen besonders gefährlichen Reaktionen zunächst einmal die *kardiopulmonale Reanimation* im Vordergrund. Hier sind die entsprechenden Leitlinien zu beachten, z. B. des European Resuscitation Council, die kürzlich in revidierter Form vorgelegt wurden und auch explizit die Anaphylaxie behandeln [1]. Gegenüber den Empfehlungen von 2010 wurde die Frequenz der Thoraxkompressionen bei Erwachsenen nun auf 100–120 pro Minute angehoben, weiterhin im Verhältnis 30:2 zu den Beatmungsmanövern. Bei der notfallmäßigen pharmakologischen Behandlung steht nach wie vor die intramuskuläre Adrenalingabe im Vordergrund.



[Foto: privat]

Nach einer erfolgreichen Wiederbelebung oder sonstigen Behandlung einer nicht ganz so schweren anaphylaktischen Reaktion (Anaphylaxie-Fragmente, die beim nächsten Mal aber schwerwiegender ausfallen können) darf die Angelegenheit für den betroffenen Allergiker aber *nicht beendet* sein. Er muss nachfolgend unbedingt einer qualifizierten allergologischen Beurteilung zugeführt werden. Nur so kann das *auslösende Agens* identifiziert werden (abgesehen von ganz klaren Zusammenhängen), aber auch eine zielführende Beratung über die *Meidungsstrategie unter Beachtung von möglichen Kreuzreaktionen, Verstärkungsfaktoren etc.* durchgeführt und ein *aussagekräftiger Allergiepäss* ausgestellt werden. Häufig sind auch *Austestungen von Ausweichpräparaten oder verträglichen Nahrungsmitteln* erforderlich. Weiterhin sollte der Patient, insbesondere wenn keine sichere Meidung gewährleistet ist (z. B. bei Allergien gegen Insektengift oder Nahrungsmittel), ein *Notfallset zur Selbstanwendung einschließlich Adrenalin-Autoinjektor* erhalten. Und auch damit ist noch kein erfolgreicher Abschluss der Behandlung erreicht, wenn der Patient die Meidungsstrategie nicht genau genug verstanden hat oder in seinem Alltag umsetzen kann oder sich bezüglich der Anwendung der Notfallmaßnahmen nicht ausreichend sicher ist. Dann ist eine (wiederholte) *Diätberatung* (bei Kindern auch der Eltern) und eine *Anaphylaxie-Schulung* einschließlich der Anwendung des Notfallsets (idealerweise unter Einbeziehung des sozialen Umfelds) wesentlich für die Vermeidung weiterer anaphylaktischer Reaktionen beziehungsweise ihr erfolgreiches Abfangen.

Diese wichtigen Aspekte und weitere Details wie Begriffsdefinitionen, Pathomechanismen, die vielfältige Symptomatik und *Differenzialdiagnostik* (nicht selten ist gar nicht gesichert, dass es sich um eine anaphylaktische Reaktion gehandelt hat), werden im Beitrag „Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management“ von den Autoren Ring et al. in diesem Heft der „Arzneimitteltherapie“ behandelt, dessen Lektüre ich daher allen Lesern ans Herz legen möchte.

Prof. Dr. med. Joachim Saloga,  
Mainz

### Literatur

1. Leitlinien des European Resuscitation Council zur Reanimation 2015 in Deutsch. <http://www.grc.org.de/leitlinien2015>.

# Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management

Johannes Ring, München/Davos, Martine Grosber, Brüssel, und Knut Brockow, München

Anaphylaxie als akute systemische Reaktion, die den ganzen Organismus erfassen und lebensbedrohlich sein kann, stellt die häufigste Notfallsituation in der Allergologie dar. Sie manifestiert sich an Haut und Schleimhäuten, Atemwegen, Gastrointestinaltrakt und dem Herz-Kreislauf-System mit unterschiedlichen Schweregraden – auch bei ein und derselben Person zu verschiedenen Zeitpunkten. Pathophysiologisch liegt am häufigsten eine immunologische Reaktion zugrunde, meist Immunglobulin-E-vermittelt. Aber auch zirkulierende Immunkomplexe sowie nicht-immunologische Mechanismen über direkte Mediatorfreisetzung können die klinische Symptomatik einer Anaphylaxie auslösen.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:112-9.*

## Einführung

### Fallbericht

Ein sonst gesunder 35-jähriger Mann kommt in die Hausarztpraxis wegen Kreuzschmerzen. Er erhält eine intramuskuläre Injektion von Diclofenac.

Auf dem Weg zur Garderobe bemerkt er, dass er ein „komisches Gefühl“ habe mit „Kribbeln an den Handflächen“. „Da stimmt irgendetwas nicht“, mit diesen Worten geht er zurück ins Behandlungszimmer.

Zwischenzeitlich ist sein Gesicht rot angeschwollen, er wirkt kurzatmig.

Der eilig hinzugerufene Arzt legt den Patienten zusammen mit der Sprechstundenhilfe auf eine Untersuchungs-liege und misst die Vitalparameter. Dabei kollabiert der Patient. Blutdruck 60/40 mmHg, Puls 120/Minute. Die Notfallbehandlung wird sofort mit

- Adrenalin intramuskulär
- Legen eines intravenösen Zugangs, sachgerechter Lagerung, Infusion von Volumen (bilanzierte Elektrolyt-Lösung oder Kochsalz) sowie Sauerstoffzufuhr gestartet.

### Diagnose

Anaphylaktische Reaktion nach Diclofenac.

## Definition, historischer Rückblick

Unter Anaphylaxie versteht man eine akute systemische Reaktion mit den Symptomen einer allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfassen und potenziell lebensbedrohlich sein kann [6, 16].

Das Phänomen wurde 1902 erstmals von den französischen Forschern Charles Robert Richet und Paul Portier beobach-

tet. Sie bemerkten bei dem Versuch, Hunde gegen Quallengifte zu immunisieren, statt einer protektiven Wirkung eine überraschende Reaktion mit tödlichem Ausgang [1, 13].

Etymologisch ist der Begriff eigentlich falsch, da Richet eine „Schutzlosigkeit“ des Organismus gegen ein Gift beschreiben wollte, was korrekterweise „Aphylaxie“ hätte heißen müssen. Vom Sprachrhythmus gefiel ihm jedoch „Anaphylaxie“ besser, was so viel wie „hinauf, darüber“ heißt und unbewusst richtig war – bis an sein Lebensende verstand Richet den Mechanismus nicht, obwohl er zu Recht den Nobelpreis für die Beschreibung des Phänomens erhielt.

Zuvor waren die Fortschritte der Immunologie durch Entwicklung von Impfungen gekennzeichnet, die die protektive Natur der immunologischen Abwehr eindeutig belegten. Die Entdeckung des Phänomens der Anaphylaxie kann als Geburtsstunde der pathophysiologisch orientierten experimentellen Allergologie betrachtet werden. Schon bald darauf wurde mit Histamin der wichtigste Mediator entdeckt und synthetisiert. Schon 1910 konnten Dale und Laidlaw zeigen, dass die Symptome der Anaphylaxie durch Injektion von Histamin imitiert werden konnten [1].

Über fast das gesamte 20. Jahrhundert hinweg gab es Schwierigkeiten mit der Terminologie, da Anaphylaxie meist als immunologisch vermittelte – später noch präziser als Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte – Reaktion begriffen wurde. Es gab aber eine Fülle von klinisch sehr ähnlichen Reaktionen, bei denen keine IgE- oder sonstigen Antikör-

*Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, Praxis-Gemeinschaft, Haut- und Laserzentrum an der Oper, Perusastraße 5, 80333 München, und Christine Kühne Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Hochgebirgsklinik Davos; E-Mail: johannes.ring@tum.de*

*Dr. med. Martine Grosber, Departement Dermatologie, Free University Brussels Prof. Dr. med. Knut Brockow, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München (TUM)*

per nachweisbar waren. Dafür wurden viele verschiedene Begriffe eingesetzt, die heute nicht mehr benötigt werden. In einem Konsensus der World Allergy Organization (WAO) kam die oben genannte Definition zustande, die sich rein an den klinischen Symptomen orientiert – unabhängig vom zugrunde liegenden Pathomechanismus. Es gibt demnach eine „immunologische“ oder „IgE-vermittelte“ und eine „nicht-immunologische“ Anaphylaxie.

## Epidemiologie von Anaphylaxie

Im Gegensatz zu Heuschnupfen, Asthma und atopischem Ekzem (Neurodermitis) gibt es nur wenige aussagekräftige Studien zur Häufigkeit der Anaphylaxie auf Populations-ebene. In retrospektiven Studien in einer großen Klinik der Maximalversorgung wurden Häufigkeiten von etwa 1 % der Patienten ermittelt [10, 11].

Auslöser-spezifisch ergeben sich jedoch deutlich höhere Zahlen (Tab. 1), beispielsweise 1 bis 3% für Penicillin, 1 bis 3% für Insektenstiche, 1 bis 5% Allergen-spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), 1% für Röntgenkontrastmittel, 2 bis 3% für Nahrungsmittel bei Erwachsenen (im Kindesalter deutlich häufiger) [7, 27]. Rechnet man diese Zahlen auf die Bevölkerung um, ergeben sich Schätzungen, wonach 1 bis 15% der Bevölkerung einmal im Leben eine anaphylaktische Reaktion erleidet [18].

Tab. 1. Anaphylaxie: Auslöserspezifische Epidemiologie [nach 7, 27]

Auslöser	Häufigkeit [%]
Röntgenkontrastmittel	1
Periphere Analgetika	1–3
Penicillin (Beta-Lactam-Antibiotika)	1–2
Insektengifte	0,8–5
Nahrungsmittel	2–3
<b>Insgesamt Schätzungen:</b>	<b>1–15</b>
Lebenszeit-Prävalenz einer Anaphylaxie	

## Klinische Symptomatik, Schweregrad und Differenzialdiagnosen

Das für den Unerfahrenen zunächst verwirrende Faktum ist die Vielgestaltigkeit einer anaphylaktischen Reaktion, die verschiedene Organsysteme gleichzeitig oder nacheinander erfassen kann. Am häufigsten betroffen sind:

- Haut
- Atemwege
- Gastrointestinaltrakt
- Herz-Kreislauf-System

In Tabelle 2 sind die wichtigsten typischen Symptome an den verschiedenen Organen aufgeführt.

Dazu kommen subjektive Allgemeinsymptome, früher als „Prodromi“ bezeichnet, die wir heute unter Schweregrad I (Tab. 3) einordnen, wenn sie mit Hauterscheinungen einhergehen. Für den Erfahrenen, insbesondere für einen betroffenen Patienten, der schon einmal eine Anaphylaxie erlebt hat, sind dies ganz wichtige Warnsignale.

Tab. 2. Wichtigste Symptome der Anaphylaxie [15]

<b>Subjektive Allgemeinsymptome (früher Prodromi genannt)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unruhegefühl</li> <li>• Parästhesien oder Juckreiz an Handflächen, Fußsohlen oder im Anogenitalbereich</li> <li>• Metallischer oder fischiger Geschmack im Mund</li> <li>• Sehstörungen</li> <li>• Angstgefühl</li> </ul>
<b>Haut</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalisierter Juckreiz</li> <li>• Disseminierte Quaddeln (Urtikaria, Nesselsucht)</li> <li>• Umschriebene Gewebsschwellungen (Angioödem, z. B. Augenlider, Lippe)</li> <li>• Anfallsartige flächige Rötung (Flush)</li> </ul>
<b>Magen-Darm-Trakt</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe</li> <li>• Koliken</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Stuhl- und/oder Harnabgang</li> </ul>
<b>Atemwege</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhinokonjunktivitis</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Pfeifende Atemgeräusche</li> <li>• Asthmaanfall</li> <li>• Verschluss der oberen Luftröhre, Glottis-Ödem („Kloßgefühl“)</li> <li>• Atemstillstand</li> </ul>
<b>Herz-Kreislauf-System</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzklopfen und Tachykardie</li> <li>• Blutdruckabfall</li> <li>• Kollaps, Kreislaufschock, Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Herzstillstand</li> </ul>

Anaphylaktische Reaktionen können in unterschiedlicher Intensität ablaufen, auch bei ein und demselben Patienten. Daher hat sich eine Einteilung in klinische Schweregrade bewährt, die sowohl für die Akutbehandlung als auch für wissenschaftliche Studien von großem Wert ist (Tab. 3) [16, 19]. In bis zu 90% der Fälle geht die Anaphylaxie mit Hauterscheinungen einher, die von generalisiertem Juckreiz über Quaddelbildung (Urtikaria), bis hin zu tiefen Gewebeschwellungen (Angioödem) und anfallsartiger Rötung ganzer Körperpartien (Flush) reichen können.

Die Differenzialdiagnose der Anaphylaxie (Tab. 4) stellt für den Erfahrenen selten ein Problem dar, kann aber für den Notarzt, der zu einem bewusstlosen Patienten gerufen wird, schwierig sein. Deshalb empfehlen sich für betroffene Personen Notfallausweise, Armbändchen oder Karten (s. u.).

## Pathomechanismen der Anaphylaxie

Im Zentrum der Initialphase einer anaphylaktischen Reaktion steht die Mastzelle, 1877 von Paul Ehrlich entdeckt und wegen ihrer dicht gepackten Granula als „gemästet“ beschrieben (Abb. 1). Mastzellen entstehen im Knochenmark, finden sich aber nicht im Blut, sondern typischerweise an den Grenzflächen des Organismus, nämlich an Haut und Schleimhäuten, wo sie nach entsprechender Stimulierung

Tab. 3. Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen [mod. nach 16, 19]

Grad	Symptome			
	Haut + Subjektive Allgemein-Symptome	Gastro-intestinal	Respiration	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	wie Grad I (nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhö Heiserkeit Atemnot	Tachykardie (> 20/min) Blutdruck-Schwankung (> 20 mm Hg systolisch) Arrhythmie
III	wie Grad I (nicht obligat)	Vomitus Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	wie Grad I (nicht obligat)	wie Grad III	Atemstillstand	Herzstillstand

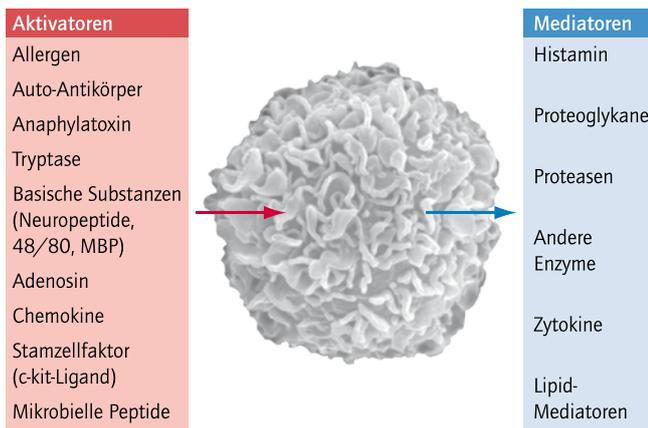


Abb. 1. Rasterelektronenmikroskopisches Bild einer Mastzelle mit den zahlreichen möglichen Aktivatoren sowie freigesetzten Mediator-Substanzen (Foto mit freundlicher Genehmigung von Heidrun Behrendt) MBP: Major basic protein

eine Fülle hochaktiver Mediatorsubstanzen freisetzen. Die wichtigste unter ihnen ist Histamin. Am häufigsten liegt eine IgE-vermittelte allergische Sofortreaktion der Anaphylaxie zugrunde, wobei sich IgE-Moleküle auf der Mastzell-Oberfläche nach Allergenkontakt „überbrücken“ („Bridging“). Dadurch setzen sie eine Signaltransduktions-Kaskade in Gang, die letzten Endes zur Freisetzung präformierter Mediatoren (Degranulation) sowie zur akuten Sekretion von neu synthetisierten Mediatoren (z. B. Leukotriene) führt. Neben immunologischen gibt es auch nicht-immunologische Wege der Mastzell-Aktivierung (Tab. 5), die aber letzten Endes über die Mediatorfreisetzung zu ähnlichen klinischen Symptomen führen. Nach Aktivierung der Mastzellen und Mediatorfreisetzung kommt es an den verschiedenen betroffenen Organen zu Reaktionen der glatten Muskulatur, insbesondere der Gefäße mit Gefäßerweiterung und Erhöhung der Gefäßperme-

Tab. 4. Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie

<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasovagale Synkope</li> <li>• Kardiogener Schock</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Hypertone Krise</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Herzinfarkt</li> </ul>
<b>Endokrinologische Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karzinoid-Syndrom</li> <li>• Phäochromozytom</li> <li>• Thyreotoxische Krise</li> <li>• Hypoglykämie</li> </ul>
<b>Neuropsychiatrische Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperventilationssyndrom</li> <li>• Angst- und Panikstörungen</li> <li>• Dissoziative Störungen und Konversion (z. B. Globus hystericus)</li> <li>• Psychosen</li> <li>• Artefakte (Münchhausen-Syndrom)</li> <li>• Somatoforme Störungen (z. B. psychogene Atemnot, „vocal cord dysfunction“)</li> <li>• Epilepsie</li> <li>• Koma, z. B. metabolisch, traumatisch</li> </ul>
<b>Atemwegserkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status asthmaticus (ohne Beteiligung weiterer Organe)</li> <li>• Akute stenosierende Laryngo-Tracheitis</li> <li>• Tracheale/bronchiale Obstruktion (z. B. Fremdkörper)</li> </ul>
<b>Hauterkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urtikaria-Erkrankungen und hereditäres/erworbenes angioneurotisches Ödem</li> </ul> <p>Anmerkung: Bei physikalischen Urtikaria-Formen kann intensive Einwirkung des jeweiligen Auslösers zu Anaphylaxie führen.</p>
<b>Pharmakologisch/toxische Reaktionen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethanol</li> <li>• Histaminose z. B. bei Fischvergiftung (Scombroid)</li> <li>• Opiate (Morphin)</li> <li>• Hoigné-Syndrom (embolisch-toxische Reaktion)</li> </ul>

abilität, was zum Versacken von Volumen im Gewebe und zur Mikrozirkulationsstörung (Schock) führt. Gleichzeitig und unabhängig davon kommt es zu einer Konstriktion glatter Muskeln im Magen-Darm-Trakt und an den Atemwegen (Bronchokonstriktion). Bei tödlichen Fällen findet sich in der Autopsie wenig Charakteristisches, manchmal eine Lungenblähung, seltener eine Erhöhung der Zellzahl eosinophiler Granulozyten. Deshalb ist die Bestimmung von Mastzellmediatoren, insbesondere der Serumtrypsinase, die auch noch Stunden nach dem Ereignis und sogar post mortem möglich ist, so wichtig, insbesondere wenn es um forensische Fragestellungen geht [21]. Bei Todesfällen stehen vier pathophysiologische Wege im Vordergrund:

- Kreislaufchock mit Volumenverlust ins Gewebe
- Kardiogener Schock durch Herzversagen
- Akute Obstruktion der oberen Luftwege (Larynxödem)
- Schwerer Asthmaanfall mit Bronchokonstriktion

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 5. Pathomechanismen anaphylaktischer Reaktionen

Immunglobulin-E-vermittelte Reaktion
Immunkomplex-Anaphylaxie (durch zirkulierende Immunkomplexe der Antikörperklassen Immunglobulin G oder Immunglobulin M)
Nicht-immunologische Anaphylaxie (direkte Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren wie Histamin, Leukotrienen, Prostaglandinen, Plättchen-aktivierendem Faktor, Zytokinen etc., früher auch Pseudo-allergische Reaktion genannt)

Üblicherweise flutet das Allergen bei Anaphylaxie nach systemischer Aufnahme (oral, Injektion oder Stich) über das Blut an. Es gibt aber auch Anaphylaxie nach Inhalation großer Allergenmengen oder nach äußerlichem Kontakt („Kontakt-Anaphylaxie“) bei stark sensibilisierten Personen. Bestimmte Grunderkrankungen erhöhen das Risiko für Anaphylaxie, insbesondere für höhere Schweregrade einer Reaktion:

- Herz-Kreislauf-Erkrankung
- Schweres, schlecht eingestelltes Asthma bronchiale
- Höheres Lebensalter
- Mastozytose

Manche Personen weisen lediglich eine erhöhte Konzentration von Serumtryptase auf, ohne dass eine nachweisbare Mastozytose vorläge („Mastzell-Aktivierungs-Syndrom“) und sind möglicherweise auch für Anaphylaxie stärker gefährdet.

## Auslöser und Allergene

**Tabelle 1** listet die häufigsten Auslöser von Anaphylaxie auf. Prinzipiell können nahezu alle Medikamente auch Anaphylaxie auslösen. Es gibt jedoch Arzneimittelgruppen, bei denen dies häufiger der Fall ist, wie beispielsweise Beta-Lactam-Antibiotika (Penicillin), periphere Analgetika, Röntgenkontrastmittel, Narkosemittel sowie naturgemäß Allergenextrakte, die zur Allergen-spezifischen Immuntherapie (ASIT), auch Hyposensibilisierung genannt, eingesetzt werden [25]. Aber auch Biologika, Chemotherapeutika sowie die neueren Kinase-Inhibitoren können in seltenen Fällen Anaphylaxie auslösen.

Wichtig ist die Beachtung sogenannter *Summationsfaktoren* (Tab. 6). Bei nicht wenigen Patienten tritt eine anaphylaktische Reaktion nur nach dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren auf, wenn beispielsweise Allergenkontakt verbunden ist mit

- Starker physischer Anstrengung (Exercise induced),
- Psychischem Stress,
- Einem akuten grippalen Infekt,
- Alkoholgenuss,
- Einnahme bestimmter Medikamente (insbesondere Betablocker, Hemmer des Angiotensinkonvertierenden Enzyms [ACE-Hemmer]) sowie
- Gleichzeitiger Exposition gegenüber anderen Allergenen (z. B. Nuss-Schokolade plus Birkenpollen in der Luft).

Dieses zunächst für selten gehaltene und als „Summations-Anaphylaxie“ [20] bezeichnete Phänomen scheint tatsächlich wesentlich häufiger, vielleicht sogar die Regel zu sein. Es erklärt die Tatsache, dass Patienten nicht immer gleich

Tab. 6. Anaphylaxie: Summationsfaktoren

Körperliche Anstrengung (exercise)
Psychischer Stress
Akuter Infekt
Alkoholgenuss
Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika)
Gleichzeitige Exposition verschiedener anderer Allergene

stark beziehungsweise manchmal überhaupt nicht auf ein bestimmtes Allergen reagieren. Dies ist einer der häufigsten Fehler im diagnostischen Management: Aus der Tatsache, dass der Patient einige Zeit später dieselbe Substanz reaktionslos vertragen hat, wird fälschlicherweise geschlossen, dass dies nicht der Auslöser der ursprünglichen Anaphylaxie gewesen sein kann. Die Erfahrung mit mehr als 1000 Provokationstestungen bei Hunderten von Patienten lehrt, dass falsch-negative Testergebnisse immer berücksichtigt werden müssen.

## Akutmaßnahmen

Die Notfalltherapie der Anaphylaxie richtet sich nach dem Schweregrad und den beobachteten Hauptsymptomen (Abb. 2). Die Akuttherapie muss wegen der dramatischen zeitlichen Abfolge möglichst schnell einsetzen. Sie beinhaltet allgemeine Maßnahmen sowie eine adäquate medikamentöse Behandlung.

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören:

- Richtige Lagerung (flach, Beine hoch bei vorwiegend Kreislaufsymptomatik, bei Asthma Oberkörper aufrecht, bei Bewusstlosigkeit stabile Seitenlage)
- Puls fühlen, Puls-Blutdruck-Kontrolle
- Legen eines intravenösen Zugangs
- Volumengabe mit Kristalloiden (bilanzierte Elektrolytlösung)
- Bei schwerem Schock sind kolloidale Volumenersatzmittel, wie beispielsweise Hydroxyethylstärke (HES) hilfreich
- Bei schweren Reaktionen Sauerstoff
- Bei Schweregrad IV muss naturgemäß die sachgerechte Reanimation (kardio-pulmonale Resus-zitation, CPR) einsetzen

**Wichtig:** Es wird immer das schwerste Symptom zuerst behandelt, danach folgt man den Symptom-orientierten Behandlungspfaden (Abb. 2). Es ist außerdem wichtig, eine weitere Allergenexposition zu vermeiden (z. B. bei einem intravenös applizierten Auslöser oder bei Latex-Allergie). Eine kurze Anamnese sowie allgemeine Untersuchung mit Prüfung der Vitalfunktionen, Puls, Blutdruck und Atmung, Inspektion der Schleimhäute, eventuell Auskultation, hilft, den Schweregrad einzuordnen.

## Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie steht Adrenalin im Fokus der Behandlung. Es wird im Anfangsstadium als intramuskuläre Injektion (bei Erwachsenen 300 bis 600 µg) verabreicht.

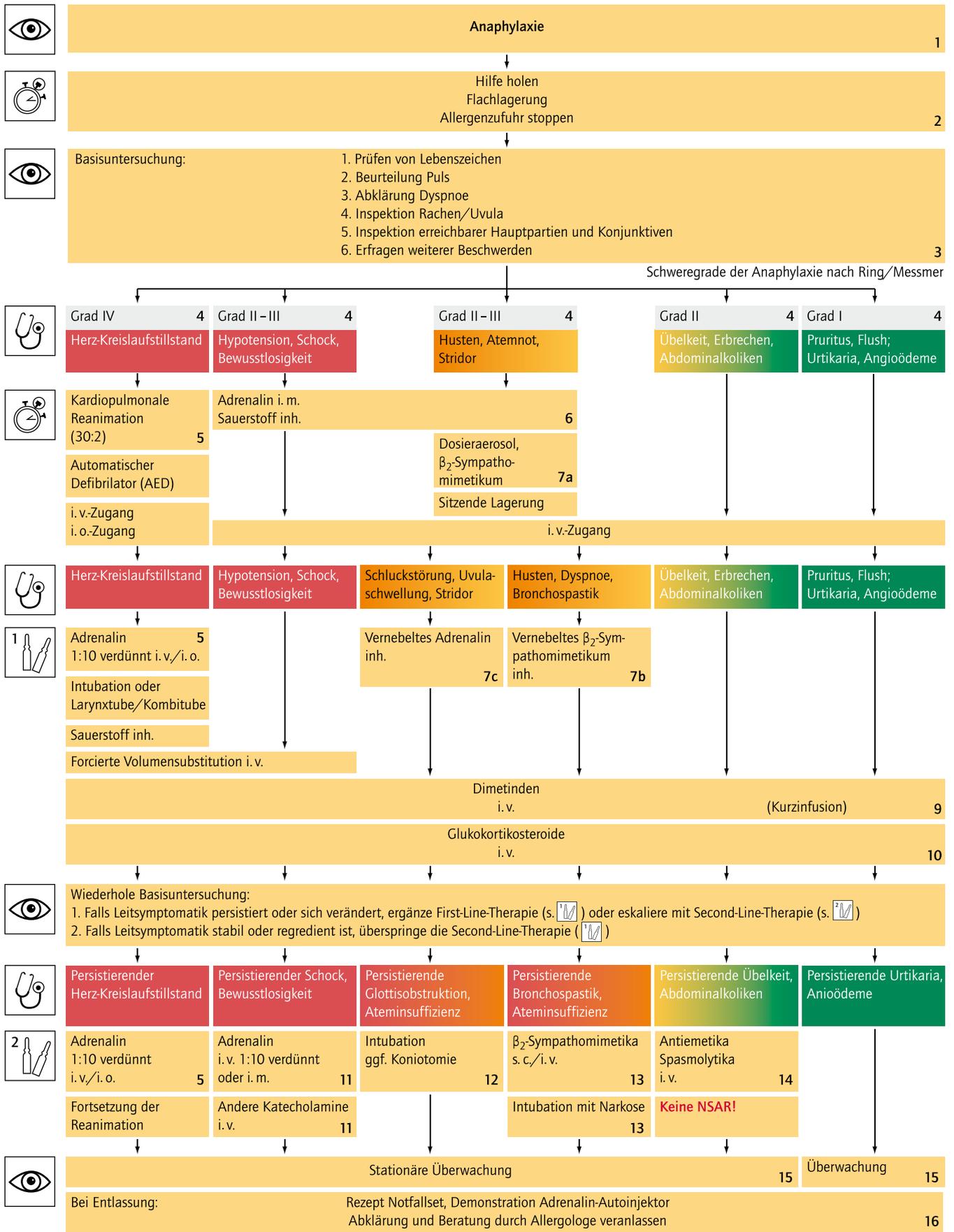


Abb. 2. Symptom-orientierte Akutbehandlung der Anaphylaxie [mod. nach 16]

AH: intravenöses H<sub>1</sub>-Antihistaminikum, GK: Glucocorticoid; i.m.: intramuskulär; inh.: inhalativ; i.o.: intraossär; i.v.: intravenös; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika [nach 4]

Tab. 7 Medikamentöse Therapie der Anaphylaxie [nach 4]

Schweregrad	Intention	Therapie
Anaphylaxie mit Herz-Kreislauf-Stillstand	Reanimation	Reanimation, ggf. Defibrillation, Adrenalin i. v., Atemwegsicherung, Sauerstoff, forcierte Volumentherapie, Antihistaminikum i. v., Prednisolon i. v.
Anaphylaxie mit vorwiegender Herz-Kreislauf-Reaktion	Kreislaufstabilisierung	Adrenalin i. m., Sauerstoff, forcierte Volumentherapie, Antihistaminika i. v.
Anaphylaxie mit vorwiegender Obstruktion der oberen Atemwege	Abschwellung	Adrenalin inhalativ und i. m., Sauerstoff, Dimetinden i. v., Prednisolon i. v.
Anaphylaxie mit vorwiegender Obstruktion der unteren Atemwege	Bronchospasmyse	Adrenalin i. m., Beta <sub>2</sub> -Mimetikum inhalativ, Sauerstoff, Dimetinden i. v., Prednisolon i. v.
Anaphylaxie mit gastrointestinaler Beteiligung	Antiallergische Therapie	Dimetinden i. v., Prednisolon, Adrenalin i. m. bereithalten
Anaphylaxie mit systemisch vermittelter, generalisierter Hautmanifestation	Antiallergische Therapie	Dimetinden i. v., Prednisolon, Adrenalin i. m. bereithalten

i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös

Bei Kindern und jungen Erwachsenen besteht kaum ein Risiko unter Adrenalin-Gabe, bei älteren Patienten und Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann Adrenalin zu kardiogenen Effekten mit Herzrhythmusstörungen, aber auch koronarer Minderdurchblutung führen.

Bei Nichtansprechen auf zweimal 300 µg Adrenalin intramuskulär erfolgt die intravenöse Gabe in einer Verdünnung 1 : 10 der handelsüblichen Adrenalin-Lösung (Suprarenin®) oder 1 : 100 mit Perfusor, wenn möglich unter Puls- und Blutdruck-Kontrolle.

Bei Schweregrad IV und Nichtansprechen auf Adrenalin kann zusätzlich die Gabe von Dopamin oder Vasopressin empfohlen werden. Wenn Patienten unter Betablocker-Therapie stehen, kann die Gabe von Glukagon das Ansprechen auf Adrenalin wieder herstellen oder verbessern.

Antihistaminika haben ihren festen Platz als H<sub>1</sub>-Antagonisten bei leichten Reaktionen. Sie werden intravenös (Dimetinden [Fenistil®] oder Clemastin [Tavegil®]) verabreicht. Der Patient ist auf die Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit hinzuweisen.

Glucocorticoide sind aufgrund ihres relativ langsamen Wirkungseintritts (bis zu 30 Minuten) für die Akuttherapie weniger wichtig. Dennoch haben sie ihren festen Platz, da sie über eine allgemeine Membran-stabilisierende Wirkung die Mediatorfreisetzung hemmen können und einer protrahierten oder dualen Reaktion (Wiederauftreten von Symptomen nach 4 bis 8 Stunden) entgegen wirken [16]. Bei schweren Reaktionen (> Schweregrad II) empfiehlt sich die Gabe von 250 mg Prednisolon i. v. oder mehr.

Ereignet sich die Anaphylaxie vorwiegend im Bereich der Atemwege, wird parallel zur intramuskulären Adrenalin-Gabe auch inhalatives Adrenalin empfohlen, bei bekanntem Asthma auch kurz wirksame Beta-Adrenergika (z. B. Salbutamol, Fenoterol).

Bei überwiegender Magen-Darm-Symptomatik können zusätzlich Spasmolytika und Antiemetika eingesetzt werden. Die meisten Fälle mit Schweregrad I sind durch richtige Lagerung, Volumeninfusion und i. v. Antihistaminika gut zu beherrschen.

Im Kindesalter ist die entsprechende Anpassung der Dosierungen der Medikamente zu beachten [16].

Tabelle 7 führt die wichtigsten im Rahmen der Akuttherapie einer Anaphylaxie eingesetzten Medikamente auf.

### Management nach erfolgreich behandelter Anaphylaxie

Nach erfolgreicher Akuttherapie beginnt die eigentliche Arbeit mit dem weiteren Management des Patienten. Dabei stehen drei Dinge im Vordergrund:

- Allergiediagnostik zur Ermittlung der auslösenden Substanz und deren möglicher Vermeidung
- Verschreibung einer Selbstmedikation für den Notfall („Notfallset zur Selbsthilfe“)
- Information, Instruktion und Schulung des Patienten und seines Umfelds

#### Allergiediagnostik

Zur sicheren Meidung des relevanten Auslösers ist eine Allergiediagnostik indiziert, die bis zur auslösenden Substanz, wenn möglich auf molekularer Ebene, gehen soll (Stichwort: molekulare Allergiediagnostik bei Nahrungsmittelallergie). Durch Ermittlung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen bestimmte Einzelallergene in Lebensmitteln lassen sich nicht nur Informationen über relevante Kreuzreaktionen, sondern auch über die Spezifität der auslösenden Stoffe und die Prognose bezüglich des Schweregrads einer Anaphylaxie erhalten [11].

So gelingt es beispielsweise bei Insektengift-Anaphylaxie und unklarer Anamnese, die Spezifität des auslösenden Insekts durch molekulare Allergiediagnostik zu ermitteln, wenn zum Beispiel IgE-Antikörper gegen die Allergenkomponente Api m 1 (Biene) beziehungsweise gegen Ves v 5 (Wespe) nachgewiesen werden können. Oft sind positive Tests gegen den Gesamt-Bienengift- oder Wespengift-Extrakt nicht geeignet, das auslösende Insekt zu ermitteln.

Bei Insektengift-Anaphylaxie steht mit der Allergen-spezifischen Immuntherapie (ASIT) eine kausale Behandlungsmethode zur Verfügung, die Allergie grundsätzlich zu beseitigen und das fehlgeleitete Immunsystem erfolgreich umzustimmen. Die Erfolgsraten liegen bei 90 % [14].

Bei Arzneimittel-Reaktionen ist es von großer Bedeutung, nicht nur die auslösende Substanz, sondern auch eine ge-

gebenenfalls verträgliche Alternative zu ermitteln, was nur durch einen Placebo-kontrollierten Provokationstest gelingt [20]. Es ist Illusion, einem Patienten zu raten, in Zukunft „Schmerzmittel“ oder „Antibiotika“ komplett zu meiden. Der Reflex von vielen Ärzten, das verdächtige Präparat vor den Augen des Patienten mit Pathos in den Papierkorb zu werfen mit dem Rat „Das nehmen Sie in Zukunft nicht mehr“ gleicht in seiner Wertigkeit der Empfehlung für einen Patienten mit Druckschmerz im Abdomen „Dann drück halt nicht mehr hin“!

Von großer Wichtigkeit ist auch die Berücksichtigung von Zusatzstoffen in Arzneimitteln und Lebensmitteln, die Anaphylaxien auslösen können – es muss nicht immer der Wirkstoff die Ursache sein.

### Selbstmedikation

Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine Anaphylaxie in der Nähe einer Arztpraxis oder eines Krankenhauses abläuft, muss der Patient Medikamente erhalten, die er sich im Notfall selbst applizieren kann. Ein solches „Notfallset zur Selbsthilfe“ enthält:

- Einen Adrenalin-Autoinjektor
- Ein Antihistaminikum (H<sub>1</sub>-Antagonist)
- Ein Glucocorticoid

Für die beiden Letzteren bevorzugen wir flüssige Präparate, die leichter eingenommen und resorbiert werden können (z. B. Fenistil®-Tropfen, Celestamine® liquidum) [16].

Wenn vorwiegend asthmatische Reaktionen mit Bronchokonstriktion im Vordergrund stehen, empfiehlt sich die zusätzliche Verordnung eines beta-adrenergen Aerosols (Beta<sub>2</sub>-Sympathikomimetikum).

Derzeit sind verschiedene Adrenalin-Autoinjektoren im Handel, die sich zum Teil in der Dosierung, vorwiegend aber in der Handhabung und der Mechanik der automatischen Injektionsauslösung unterscheiden. Dabei gilt für Kinder ab einem Jahr eine Dosis von 150 µg, für Erwachsene 300 µg, bei sehr schwergewichtigen Patienten eventuell 500 bis 600 µg.

### Information und Schulung des Patienten

Erfahrungsgemäß besteht bei betroffenen Patienten und im Umfeld ein erheblicher Informationsbedarf über die Krankheit, über mögliche Auslöser, über Vermeidungsstrategien (z. B. Verhalten bei Lebensmittelallergie beim Einkauf und beim Zubereiten der Nahrungsmittel) sowie zur Handhabung der Selbstmedikation. Diese Informationsübermittlung überschreitet bei Weitem den in einer durchschnittlichen Arztpraxis verfügbaren Zeitbedarf.

Die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation e. V. (AGATE) hat sich daher das Ziel gesetzt, ein Schulungsprogramm für betroffene Patienten, Eltern von betroffenen Kindern aber auch Personen im sozialen Umfeld zu entwickeln und flächendeckend im deutschen Sprachraum zu verbreiten. Diese „Anaphylaxie-Schulung“ wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie geprüft und erwies sich nicht nur in der Wissensvermittlung, sondern auch im Hinblick auf das praktische Verhalten der Patienten als erfolgreich [4, 16].

An aufeinander folgenden Nachmittagen (z. B. Wochenabstand) erhalten die Teilnehmer (max. 6 bis 12) jeweils

vier Unterrichtseinheiten mit den wichtigsten theoretischen und praktischen Grundlagen; dabei wird auch das Verhalten in der akuten Situation und der Umgang mit den Notfallmedikamenten, insbesondere mit der Auslösung des Adrenalin-Autoinjektors praktisch geübt. Zur Standardisierung und Qualitätssicherung des Programms, das zum Teil bereits von den Krankenkassen übernommen wird, gibt es Anaphylaxie-Akademien, die Train-the-Trainer-Seminare organisieren, über die man nach entsprechender praktischer und theoretischer Ausbildung ein „Anaphylaxie-Trainer“-Zertifikat erwerben kann, um selbst vor Ort Anaphylaxie-Schulungen durchzuführen ([www.anaphylaxieschulung.de](http://www.anaphylaxieschulung.de)). Ferner soll der Betroffene nach erfolgter Allergiediagnostik einen Allergie-Pass mit Angabe der wichtigsten anamnestisch erhobenen Symptomatik, dem vermuteten Auslöser, den Ergebnissen der Allergietestung sowie möglicherweise gefundenen Ersatzpräparaten erhalten. Der Allergie-Pass ist an den behandelnden Arzt oder Apotheker gerichtet. Daneben erhält der Patient einen Anaphylaxie-Ausweis, auf dem individuell für den Betroffenen die relevante Symptomatik und die jeweils notwendige Therapie angegeben werden. Dieser Ausweis richtet sich an die Betroffenen und das Umfeld und ist allgemein verständlich formuliert ([www.daab.de](http://www.daab.de)). Leider lehrt die Erfahrung, dass diese Information und all diese Angebote nur sehr begrenzt in Deutschland wahrgenommen werden – es ist viel zu tun.

### Zusammenfassung

Anaphylaxie stellt die häufigste Notfallsituation in der Allergologie dar. Sie manifestiert sich an Haut und Schleimhäuten, Atemwegen, Gastrointestinaltrakt und dem Herzkreislauf-System mit unterschiedlichen Schweregraden. Die häufigsten Anaphylaxie-Auslöser im Erwachsenenalter sind Arzneimittel, Insektenstiche und Nahrungsmittel, im Kindesalter Nahrungsmittel. Wichtig ist die Beachtung sogenannter Summationsfaktoren, wenn eine Anaphylaxie nur nach Zusammenwirken verschiedener Einflüsse plus Allergenkontakt auftritt; hierzu gehören physische Anstrengung, psychischer Stress, akute Infektionen, Alkoholenuss, Einnahme bestimmter Medikamente sowie gleichzeitige Exposition gegenüber verschiedenen Allergenen.

Akutmaßnahmen in der Notfalltherapie richten sich nach dem Schweregrad und den beobachteten Hauptsymptomen. Neben allgemeinen Maßnahmen zu Lagerung, Prüfung der Vitalfunktionen, Anlegen eines intravenösen Zugangs und Gabe von Volumen kommt der medikamentösen Therapie eine wichtige Bedeutung zu, in deren Zentrum Adrenalin steht. Daneben werden Antihistaminika (H<sub>1</sub>-Antagonisten) und Glucocorticoide eingesetzt. Bei Schweregrad IV (Herz- und/oder Atemstillstand) muss die sachgemäße Reanimation einsetzen. Nach erfolgreicher Akuttherapie beinhaltet das Patienten-Management die Einleitung einer Allergie-Diagnostik zur Ermittlung der auslösenden Substanz, die Verschreibung von Selbstmedikation sowie Information, Instruktion und Schulung des Patienten und seines Umfelds. Die Selbstmedikation beinhaltet einen Adrenalin-Auto-Injektor, ein Antihistaminikum und ein Glucocorticoid, am besten in flüssiger Form.

Die wichtige Schulung des betroffenen Patienten und seines Umfelds gelingt am besten über ein Schulungsprogramm, wie es von der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation e.V. für den deutschen Sprachraum entwickelt und erfolgreich erprobt wurde.

### Interessenkonflikterklärung

JR gibt an, Honorare für Beratung/Expertenbeirat von Astellas Pharma, Novartis Pharma, Meda Pharma, ALK-Abello Arzneimittel und Bencard, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Thermo Fisher, sowie Forschungsbeihilfe von Loxavet Pharma und Astellas Pharma erhalten zu haben.

### Anaphylaxis - diagnosis, emergency treatment and management

In allergology, anaphylaxis is the most common emergency situation. The anaphylactic reaction can affect the skin and mucous membranes, the respiratory tract, gastrointestinal tract and cardiovascular system – with varying degrees of severity. In most cases, the anaphylactic reaction is immunologically-mediated, usually by immunoglobulin E. For adults, the most common triggers of anaphylaxis are drugs, insect bites and food; for children, the most common trigger is food. In addition to general provisions (position, examination of vital function, intravenous line, administration of volumes), drug therapy plays an important role – especially the application of adrenaline. Patient education is of special importance.

**Key words:** Anaphylaxis, anaphylactic shock, antiallergic therapy, antihistamine

### Literatur

- Bergmann KC, Ring J, editors. History of allergy. Basel: Karger, 2014.
- Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226–32.
- Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy* 2015;70:227–35.
- Brockow K, Ring J. Anaphylaxie in der Praxis. *Allergologie kompakt*, in press.
- Hoffmann BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, editors. Goodman & Gilman's The pharmaceutical basis of therapeutics. New York: McGraw Hill, 2002.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- Kanny G. [Allergies and hypersensitivity in childhood and adult]. *Rev Prat* 2007;57:1129–39.
- Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, et al. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol.* 200;108:133–40.
- Kleine-Teppe J, Jakob T, editors. Molekulare Allergiediagnostik. Berlin: Springer, 2015.
- Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60:443–51.
- Mostmans Y, Blyckers M, Mols P, Gutermuth J, Grosber M, Naeije N. Anaphylaxis in an urban Belgian emergency department: Epidemiology and etiology. *Acta Clin Belg*, in press
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219–76.
- Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol* 1902;54:170.
- Przybilla B, Ruëff F, Walker B, Råwer H-C, et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespenallergie. *Allergo Journal* 2011;20:318–39.
- Ring J, editor. Anaphylaxis. Basel: Karger, 2010.
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, et al. Guideline for acute treatment and management of anaphylaxis. *Allergo J Int* 2014;23:96–112.
- Ring J, Beyer K, Dorsch A, Biedermann T, et al. Anaphylaxieschulung – ein neues Behandlungsprogramm zur tertiären Krankheitsprävention nach Anaphylaxie. *Allergo Journal* 2012;21:96–102.
- Ring J, Grosber M, Mohrenschrager M, Brockow K. Anaphylaxis: acute treatment and management. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:201–10.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- Ring J. *Angewandte Allergologie*. München: Urban & Vogel, 2004.
- Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001;25:553–62.
- Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008;101:139–43.
- Simons FE, Arduzzo LR, Bilo M, El-Gamal YM, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–9, e581–22.
- Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:193–204.
- Worm M. Epidemiology of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010; 95:12–21.
- Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691–8.
- Young MC1, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Management of food allergies in schools: a perspective for allergists. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:175–82.

— Bücherforum —

**Digestive Diseases – The Challenge of Drug-Induced Liver Injury (DILI)/ Challenges and Management of Liver Cirrhosis**

Falk Symposium 195, Freiburg  
10.-11. Oktober 2014

Von A. L. Gerbes, J. Bosch, M. Pinzani und F. Wong. S. Karger AG, Basel 2015. 176 Seiten, 30 Abbildungen, 22 Tabellen. Broschiert 45,- Euro. ISBN 978-3-318-05 446-0.

Das englischsprachige Buch "The Challenge of Drug-Induced Liver Injury (DILI) Challenges and Management of Liver Cirrhosis" basiert auf einem gleichnamigen Workshop und einem Symposium der Falk Foundation e. V. im Oktober 2014 in Freiburg. Es handelt sich um einen Nachdruck der April-Ausgabe 2015 der Zeitschrift „Digestive Diseases“. Zu jedem der Vortragsthemen des Workshops haben die jeweiligen Referenten – alle mit ausgewiesener Expertise auf ihrem Fachgebiet – eine mehrseitige Übersicht verfasst.

Diese Beiträge sind hier zusammengefasst worden. Die einzelnen Übersichten sind ähnlich gegliedert und beginnen zumeist mit einer kurzen Einführung und stellen dann die wichtigsten Inhalte des Themas vor, um mit einem Ausblick zu enden. Relevante und aktuelle Literaturreferenzen werden angegeben. Die meisten Artikel beinhalten Abbildungen (s/w) und Tabellen. Da die Publikation des Buches rasch nach

den beiden Veranstaltungen erfolgen konnte, erhält der Leser einen Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Insbesondere die Behandlung des Themas der medikamentösen Leberschäden (Drug induced liver injury, DILI) ist lobenswert, da hierzu insgesamt nur wenig in Form eines Kompendiums zusammengefasste Literatur existiert. DILI spielt eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und ist oft schwierig zu diagnostizieren, unter anderem da es bisher noch keine etablierten spezifischen Testsysteme gibt. In diesem Buch werden so unterschiedliche Themen wie allgemeine Empfehlungen zur Diagnosestellung von DILI, DILI als Problematik bei der Entwicklung neuer Arzneimittel, DILI durch Acetaminophen (Paracetamol), Probleme und Nutzen von Mausmodellen bei der Vorhersage von DILI und eine neue zellbasierte diagnostische Testmethode vorgestellt.

Der Teil zu den medikamentösen Leberschäden nimmt leider den kleineren Teil des Buches ein, sodass naturgemäß hier auch Lücken bleiben. So werden beispielsweise die in der Pathogenese von DILI wichtigen immun-vermittelten Mechanismen nicht beschrieben. Man würde sich daher wünschen, dass die Veranstalter eine Neuauflage des Workshops zum Thema DILI mit noch umfassenderem Inhalt initiieren und publizieren.



Im zweiten Teil des Buches werden wichtige Aspekte der Leberzirrhose diskutiert. Diese umfassen ein breites Spektrum, das von den Grundlagen der Fibrogenese über therapeutische Optionen der Behandlung der chronischen Hepatitis-B- und -C-Virus-Infektionen bis hin zu den klassischen Komplikationen der Leberzirrhose reicht. Insbesondere werden Nierenfunktionsstörungen bei Leberzirrhose, hepatische Enzephalopathie, bakterielle Infektionen und das hepatozelluläre Karzinom behandelt. Insgesamt fasst das Buch die Beiträge von qualifizierten Experten zu den jeweiligen Themen in einer Art Mini-Review zusammen und ist daher für den hepatologisch interessierten Leser empfehlenswert.

Dr. Christoph Jüngst  
Prof. Dr. Frank Lammert  
Homburg/Saar

**Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase**

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Anaphylaxie – Erkennung, Notfallbehandlung und Management

## Fragen zum Thema

### 1. Welche Aussage ist falsch? Anaphylaxie ist...

- A eine akute systemische Reaktion, die den gesamten Organismus erfassen kann
- B eine akute systemische Reaktion, die sich bei ein und demselben Patienten stets gleich manifestiert
- C eine potenziell lebensbedrohliche Notfallsituation
- D oft Immunglobulin-E-vermittelt

### 2. Was trifft nicht auf die Anaphylaxie zu?

- A Zu typischen Reaktionen gehören Atemnot und Flush
- B Es kann zu Sehstörungen und Harnabgang kommen
- C Häufig betroffen sind Atemwege und Herz-Kreislauf-System
- D Eine Beteiligung des Magen-Darm-Trakts lässt eher auf eine Vergiftung schließen

### 3. Was ist falsch? Bestimmte Grunderkrankungen erhöhen das Risiko für Anaphylaxie, darunter...

- A Schlecht eingestelltes Asthma bronchiale
- B Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- C Adipositas
- D Mastozytose

### 4. Auslöser einer Anaphylaxie. Was ist falsch?

- A Kinase-Inhibitoren weisen nach bisherigem Kenntnisstand kein anaphylaktisches Potenzial auf
- B Nahezu alle Medikamente können Anaphylaxie auslösen
- C Beta-Lactam-Antibiotika können häufig eine anaphylaktische Reaktion hervorrufen
- D Bei einigen Patienten tritt erst nach Zusammenwirken mehrerer Faktoren eine anaphylaktische Reaktion auf

### 5. Anaphylaxie-Akutmaßnahmen. Was trifft nicht zu?

- A Die Akutmaßnahmen sind abhängig von Schweregrad und beobachteten Hauptsymptomen
- B Der Patient sollte richtig gelagert werden: Beine hoch bei vorwiegender Kreislaufsymptomatik, Oberkörper aufrecht bei Asthma, stabile Seitenlage bei Bewusstlosigkeit
- C Das schwerste Symptom wird zuerst behandelt, danach folgt man Symptom-orientierten Behandlungspfaden
- D Bei schwerer anaphylaktischer Reaktion sind Volumenersatzmittel wie Hydroxyethylstärke kontraindiziert

### 6. Adrenalin steht im Zentrum der medikamentösen Therapie. Welche Aussage ist falsch?

- A Bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann Adrenalin zu koronarer Minderdurchblutung führen
- B Bei Kindern besteht ein hohes Risiko bei Adrenalin-Gabe, es ist kontraindiziert
- C Bei Nichtansprechen auf Adrenalin kann zusätzlich die Gabe von Dopamin oder Vasopressin empfohlen werden
- D Bei Nichtansprechen auf zweimal 300 µg Adrenalin intramuskulär erfolgt eine intravenöse Gabe

### 7. Was gilt für Glucocorticoide bei der Pharmakotherapie der Anaphylaxie?

- A Bei schweren Reaktionen (> Schweregrad II) empfiehlt sich die Gabe von  $\geq 250$  mg Prednisolon i. v.
- B Glucocorticoide sind aufgrund ihres schnellen Wirkungseintritts für die Akuttherapie erste Wahl
- C Glucocorticoide stimulieren die Mediatorfreisetzung
- D Wenn Patienten unter Betablocker-Therapie stehen, können Glucocorticoide das Ansprechen auf Adrenalin verschlechtern

### 8. Therapie der Anaphylaxie. Was ist falsch?

- A Antihistaminika haben bei leichten Reaktionen ihren festen Platz als  $H_1$ -Antagonisten
- B Sind vorwiegend die Atemwege betroffen, wird parallel zur intramuskulären Adrenalin-Gabe inhalatives Adrenalin empfohlen
- C Cave: Mit alleiniger Behandlung durch Lagerung, Volumeninfusion und i. v. Antihistaminika lässt sich eine Anaphylaxie im Schweregrad I nicht beherrschen
- D Bei überwiegender Magen-Darm-Symptomatik können zusätzlich Spasmolytika und Antiemetika eingesetzt werden

### 9. Anaphylaxie mit Herz-Kreislauf-Stillstand. Was ist zu tun?

- A Adrenalin i. m., Sauerstoff, forcierte Volumentherapie, Antihistaminika i. v.
- B Adrenalin inhalativ und i. m., Sauerstoff, Dimetinden i. v., Prednisolon i. v.
- C Reanimation, ggf. Defibrillation, Adrenalin i. v., Atemwegsicherung, Sauerstoff, forcierte Volumentherapie, Antihistaminikum i. v., Prednisolon i. v.
- D Reanimation, ggf. Defibrillation, Dimetinden i. v.

### 10. Persistierender Schock. Was ist angezeigt?

- A Adrenalin 1 : 100 verdünnt i. o. oder i. m.
- B Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika s. c./i. v.
- C Adrenalin i. v. 1 : 10 verdünnt oder i. m.
- D Spasmolytika i. v., Überwachung

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

Lösungen aus Heft 1-2/2016

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



# Lernen + Punkten mit der AMT

## Anaphylaxie

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname    Abonnen<sup>t</sup>tennummer\*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnen<sup>t</sup>tennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Rechnung.

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

### Ihr Fortbildungspunkt

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



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum    Unterschrift

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

Arzneimitteltherapie  
Postfach 10 10 61  
70 009 Stuttgart

### Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)

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

# Toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika

Theresa Martin und Ralf Stahlmann, Berlin

Antibiotika werden häufig zur Therapie bakterieller Infektionen eingesetzt. Obwohl ein ideales Antibiotikum die Funktionen des menschlichen Organismus nicht beeinflussen sollte, ist jede Antibiotikatherapie mit gewissen Risiken verbunden, denn toxische Wirkungen sind von jedem Antibiotikum bekannt und können mitunter schwerwiegende Folgen haben. In dieser Übersicht werden einige toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika genauer betrachtet. Andere Risiken einer antibakteriellen Therapie, wie die mikrobiologisch bedingten Nebenwirkungen, werden hier nicht diskutiert. Derartige unerwünschte Effekte, wie Diarrhöen und Candida-Infektionen, sind jedoch bei der Anwendung von Antibiotika stets zu berücksichtigen.

*Arzneimitteltherapie 2016;34:123–130.*

Die Entdeckung der Antibiotika brachte einen großen Fortschritt für die Medizin. Viele Krankheiten können heute durch eine Antibiotikatherapie erfolgreich behandelt werden. In den vergangenen Jahrzehnten ist allerdings auch klar geworden, dass es ein ideales Antibiotikum mit ausschließlicher Wirkung auf den krankheitsverursachenden Mikroorganismus nicht gibt. Jeder Arzneistoff, der antimikrobielle Wirkungen aufweist, kann auch körpereigene

Strukturen und Funktionen beeinflussen. Die Kenntnis der Zielorgane, der Toxizität und der daraus resultierenden unerwünschten Wirkungen ist wichtig, um vor einer Behandlung mit einem Antibiotikum ein geeignetes Präparat auszuwählen und in der optimalen Dosierung zu verordnen. Falls bestimmte Risikofaktoren, die zum Beispiel durch eine bestehende Vorschädigung von Organen existieren können, nicht berücksichtigt werden, kann eine solche Therapie mitunter gravierende Folgen für den Patienten haben. Die toxischen Nebenwirkungen von Antibiotika können praktisch alle Organe betreffen. Im Folgenden werden derartige Wirkungen von Chinolonen, Makroliden, Lipopeptiden (Daptomycin) und Glykopeptiden (Vancomycin) näher betrachtet. Auf die jeweils wichtigsten Organe, an denen sich ein toxischer Effekt von Antibiotika manifestieren kann, wird in der **Abbildung 1** hingewiesen.

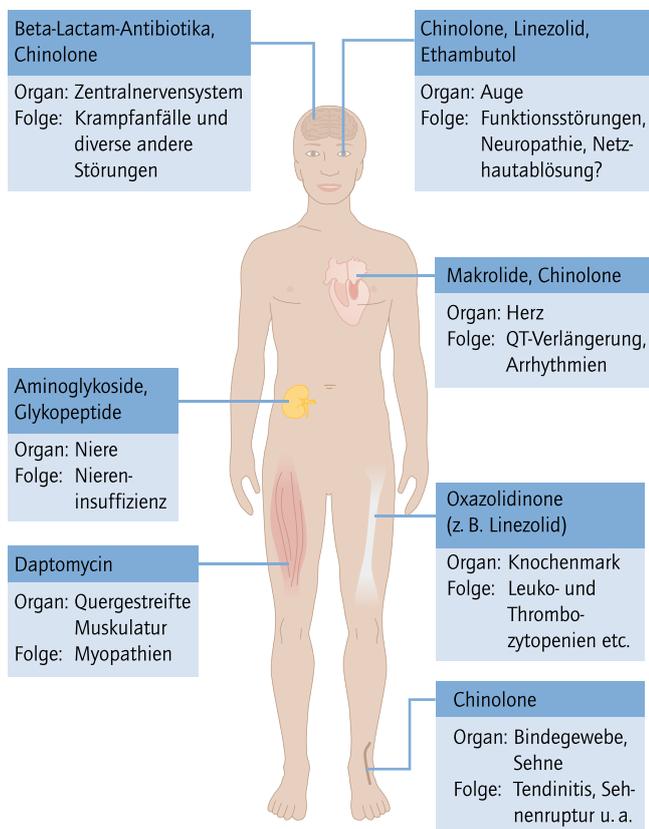


Abb. 1. Manifestationsorte von toxischen Wirkungen ausgewählter Antibiotika. Einige der skizzierten Wirkungen werden in dieser Übersicht näher beschrieben.

## Chinolone – Gefahr für alle kollagenreichen Gewebe?

Obwohl die Chinolone nicht von Mikroorganismen gebildet werden, sondern synthetische Arzneistoffe sind, werden sie heute im üblichen Sprachgebrauch mit zu den „Antibiotika“ gezählt. In kaum einer anderen Arzneimittelgruppe sind so viele Derivate synthetisiert und auf ihre antibakterielle Aktivität geprüft worden. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass etliche der seit den 80er-Jahren zugelassenen fluorierten Derivate wegen bestimmter toxischer Wirkungen nach der Zulassung wieder vom Markt genommen wurden. Dabei waren stets unterschiedliche toxische Wirkungen der Anlass. So wiesen Sparfloxacin und Grepafloxacin ein relativ hohes kardiotoxisches Potenzial auf, Trovafloxacin zeigte eine höhere Hepatotoxizität als andere Chinolone

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Masterstudiengang Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Garystraße 5, 14195 Berlin, E-Mail: Ralf.stahlmann@charite.de  
 Theresa Martin, M. Sc. Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Garystraße 5, 14195 Berlin

Tab. 1. Verordnungshäufigkeit der Chinolone in Deutschland (GKV, ambulant) [mod. nach 27]

Wirkstoff	Handelsname (z. B.)	DDD [Mio.]
Ciprofloxacin	Ciprobay	20,0
Levofloxacin	Tavanic	8,6
Moxifloxacin	Avalox	3,4
Ofloxacin	Tarivid	1,6
Norfloxacin	Barazan	1,4
Enoxacin	Enoxor	0,1

DDD: Defined daily dose

und eine ganze Gruppe – die mehrfach fluorierten Chinolone – fielen durch eine ausgeprägte Phototoxizität auf. Heute sind nach rationalen Kriterien nur noch Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin sinnvoll und werden daher auch am häufigsten verordnet (Tab. 1). Sie zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkspektrum und eine gute Gewebegängigkeit aus. Im Gegensatz zu Ciprofloxacin sind Levofloxacin und Moxifloxacin auch ausreichend wirksam gegen *S. pneumoniae* und können bei Pneumokokkenbedingten Atemwegsinfektionen angewandt werden. Allgemein sind sie gut verträglich, einige mögliche toxische Wirkungen müssen jedoch beachtet werden [29].

### Tendopathien nach Behandlung mit Chinolonen

Tendopathien sind ernsthafte unerwünschte Wirkungen einer Chinolon-Therapie, die in der Regel nur selten auftreten. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA fordert bereits seit Juli 2008 bei allen Fluorchinolonen einen besonderen Warnhinweis (*boxed warning*), um auf die Möglichkeit von Tendopathien als unerwünschte Wirkung dieser Arzneimittel hinzuweisen. Die Anzahl der Spontanmeldungen hat seitdem deutlich zugenommen. Daten aus Spanien zeigten vor einigen Monaten, dass bei langfristiger Gabe eines Chinolons Tendopathien offenbar recht häufig sind. Es wurde untersucht, ob Levofloxacin zur Tuberkulose-Prophylaxe bei Transplantationspatienten angewendet werden kann. Die Studie wurde jedoch vorzeitig beendet, weil nach längerer Gabe von 500 mg täglich bei 18% der Patienten – und damit unerwartet häufig – eine schwerwiegende Tendosynovitis auftrat [31].

Die Folgen dieser Nebenwirkungen werden häufig unterschätzt. Für einen betroffenen Patienten stellt die Ruptur einer Achillessehne eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar und bringt in der Regel eine monatelange Arbeitsunfähigkeit mit sich. Der folgende Bericht (Fallbericht Levofloxacin) über einen betroffenen Patienten beschreibt einen besonders schwer verlaufenen Fall.

Ein seit längerem bekannter Risikofaktor für eine Chinolon-induzierte Sehnenruptur ist ein Lebensalter von über 60 Jahren. Entzündungen und Rupturen der Sehnen können jedoch auch bei jungen Patienten vorkommen. Der behandelnde Arzt sollte daher alle Patienten auf die Möglichkeit einer Tendopathie durch Chinolone hinweisen. Es ist dringend erforderlich, das Chinolon sofort abzusetzen, sollten sich entsprechende Symptome bei Patienten zeigen. Dies wird in den entsprechenden Fachinformationen auch empfohlen, um irreversible neurologische Schäden zu verhindern, da eine Polyneuropathie unter Umständen mit

### Fallbericht Levofloxacin

Aus den USA wurde von einem Patienten berichtet, dessen Tod die Autoren des Fallberichts in einen direkten Zusammenhang mit einer beidseitigen Achillessehnenruptur bringen. Der 91-jährige Farmer aus dem mittleren Westen der USA war für sein hohes Alter noch sehr rüstig. Wegen einer Bronchitis wurde er mit Levofloxacin in einer Dosierung von einmal täglich 500 mg behandelt. Für das ausschließlich renal eliminierte Chinolon wäre wohl eine niedrigere Dosierung angezeigt gewesen, denn die geschätzte Creatinin-Clearance des Patienten lag bei nur 32 ml/min. Der Mann hatte bereits in den ersten Tagen der antibakteriellen Therapie Beschwerden in den Bereichen beider Achillessehnen. Am siebten Therapietag klagte der Patient über erhebliche Schmerzen in beiden Fersen. Eine genauere Untersuchung ergab die Diagnose einer beidseitigen Achillessehnenruptur. Die damit verbundene Mobilitätseinschränkung beeinträchtigte die Lebensqualität des betagten Patienten erheblich. Nach einigen Wochen wurde er wegen einer Pneumonie erneut stationär aufgenommen. Die schwere Infektion führte schließlich zum Tod des Patienten. Die Autoren des Fallberichts verglichen die Auswirkungen einer Achillessehnenruptur mit einer Schenkelhalsfraktur bei älteren Patienten, die bekannterweise häufig mit zusätzlichen Komplikationen und einem hohen Risiko verbunden ist [14].

einer ähnlichen Symptomatik wie eine Tendinitis einhergehen kann (Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination).

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 wurden 16 Studien aus den USA, Australien und Europa analysiert, in denen der Zusammenhang zwischen Fluorchinolonen und Sehenschäden untersucht wurde. Darunter sind elf Fall-Kontroll- und fünf Kohorten-Studien. Eine der untersuchten Studien zeigte ein erhöhtes Risiko für Sehnenrisse bei Patienten mit einem Alter über 60 Jahren. Fünf weitere Studien zeigten, dass Patienten, die gleichzeitig mit Fluorchinolonen und Glucocorticoiden behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten ohne Glucocorticoid-Behandlung ein gesteigertes Risiko für Sehnenverletzungen haben [30]. In einer aktuellen Publikation von Daten der US-amerikanischen FDA war für Levofloxacin eine sehr deutliche Assoziation mit Sehnenrupturen ermittelt worden (Tab. 2).

Tab. 2. Fälle von Sehnenruptur in Assoziation mit einer Chinolon-Therapie (FDA-Daten) [mod. nach 1]

Wirkstoff	Anzahl der Fälle	Lebensalter [Jahre]	Gleichzeitige Glucocorticoid-Therapie [%] <sup>1</sup>	EBGM <sup>2</sup>
Levofloxacin	1555	60,0	27,1	55,2
Ciprofloxacin	606	54,5	10,4	20,0
Moxifloxacin	230	54,0	14,7	13,3
Ofloxacin	70	66,7	5,3	8,6
Norfloxacin	30	57,7	2,4	9,6
Enoxacin <sup>3</sup>	-	-	-	-

<sup>1</sup> Anteil der Patienten

<sup>2</sup> EBGM (Empirical Bayes geometric mean): statistische Größe, die auf eine Assoziation zwischen einem Wirkstoff und einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung hinweist, indem sie gemeldete Fälle zu den erwarteten in Verhältnis setzt. Ein EBGM > 2 deutet auf eine Assoziation hin.

<sup>3</sup> Keine Angaben, da in USA nicht im Handel

Tab. 3. Zusammenfassung retrospektiver Studien über die Chinolon-assoziierte Netzhautablösung [mod. nach 9]

Jahr	Autor	Zeitschrift	Land	Patienten	Studiendesign	Risiko signifikant erhöht?
2012	Etminan et al.	JAMA	Canada	Ophthalmologische Patienten	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Ja
2013	Pasternak et al.	JAMA	Dänemark	Allgemeinbevölkerung	Kohorten-Studie	Nein
2014	Chui et al.	J Antimicrob Chemother	Hongkong, Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Selbst-kontrollierte Fallberichte	Nein
2014	Kuo et al.	Clin Infect Disease	Taiwan	Allgemeinbevölkerung	Kohorten-Studie	Ja
2014	Fife et al.	Drug Safety	USA	Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Fall-Kontroll-Studie	Nein
2014	Eftekhari et al.	Drug Safety	UK		Kohorten-Studie	Nein
2014	Kapoor et al.	Ophthalmology	USA		Kohorten-Studie	Nein
2015	Chui et al.	J Antimicrob Chemother		Ophthalmologische Patienten und Allgemeinbevölkerung	Metaanalyse	Nein

Grundlage der Auswertung waren insgesamt 2495 Fälle von Sehnenruptur im Zusammenhang mit der Einnahme eines Chinolons. Die Daten geben zwar keine Information über die relative Häufigkeit der Rupturen, da die Verordnungszahlen nicht bekannt sind und eine gewisse Dunkelziffer berücksichtigt werden muss, sie zeigen aber deutlich, dass für alle Chinolone der Kausalzusammenhang mit Tendopathien eindeutig gesichert ist [1].

### Verursachen Chinolone Netzhautablösungen?

Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse, dass Chinolone Sehnen und andere Bindegewebsstrukturen schädigen können, ist mit epidemiologischen Ansätzen auch untersucht worden, ob eine Netzhautablösung Chinolon-assoziiert sein könnte. Kanadische Wissenschaftler veröffentlichten im Jahr 2012 eine Analyse, die darauf hindeutet, dass Patienten, die mit einem Chinolon behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko für Netzhautablösungen haben. Grundlage waren Daten von Patienten, die innerhalb des definierten Zeitraums von acht Jahren einen Augenarzt aufsuchten. Bei Patienten, die mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko [11]. In der Folge wurden auch in anderen Ländern ähnliche epidemiologische Studien durchgeführt. Vor allem war unklar, ob der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit einem Chinolon und einer Netzhautablösung auch bei Patienten ohne ophthalmologische Grunderkrankung besteht. Es ließ sich jedoch in keiner anderen Studie eine ähnlich deutliche Assoziation erkennen [9] (Tab. 3).

Im Jahr 2013 wurde aus Dänemark berichtet, dass bei einer Analyse, die nicht nur Patienten, die sich in augenärztlicher Behandlung befinden, sondern von der Allgemeinbevölkerung ausgeht, keine signifikante Assoziation zwischen einer Netzhautablösung und der Chinolon-Therapie besteht [24]. Eine bemerkenswerte Studie wurde im Jahr 2014 von Fife und Kollegen veröffentlicht. Um die kanadische Studie mit der gleichen Methode zu wiederholen und die Ergebnisse gegebenenfalls zu bestätigen, nutzten sie Datenbanken mit Patienten aus den USA. Außerdem wurden zusätzlich Daten von etwa 125 Millionen Patienten ausgewertet. Das durch die kanadischen Forscher beschriebene erhöhte Risiko

einer Netzhautablösung bei Behandlung mit Chinolonen im Vergleich zur Behandlung mit Beta-Lactam-Antibiotika konnte auch in dieser Studie nicht bestätigt werden. Auch eine aktuelle Metaanalyse, die alle bisher vorhandenen Daten zusammenfassend auswertet, zeigt keinen signifikanten Zusammenhang [13].

Eine weitere toxische Wirkung, die im Zusammenhang mit Chinolonen diskutiert wird, sind Schädigungen der Aorta, etwa ein Aortenaneurysma oder eine Aortendissektion. Die Autoren einer aktuellen Studie fanden eine Assoziation zwischen einer Risikoerhöhung (Rate-Ratio) für Aortenschäden und einer Chinolon-Verschreibung von 2,43 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,83–3,22), wenn das Arzneimittel innerhalb von 60 Tagen vor dem Ereignis verordnet worden war (*current use*). Lag die Verschreibung länger zurück, wurde das Rate-Ratio mit 1,48 (*past use*) bzw. 1,78 (*prior use*) berechnet. Wie bei jeder epidemiologischen Untersuchung kann nur eine Assoziation, aber kein Kausalzusammenhang ermittelt werden, weil es vielfältige Störmöglichkeiten gibt. Die Epi-

Daten zur Stützung dieser Hypothese liegen bisher vor allem für den Gelenkknorpel von juvenilen Tieren vor.

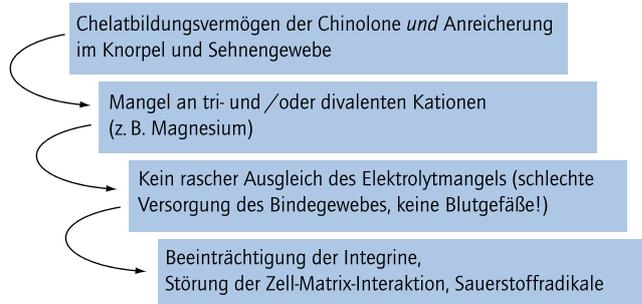
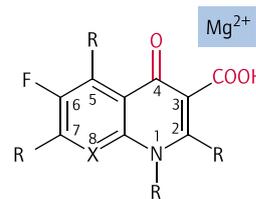


Abb. 2. Pathomechanismus der Chinolon-Wirkungen auf das Bindegewebe Eine Schädigung von Knorpel und Sehne werden wahrscheinlich durch das Chelatbildungsvermögen hervorgerufen. Chinolone bilden Chelate mit Magnesium. Ein Mangel an verfügbarem Magnesium kann nur langsam ausgeglichen werden, was z. B. zur Beeinträchtigung der Integrine und Störung der Zell-Matrix-Interaktion führt.

demiologen stellen die Effekte auf die Aorta in einen Zusammenhang mit Wirkungen der Chinolone auf Bindegewebsstrukturen, wie zum Beispiel Sehnen, bei denen kein Zweifel an einem Kausalzusammenhang besteht. Ausgangspunkt der Überlegungen ist der relativ hohe Kollagenanteil der Aorta [19].

Das Auge und die Aorta sind zwar kollagenhaltige Strukturen im menschlichen Körper (wie praktisch alle Organe!), aber im Unterschied zur Sehne werden sie besser versorgt. Während Knorpel und Sehne bradytrophe, nicht vaskularisierte Gewebe sind, erhalten die Kollagenschichten in anderen Organen rascher und unmittelbarer Nährstoffe aus dem Blut. Wahrscheinlich schädigen die Chinolone Knorpel und Sehne, weil sie mit Magnesium Chelate bilden und der Mangel an funktionell verfügbarem Magnesium nicht rasch ausgeglichen werden kann [28] (Abb. 2). Nur in jenen Organen, die *nicht* vaskularisiert sind, führt dies wahrscheinlich zu Schäden. Daher ist der Analogieschluss zwischen Sehne, Retina und Aorta nicht nachvollziehbar. Es muss daher abgewartet werden, ob sich die in dieser Studie beschriebenen Veränderungen der Aorta in einer unabhängig durchgeführten Studie bestätigen lassen.

### Zwischenfazit

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass bei einer Chinolon-Therapie ein Risiko für Tendopathien besteht. Auch bei jüngeren Patienten und ohne gleichzeitige Behandlung mit Glucocorticoiden können diese auftreten. Eine Achillessehnenruptur hat für die betroffenen Patienten erhebliche Konsequenzen, die nicht unterschätzt werden sollten. Eine Studie, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Chinolonen und einer Netzhautablösung zeigte, hat große Beachtung gefunden. Weitere Analysen ergaben jedoch *keine* signifikante Assoziation zwischen Medikation und unerwünschter Wirkung. Abzuwarten bleibt, ob die kürzlich beschriebene Assoziation zwischen Chinolonen und Schäden der Aorta bestätigt werden können. Nur weil Sehnen durch Chinolone geschädigt werden können, lässt sich nicht ableiten, dass andere kollagenreiche Gewebe eine mögliche Zielstruktur für Chinolone sind.

### Kardiale Arrhythmien – eine schwerwiegende Nebenwirkung

Arzneimittel verschiedener Wirkstoffgruppen, darunter auch einige Antiinfektiva, können im EKG eine Verlängerung des QT-Intervalls auslösen. Dadurch wird das Risiko für Tachykardien erhöht und Torsades de pointes können zum plötzlichen Herztod führen [23]. Insbesondere für Patienten mit kardialen Grunderkrankungen kann dieser kardiotoxische Effekt schwerwiegende bis tödliche Folgen haben.

### Makrolide

Kardiale Arrhythmien können unter anderem durch Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin hervorgerufen werden. Die Fachinformationen enthalten entsprechende Warnhinweise. Bei Patienten

mit Herzrhythmusstörungen sind Makrolide kontraindiziert. Ein Risiko für den plötzlichen Herztod besteht auch bei gleichzeitiger Gabe von Makroliden zusammen mit QT-verlängernden Arzneimitteln, die über das Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) metabolisiert werden, da Makrolide dieses wichtige metabolisierende Enzym inhibieren [26].

Eine aktuelle Publikation aus China beschreibt eine Metaanalyse, bei der die Daten aus 33 Studien mit insgesamt mehr als 20 Millionen Patienten (59,9% Frauen) ausgewertet wurden. Untersucht wurde die Assoziation zwischen Makrolid-Einnahme und plötzlichem Herztod, ventrikulärer Tachykardie sowie die kardiovaskuläre Mortalität insgesamt. Die Autoren ermittelten ein erhöhtes relatives Risiko für einen plötzlichen Herztod oder Tachyarrhythmien bei Einnahme eines Makrolids (RR 2,42). Patienten, bei denen die Makrolid-Einnahme schon bis zu einem Jahr zurücklag, zeigten für die gleichen Endpunkte ein deutlich geringeres Risiko (RR 1,52) [5].

Azithromycin unterscheidet sich in seinem Makrolidring von den klassischen Makroliden und wird daher auch als Azalid bezeichnet. Es zeigt sowohl in Tierexperimenten als auch in klinischen Studien ein geringeres Potenzial für Arrhythmien als andere Makrolide [21].

Auch das Interaktionsrisiko ist sehr gering und kaum relevant. Eine im Jahr 2012 veröffentlichte Studie aus den USA weist jedoch darauf hin, dass auch eine Behandlung mit Azithromycin mit einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmien verbunden ist. Die Wissenschaftler analysierten Daten von 350 000 Patienten aus Tennessee (USA), die in dem Zeitraum von 1992 bis 2006 mit Azithromycin behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 49 Jahren. 77,5% waren Frauen. Im Gegensatz zu Deutschland wird Azithromycin in den USA nicht über drei Tage, sondern üblicherweise für fünf Tage bei gleicher Gesamtdosis verordnet. Die Auswertung ergab ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit Todesfolge während der Therapie. Insgesamt war das Risiko mit 47 zusätzlichen Todesfällen pro einer Million Behandlungen jedoch sehr gering. Ein höheres Risiko bestand bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen (245 zusätzliche Fälle pro eine Million Behandlungen). Für Patienten, die im gleichen Zeitraum mit Amoxicillin behandelt wurden, wurde keine entsprechende Risikoerhöhung ermittelt. Außerdem wurde bei der Auswertung ein Vergleich mit zwei Chinolonen vorgenommen. Dieser ergab, dass Azithromycin-behandelte Patienten ein höheres Risiko für kardiale Ereignisse haben als Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden. Kein signifikanter Unterschied bestand dagegen im Vergleich mit Levofloxacin-behandelten Patienten [25].

### Chinolone

Die Datenlage zur Kardiotoxizität der Chinolone ist widersprüchlich. Als mögliche Gründe kommen Unterschiede in der Studienpopulation, im Studiendesign und in den Endpunkten infrage. Unter den drei heute überwiegend eingesetzten Chinolonen ist das Potenzial zur QT-Verlängerung offenbar bei Ciprofloxacin geringer und bei Moxifloxacin etwas höher als bei Levofloxacin. Bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen, gleichzeitiger Gabe von Antiar-

rhythmika oder Elektrolytstörungen muss generell das Potenzial der Chinolone zur QT-Verlängerung berücksichtigt werden [20].

### Zwischenfazit

Makrolide einschließlich Azithromycin können kardiale Arrhythmien hervorrufen. Azithromycin war im Vergleich zu Amoxicillin in einer Studie signifikant häufiger mit plötzlichen kardiovaskulären Todesfällen assoziiert. Eine weitere Studie zeigt, dass die Risiken für ventrikuläre Tachyarrhythmien und plötzlichen Herztod bei Einnahme von Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin erhöht sind, die Gesamtsterblichkeit bleibt hingegen unverändert. Bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen sollte eine Therapie mit Makroliden besonders überdacht werden. Um eine Therapie mit Makroliden sicherer zu machen, sollten alle bekannten Kontraindikationen berücksichtigt werden.

### Daptomycin – Vorsicht bei Komedikation!

Daptomycin gehört zur Gruppe der zyklischen Lipopeptide und wird zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Bakterien eingesetzt. Besondere Bedeutung hat das Antibiotikum bei der Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterococcus-Stämme (VRE). Eingesetzt wird es vor allem für die Behandlung von Weichteilsinfektionen und bei einer durch S. aureus hervorgerufenen Endokarditis [2].

### Wird die myotoxische Wirkung von Daptomycin durch Statine verstärkt?

Obwohl in toxikologischen Studien festgestellt wurde, dass Daptomycin Myopathien verursachen kann, erwies es sich in der klinischen Prüfung bei einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht und einmal täglicher Verabreichung als gut verträglich. Es wird empfohlen, während der andauernden

#### Fallbericht Daptomycin

Ärzte aus Memphis, Tennessee (USA) berichteten über eine Patientin, die wegen infektiöser Komplikationen einer Hüftgelenkprothese behandelt werden musste. Anfänglich erhielt die Patientin Vancomycin und zusätzlich eine Dauermedikation lipidsenkender Arzneimittel. Nach zwei Wochen wurde die Therapie mit Daptomycin in einer täglichen Dosierung von 7,2 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt. Eine Serumcreatininkonzentration von 1,5 mg/dl wurde gemessen und die Creatinin-Clearance mit 24,6 ml/min berechnet. Wegen der eingeschränkten Nierenfunktion wurde das Dosierungsintervall nach vier Tagen auf 48 Stunden verlängert. Nach 16-tägiger Behandlung mit Daptomycin zeigten sich bei der Patientin Symptome einer Myopathie. Die Plasmakonzentration der Creatin-Phosphokinase (CPK) lag bei deutlich erhöhten 8995 E/l, (normal bis 234 E/l). Die Ärzte ersetzten Daptomycin durch Linezolid. Eine Woche nach dem Ende der Behandlung mit Daptomycin waren die erhöhten Laborwerte für Creatinin und CPK wieder im normalen Bereich [22].

Therapie mindestens einmal pro Woche die Plasmakonzentration der Creatin-Phosphokinase (CPK) zu bestimmen. Auf diese Weise können eventuell auftretende Myopathien rechtzeitig erkannt werden. Liegt bei einem Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion vor, muss die Dosis entsprechend angepasst werden, da Daptomycin renal eliminiert wird. Ist die Creatinin-Clearance geringer als 30 ml/min, soll das Intervall zwischen den Infusionen nicht 24 sondern 48 Stunden betragen [12].

Unter Berücksichtigung der Behandlungsrichtlinien treten schwer verlaufende Myopathien bei Behandlung mit Daptomycin offenbar nicht auf. Im Fall einer Patientin (**Fallbericht Daptomycin**) haben mehrere Faktoren dazu beigetragen, dass es zu solch einer kritischen Situation kam. Die reduzierte Nierenfunktion wurde nicht von Anfang an berücksichtigt und die Patientin erhielt zusätzlich Arzneimittel, die zu einer Rhabdomyolyse beigetragen haben könnten. Die Lipidsenker Simvastatin und Nicotinsäure gehörten ebenso zur Medikation wie Esomeprazol. Beide Lipidsenker besitzen bekanntermaßen ein myotoxisches Potenzial.

Bislang ist nur wenig bekannt über eine mögliche synergistische Wirkung von Daptomycin und anderen potenziell myotoxischen Arzneistoffen. Im Jahr 2014 wurde in den USA aus diesem Anlass eine retrospektive Studie durchgeführt, in der Daten von 49 Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Daptomycin und Statinen bekamen, ausgewertet wurden. Ihre Daten wurden mit denen von 171 Patienten, die nur mit Daptomycin behandelt wurden, verglichen (Tab. 4). Es konnte festgestellt werden, dass unter den Patienten, die beide Arzneimittel erhalten hatten, 6,1% Myalgien entwickelten, wohingegen es nur bei 2,9% der Patienten, die nur das Lipopeptid-Antibiotikum bekamen, auftrat. Ebenso unterschiedlich war die Erhöhung der CPK. In der Kombinationsgruppe traten bei 10% der Patienten Werte von > 1000 E/l auf und auch die Abbruchrate der Therapie war höher (6,1%). Bei den Patienten, die nur mit Daptomycin behandelt wurden, fand man nur bei etwa 5% eine Erhöhung der CPK und auch die Abbruchrate war geringer (3,5%). Obwohl Unterschiede zwischen den Gruppen existieren, sind diese nach den üblichen Kriterien nicht statistisch signifikant. Daher ist es notwendig, zusätzliche prospektive Untersuchungen an noch größeren Patientengruppen vorzunehmen. Nur so können die Risiken einer kombinierten Gabe besser abgeschätzt werden [2].

Tab. 4. Vergleich zwischen Daptomycin-Therapie mit und ohne gleichzeitiger Statin-Behandlung [mod. nach 2]

Nebenwirkung	Daptomycin und Statin (n=49)	Nur Daptomycin (n=171)
CPK > 1000 E/Liter	10,2 %	5,2 %
Muskelschmerzen/Myalgien	6,1 %	2,9 %
Therapieabbruch wegen muskuloskelettaler Toxizität	6,1 %	3,5 %

### Zwischenfazit

Schwerwiegende Myopathien können bei einer Behandlung mit Daptomycin auftreten. Zu den Risikofaktoren gehören eine zu hohe Dosierung des Wirkstoffs sowie eine nicht berücksichtigte Niereninsuffizienz. Auch

nach Kombinationstherapie von Daptomycin mit HMG-CoA-Reductasehemmern (Statinen) wurden häufiger Myopathien beobachtet. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Höhe des Risikos besser abschätzen zu können.

## Vancomycin – lange bekannt und immer noch im Einsatz?

Vancomycin ist ein wichtiges Antibiotikum für die Behandlung von schweren Infektionen mit grampositiven Erregern. Seit 1956 wird Vancomycin therapeutisch verwendet. Die übliche Dosierung beträgt zweimal täglich 1,0 g intravenös. Zur Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) gilt es als das Mittel der ersten Wahl. Durch eine steigende Anzahl an Methicillin-resistenten Staphylokokken-Stämmen mit reduzierter Suszeptibilität für Vancomycin besteht immer häufiger die Notwendigkeit, hohe Dosen bei einer Behandlung einzusetzen oder auf andere Präparate auszuweichen.

### Nephrotoxizität von Vancomycin

Angeichts der sinkenden Empfindlichkeit der Erreger wurden höhere Dosierungen von 4,0 g und mehr pro Tag empfohlen. Heute wird bei der Therapie die Einhaltung von Talspiegeln oberhalb von 15 mg/l als Ziel angesehen. Jedoch wird diskutiert, in welchem Ausmaß das Risiko für nephrotoxische Wirkungen durch die höheren Dosierungen steigt. In einigen retrospektiven Studien wurden höhere Creatinin-Werte bei betroffenen Patienten beobachtet. Unklar bleibt jedoch häufig, ob diese Befunde Folge oder Ursache der höheren Vancomycin-Spiegel sind.

Über den nephrotoxischen Wirkungsmechanismus liegen bis heute nur wenige Informationen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten sich oxidativer Stress und mitochondriale Schädigungen, diese führen wiederum zu inflammatorischen Reaktionen und schließlich auch zu Nekrosen im Nierengewebe. Es konnte ein protektiver Effekt durch Antioxidanzien wie N-Acetylcystein oder Vitamin E im Tiermodell nachgewiesen werden. Bisher ist nicht bekannt, ob dies auch für den Menschen relevant ist [8, 15].

Aus bisher publizierten klinischen Studien können bereits einige Risikofaktoren der Vancomycin-assoziierten Nephrotoxizität abgeleitet werden. Dazu gehören beispielsweise die gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln, eine hohe Dosierung und eine längere Behandlungsdauer. Viele dieser Risikofaktoren werden bereits in der klinischen Routine berücksichtigt, da sie allgemein bekannt sind. Ein zunehmendes Problem stellen übergewichtige Patienten dar. Sie werden häufig mit zu hohen Dosierungen behandelt. Das Verteilungsvolumen des Antibiotikums erhöht sich nicht proportional zum Körpergewicht, was in diesen Fällen meist nicht berücksichtigt wird. Bei adipösen Patienten wird eine Spiegelbestimmung des Antibiotikums empfohlen, da es in diesen Fällen keine speziellen Dosierungsempfehlungen gibt [15, 32].

Entscheidend für eine antibakterielle Wirkung von Vancomycin ist die Zeitdauer, während der die Plasmakonzentration des Antibiotikums oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers liegt. Ein geeigneter

Applikationsweg, um dies zu erreichen, sollte eine kontinuierliche Dauerinfusion sein. Für Vancomycin wird diese Dauerinfusion von Fachgesellschaften wie der IDSA (Infectious disease society of america) derzeit jedoch nicht empfohlen. Italienische Infektiologen haben verfügbare Daten zu einer kontinuierlichen Dauerinfusion in einer Metaanalyse gesichtet. Dazu werteten sie sechs Studien mit insgesamt 443 Patienten aus. Es handelte sich überwiegend um Beobachtungsstudien; nur eine randomisierte, kontrollierte Studie lag vor. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde mit einer kontinuierlichen Dauerinfusion behandelt. Die Rate an nephrotoxischen Reaktionen bei Dauerinfusion war signifikant geringer. Die Autoren fordern daher weitere randomisierte klinische Studien. Nur so kann ein möglicher Vorteil einer Dauerinfusion mit Vancomycin gegenüber der intermittierenden Gabe fundiert analysiert werden. Insbesondere stellt sich die Frage, ob es bei dieser Applikationsform einen Einfluss auf die Überlebenschancen der Patienten gibt [4].

In einer Studie mit prospektivem Design aus dem Jahr 2011 wurden ebenfalls die Beziehung zwischen der nephrotoxischen Wirkung von Vancomycin und den Plasmakonzentration untersucht [3]. Es wurden 288 an einer MRSA-Infektion erkrankte Patienten betrachtet, die in einem US-amerikanischen Krankenhaus behandelt wurden. Initial lagen bei jedem zweiten der untersuchten Patienten die Talspiegel bei 15 mg/l oder höher. Die Nephrotoxizität wurde definiert als Anstieg des Serumcreatinins von mehr als 50% über den Ausgangswert oder um 0,5 mg/dl bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen. Bei knapp 30% der Patienten mit hohen Talspiegeln (> 15 mg/l) kam es unter diesen Bedingungen zu nephrotoxischen Reaktionen; unter den Patienten mit niedrigen Talspiegeln von ≤ 15 mg/l nur bei 8,9%. Des Weiteren ergab eine statistische Auswertung, dass bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe das Risiko im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe erhöht war. Dieses Ergebnis war überraschend. Gründe dafür bleiben bislang ungeklärt.

**Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann** ist Arzt für Pharmakologie und Toxikologie und Professor für Toxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zu den Schwerpunkten seiner wissenschaftlichen Arbeiten zählen reproduktionstoxikologische und immuntoxikologische Fragestellungen. Im Fokus stehen dabei die toxischen, unerwünschten Wirkungen von Antiinfektiva. Er leitet den weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie der Charité und ist Mitherausgeber der Zeitschrift für Infektionstherapie.



**Theresa Martin M. Sc.** absolvierte den Bachelor of Science in Biochemie an der Universität Potsdam und den Masterstudiengang Toxikologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Sie arbeitet als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann an der Charité.



Eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie aus Australien untersuchte 158 Patienten, die aufgrund einer MRSA-Infektion mit Vancomycin behandelt wurden. Endpunkt dieser Untersuchung war die Nephrotoxizität von Vancomycin beziehungsweise eine akute Nierenschädigung. 14 dieser untersuchten Patienten waren nach Behandlung mit dem Antibiotikum von einer akuten Nierenschädigung betroffen. Es zeigte sich, dass hohe Talspiegel mit der nephrotoxischen Wirkung von Vancomycin in Verbindung stehen, denn jeder der 14 betroffenen Patienten hatte einen mittleren Talspiegel von 20 mg Vancomycin/Liter Serum. Das Risiko für eine akute Nierenschädigung wurde durch die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden zusätzlich erhöht. Leider liegen kaum Daten zu Typ oder Dauer der Aminoglykosid-Therapie vor, weshalb keine genauere Aussage zu diesem Zusammenhang gemacht werden kann und weitere Untersuchungen erforderlich sind. Allgemein wird auch hier empfohlen, eine strenge Überwachung und Dosisanpassung bei der Behandlung mit Vancomycin einzuhalten [16].

### Zwischenfazit

Die prospektive Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für nephrotoxische Reaktionen auf Vancomycin bei erhöhten Serumkonzentrationen. Bei Patienten mit Talspiegeln oberhalb von 15 mg Vancomycin/Liter Serum war das Risiko um das Dreifache erhöht im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Talspiegeln. Dieses erhöhte Risiko für Patienten mit hohen Serumspiegeln wurde auch in einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie aus Australien bestätigt. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion ist unerlässlich, wenn Vancomycin in höheren Dosierungen zur Behandlung eingesetzt wird.

### Fazit

In diesem Übersichtsartikel wurden einige toxische Wirkungen ausgewählter Antibiotika näher betrachtet. Die Häufigkeit der toxischen Wirkungen ist sehr unterschiedlich, in allen Fällen sind sie abhängig von der Dosierung. Daraus folgt, dass eine Dosisreduktion beziehungsweise bei renal eliminierten Wirkstoffen die Beachtung einer eingeschränkten Nierenfunktion eine wesentliche Maßnahme darstellt, um die Sicherheit der Therapie zu erhöhen. Darüber hinaus ist es notwendig, die jeweiligen Risikofaktoren zu kennen, die zu unerwünschten Wirkungen beitragen können.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Toxic effects of antibiotics

Antibiotics are commonly used for the therapy of bacterial infections. Although an ideal antibiotic should not affect the human organism and its functions, any antibiotic therapy is associated with certain risks. Antibiotics can cause toxic effects and in rare cases this leads to serious consequences. In this overview, some toxic effects of selected antibiotics are discussed. Other possible risks of antibacterial therapy, such as the microbiologically induced effects, will not be discussed here. Side effects such as diarrhea and candida infections should be taken into account whenever antibiotics are applied.

**Key words:** Quinolones, macrolide antibiotics, daptomycin, statins, vancomycin, Achilles tendon rupture, retinal detachment, cardiac arrhythmias, myopathy, nephrotoxicity

### Literatur

1. Arabyat RM, Raisch DW, McKoy JM, Bennett CL. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1653–60.
2. Bland CM, Bookstaver PB, Lu ZK, Dunn BL, et al.; Southeastern Research Group Endeavor (SERGE-45). Musculoskeletal safety outcomes of patients receiving daptomycin with HMG-CoA reductase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5726–31.
3. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5475–9.
4. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:17–24.
5. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2173–84.
6. Chui CS, Man KK, Cheng CL, Chan EW, et al. An investigation of the potential association between retinal detachment and oral fluoroquinolones: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2563–7.
7. Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:971–8.
8. Dieterich C, Puey A, Lin S, Swezey R, et al. Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicol Sci* 2009;107:258–69.
9. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:25–39.
10. Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, Chen J, et al. Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2014;23:745–52.
11. Etmninan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307:1414–9.
12. Fachinformation Cubicin.
13. Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, et al. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf* 2014;37:171–82.
14. Gottschalk AW, Bachman JW. Death following bilateral complete Achilles tendon rupture in a patient on fluoroquinolone therapy: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:1.
15. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011;69:379–83.
16. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, et al. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:594–9.
17. Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology* 2014;121:1269–73.
18. Kuo SC, Chen YT, Lee YT, Fan NW, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58:197–203.
19. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015;175:1839–47.
20. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: A risk perspective. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1198–206.
21. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218–25.
22. Odero RO, Cleveland KO, Gelfand MS. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the co-administration of daptomycin and an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1299–300.
23. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis* 2006;43:1603–11.
24. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA* 2013;310:2184–90.

25. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.
26. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089–96.
27. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014:367–8.
28. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:194–200.
29. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:497–505.
30. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon injury and fluoroquinolone use: A systematic review. *Drug Saf* 2013;36:709–21.
31. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, Silva JT, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015;60:1642–9.
32. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:95–101.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

### Herausgeber

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

### Redaktion

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

### Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
 Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
 Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

### Anzeigen

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

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

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
 Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart  
 Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
 E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

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

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht 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 unver-

langt 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.



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

ISSN 0723-6913

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

# Aus Forschung und Entwicklung

## Gerinnungshemmung

### Andexanet alfa als Antidot gegen Faktor-Xa-Hemmer vielversprechend

Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) oder auch Nicht-Vitamin-K-Antagonisten stellen eine Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) dar und haben die Gerinnungshemmung in vielerlei Hinsicht vereinfacht. Allerdings gab es bisher bei einer akuten Blutung weder für VKA noch für NOAKs ein wirksames Antidot, das die Gerinnungsfähigkeit des Blutes schnell wieder normalisieren würde. Mit Andexanet alfa liegt nun ein Wirkstoff vor, der in einer ersten klinischen Studie die Wirkung der NOAKs Apixaban und Rivaroxaban in Minutenschnelle aufhebt.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass NOAKs in Wirksamkeit und Sicherheit den VKA zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen mindestens ebenbürtig oder sogar

überlegen sind. Die NOAKs Apixaban und Rivaroxaban hemmen direkt den Gerinnungsfaktor Xa und sind unter anderem bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe sowie zur Therapie und Sekundärprophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien zugelassen.

NOAKs haben wenige Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, sie sind einfach zu dosieren und erfordern keine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter. Demgegenüber stand bisher ein fehlendes Antidot, das im Falle einer akuten Blutung oder bei einer Notfall-OP die Gerinnungsfähigkeit des Blutes schnell wiederherstellt [1]. Auch für VKA steht kein Antidot zur Verfügung. Für den Thrombininhibitor Dabigatran, der ebenfalls zu den NOAKs zählt, wurde allerdings mittlerweile das Antidot Idarucizumab erfolgreich getestet [2] und zugelassen. Nun wird mit Andexanet alfa auch ein Antidot der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban erprobt. Ebenfalls zur Klasse der Faktor-Xa-Inhibitoren gehört Edoxaban, das in der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht wurde.

#### Andexanet alfa

Andexanet alfa ist ein rekombinanter modifizierter Faktor Xa, der keine enzymatische Aktivität besitzt und daher auch nicht als Gerinnungsfaktor wirkt. Es bindet mit einer hohen Affinität an die Faktor-Xa-Inhibitoren und ver-

hindert so deren Bindung an den humanen Faktor Xa im Blut und die so induzierte Gerinnungshemmung. Der Wirkstoff wird intravenös gespritzt und wirkt sowohl gegen die direkten als auch gegen die indirekten Faktor-Xa-Hemmer.

#### Studiendesign

Andexanet wurde in zwei getrennten Studien mit Apixaban (ANNEXA-A) oder Rivaroxaban (ANNEXA-R) getestet [3] (Tab. 1 und 2). Die Probanden erhielten jeweils über vier Tage das Antikoagulanz gefolgt von einer Bolusgabe Andexanet. Im zweiten Teil der Studien folgte nach der viertägigen Antikoagulation eine Bolusgabe Andexanet mit anschließender kontinuierlicher Infusion von Andexanet über zwei Stunden.

Tab. 1. Studiendesign von ANNEXA-A (für Apixaban) [ClinicalTrials.gov]

Studienobjekt	Aufhebung der Apixaban-Antikoagulation
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Studienteilnehmer	Gesunde und ältere Freiwillige (50–75 Jahre)
Intervention	Apixaban 2-mal 5 mg/Tag für 3,5 Tage An Tag 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andexanet alfa 400 mg i. v. (30 mg/min) (n=24) oder</li> <li>• Andexanet alfa 400 mg i. v. (30 mg/min) + Andexanet alfa 480 mg i. v. (4 mg/min) (n=23)</li> <li>• Placebo (n=17)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Mittlere prozentuale Änderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Plasmakonzentration ungebundenen Apixabans</li> <li>• Thrombinsynthese</li> </ul>
Sponsor	Portola Pharmaceuticals, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Johnson & Johnson
Studienregisternummer	NCT02207725 (ClinicalTrials.gov)

Tab. 2. Studiendesign von ANNEXA-R (für Rivaroxaban) [ClinicalTrials.gov]

Studienobjekt	Aufhebung der Rivaroxaban-Antikoagulation
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Studienteilnehmer	Gesunde und ältere Freiwillige (50–75 Jahre)
Intervention	Rivaroxaban 20 mg/Tag für 4 Tage An Tag 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andexanet alfa 800 mg i. v. (30 mg/min) (n=27) oder</li> <li>• Andexanet alfa 800 mg i. v. (30 mg/min) + Andexanet alfa 960 mg i. v. (8 mg/min) (n=26)</li> <li>• Placebo (n=27)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Mittlere prozentuale Änderung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Plasmakonzentration ungebundenen Rivaroxabans</li> <li>• Thrombinsynthese</li> </ul>
Sponsor	Portola Pharmaceuticals, Bayer, Johnson & Johnson, Pfizer, Bristol-Myers Squibb
Studienregisternummer	NCT02220725 (ClinicalTrials.gov)

## Normalisierung der Gerinnung innerhalb von Minuten

Sowohl unter Therapie mit Apixaban als auch mit Rivaroxaban führte Andexanet innerhalb von zwei bis fünf Minuten zu einer signifikanten Abnahme der Anti-Faktor-Xa-Aktivität um 94% (ANNEXA-A) bzw. 92% (ANNEXA-R) gegenüber Placebo (94% vs. 21%,  $p < 0,001$  bzw. 92% vs. 18%,  $p < 0,001$ ). Allerdings kam es bei beiden Antikoagulanzen nach der Bolusgabe rasch zu einem erneuten Anstieg der Anti-Faktor-Xa-Aktivität.

Wurde eine Infusion Andexanet über zwei Stunden an die Bolusgabe angeschlossen, konnte die Wirkung für ein bis zwei Stunden nach Beendigung der Infusion erhalten bleiben und kehrte dann auf das Placebo-Niveau zurück (Abb. 1 auf [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)).

Die Thrombinsynthese war bei 100% der mit Apixaban behandelten Probanden innerhalb von zwei bis fünf Minu-

ten wiederhergestellt gegenüber 11% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Bei den mit Rivaroxaban behandelten Probanden war dies bei 96% der Fall gegenüber 7% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

Pharmakologisch aktiv ist lediglich das im Plasma ungebunden vorliegende Antikoagulum. Die mittlere Konzentration ungebundenen Apixabans konnte in der Verum-Gruppe innerhalb von zwei bis fünf Minuten nach Gabe von Andexanet signifikant gegenüber der Placebo-Gruppe gesenkt werden (Reduzierung um 9,3 ng/ml vs. 1,9 ng/ml,  $p < 0,001$ ). Ähnliche Ergebnisse waren unter Rivaroxaban zu beobachten (Reduzierung um 23,4 ng/ml vs. 4,2 ng/ml,  $p < 0,001$ ).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie eine Thrombose traten nicht auf.

### Ausblick

Zurzeit läuft die einarmige Studie ANNEXA-4, in der untersucht werden

soll, ob Andexanet tatsächlich klinische Blutungen stoppen kann. In diese Studie eingeschlossen werden Patienten mit einer akuten Blutung unter Therapie mit den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder dem indirekten Faktor-Xa-Inhibitor und niedermolekularen Heparin Enoxaparin.

### Literatur

1. Ymer HM, et al. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:967–77; online unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485791/> (Zugriff am 11.02.2016).
2. Pollack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
3. Siegal DM, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24.

Dr. Marianne Schoppmeyer,  
Nordhorn

# Therapiehinweise

## Schmerztherapie bei Morbus Parkinson

### Die PANDA-Studie

Für Patienten mit Parkinsonsyndrom und ausgeprägten Schmerzen ergab sich in einer kleinen randomisierten Studie ein positiver Trend, aber keine signifikante Überlegenheit für den Einsatz von Opioiden.

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

Viele Patienten mit Parkinson-Krankheit leiden unter chronischen Schmerzen wie muskuloskelettalen Schmerzen, aber auch Schmerzen im Bereich des Abdomens und des Gesichtes. Ein Teil dieser Schmerzen wird durch die Grunderkrankung akzentuiert. Eine gute randomisierte Studie zur Therapie schwerwiegender Schmerzen bei Patienten mit Parkinson Syndrom lag bisher nicht vor.

In die Phase-II-Studie PANDA wurden Parkinson-Patienten mit einem Hoehn-&-Yahr-Stadium II bis IV eingeschlossen (Tab. 1). Die Patienten hatten im Mittel einen Wert von 6 auf einer Schmerzskala von 0 bis 10 innerhalb von 24

Stunden. Sie wurden über 16 Wochen entweder mit Oxycodon plus Naloxon (Targin®) oder Placebo behandelt. Die Initialdosis betrug 5 mg Oxycodon/2,5 mg Naloxon zweimal täglich und die Maximal-Dosis 20/10 mg zweimal täglich. Der primäre Endpunkt war der mittlere 24-Stunden-Schmerzscore nach 16 Wochen.

In die Studie wurden 202 Patienten eingeschlossen, von denen 93 das Opioid und 109 Placebo erhielten. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt und je die Hälfte waren Männer und Frauen. Das Parkinson-Syndrom bestand im Mittel seit 7 Jahren und die chronischen Schmerzen seit 3,5 Jah-

Tab. 1. Design der PANDA-Studie [nach Trenkwalder C, et al. 2015]

Erkrankung	Morbus Parkinson
Studienziel	Oxycodon/Naloxon bei Schmerzen durch schweren Morbus Parkinson
Typ/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Design	Randomisiert, parallel, Placebo-kontrolliert, doppel-blind, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	202 (Hoehn-&-Yahr Stadium II–IV)
Intervention	Oxycodon/Naloxon-Retardtabletten (Initialdosis 5 mg Oxycodon/2,5 mg Naloxon, zweimal täglich), $n = 93^1$ Placebo; $n = 109^2$
Primärer Endpunkt	Mittlerer 24-Stunden-Schmerzscore nach 16 Wochen
Sponsor	Mundipharma Research
Registernummer	2011-002901-31 (EudraCT)

<sup>1</sup>Endanalyse:  $n = 88$ ; <sup>2</sup>Endanalyse:  $n = 106$

ren. Der mittlere 24-Stunden-Schmerzscore betrug zu Beginn der Studie 7,3. Die meisten der Patienten hatten muskuloskelettale Schmerzen. Der mittlere 24-Stunden-Schmerzscore

nach 16 Wochen betrug in der Opioid-Gruppe 5,0 und in der Placebo-Gruppe 5,6. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,058 nicht signifikant. Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine großen Unterschiede. Erwartungsgemäß waren Übelkeit und Obstipationen in der Verum-Gruppe häufiger.



### Kommentar

Diese relativ kleine Studie zeigt einen Trend, aber keine signifikante Über-

legenheit bei Einsatz eines potenten Opioids zur Behandlung ausgeprägter Schmerzen bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. Die Tatsache, dass die Studie statistisch ohne Signifikanz ausging, mag auf die relativ geringe Zahl der Patienten zurückzuführen sein. Weitaus bedeutsamer ist wahrscheinlich die Tatsache, dass ganz unterschiedliche Schmerzerkrankungen und Schmerztypen in die Studie aufgenommen wurden. Die Parkinson-Sym-

ptomatik wurde durch den Einsatz des Opioids nicht verschlechtert.

### Quelle

Trenkwalder C, et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14:1161-70.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Kongresse, Symposien, Konferenzen

### Bipolare affektive Störung

#### Personalisierte Therapie mit Lithium

Bei Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung ist Lithium ein etabliertes Therapiekonzept zur Rezidivprophylaxe. Doch nicht alle Patienten sprechen auf diese Behandlung an. Der Einsatz erfolgt zurzeit nach dem Prinzip „trial and error“, wobei allerdings klinische Prädiktoren eine prognostische Aussage erlauben. Deshalb stellt sich die Frage, ob es prädiktive Genmarker gibt, die eine Wirksamkeit zuverlässig voraussagen können und somit eine personalisierte Therapie ermöglichen. Das Thema wurde im Rahmen eines Symposiums bei der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2015 diskutiert.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird Lithium (als Lithium-Salz) bei affektiven Störungen insbesondere bei bipolaren Erkrankungen eingesetzt. Eine suizidverhütende Wirkung konnte nachgewiesen werden [1]. Nach oraler Gabe dissoziieren die Lithium-Salze unterschiedlich schnell, wobei die eigentlich wirksamen Lithium-Ionen freigesetzt werden. Um die richtige Dosis zu finden, muss der Lithium-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden: Die therapeutische Breite ist schmal, und die individuell erforderliche Dosis variiert stark. Die Responderrate liegt bei etwa 30%, wobei ein Drittel der Patienten zumindest mindestens einen Rückfall unter Lithium erlebt.

#### Prädiktive Faktoren

Im Rahmen einer Metaanalyse wurden prädiktive klinische Faktoren ermittelt. Als günstig erwiesen sich isolierte Krankheitsepisoden, ein höheres Alter

bei der Ersterkrankung, die Reihenfolge Manie – Depression – Remission, eine hohe soziale Schicht, eine gute soziale Unterstützung, dominante Persönlichkeit und eine gute Therapieadhärenz. Ungünstig bezüglich des Ansprechens auf Lithium erwiesen sich die Reihenfolge Depression – Manie – Remission, Arbeitslosigkeit, Stress, eine lange Krankheitsdauer bei Therapiebeginn und hoher Neurotizismus [2].

#### Entschlüsselung des Wirkungsmechanismus

Lange Zeit war der Wirkungsmechanismus der Lithium-Therapie unbekannt. Erst in den letzten Jahren gelang eine teilweise Entschlüsselung. Lithium entfaltet seine Wirkung auf verschiedenen Ebenen. So kommt es zu strukturellen Veränderungen im Gehirn: Es verhindert die Abnahme des Volumens in bestimmten Arealen, wirkt also neuroprotektiv. Auf der biochemischen

Ebene werden Magnesium-abhängige Enzyme gehemmt, unter anderem die Inositolmonophosphatase. Dies führt wiederum zu einer Verarmung an Myo-Inositol. Folge ist eine Beeinträchtigung oder Funktionshemmung des Phosphatidylinositol(PI)-Systems. Daran ist auch eine Modulation der Gen-Transkription beteiligt, und zwar über das Natrium/Myo-Inositol-Cotransporter-1 (SMIT1)-Gen. Dieses Gen reguliert den Myo-Inositol-Stoffwechsel in verschiedenen Hirnarealen und stellt eine potenzielle Schlüsselstelle für eine personalisierte Lithium-Therapie dar. In experimentellen Studien konnte eine ausgeprägte Wirkung der Lithium-Salze auf die SMIT1-Expression in Granulozyten gezeigt werden. Ein weiteres Gen, das bei der Lithium-Wirkung eine Rolle spielen könnte, ist das für die Glykogensynthase-Kinase 3 beta (GSK3b) kodierende. GSK3b wird ebenfalls durch Lithium gehemmt und spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Apoptose, Plastizität und Integrität neuraler Zellen. Die Analyse der Genotypen zeigte, dass etwa 60% der Patienten einen vorteilhaften Genotyp aufweisen und die genetische Signatur eine gewisse Responseprädiktion erlaubt.

#### Das Problem der Gewichtszunahme

Nicht nur bei der erwünschten Wirkung, sondern auch bei der unerwünschten Gewichtszunahme unter der Lithium-Therapie dürfte der Genotyp eine Rolle spielen. Bei der

Gewichtszunahme kommt dem Sättigungshormon Leptin eine entscheidende Bedeutung zu. Man nimmt an, dass bei Patienten mit starker Gewichtszunahme die Wirksamkeit des Leptins abgeschwächt ist und deshalb die Leptin-Spiegel im Sinne einer Leptin-Resistenz ansteigen. Je höher die Leptin-Spiegel sind, umso stärker ist die Gewichtszunahme. Polymorphismen im Leptin-Gen haben Einfluss auf die Gewichtszunahme unter der Lithium-Therapie bei Patienten mit affektiver Störung.

### Immunmodulierende Wirkung

Entzündliche Erkrankungen wie AIDS, Psoriasis, Lupus erythematodes und Autoimmunhypothyreose gehen nicht selten mit affektiven Störungen einher. Pathogenetisch dürften Zytokine, die auch ins Gehirn gelangen und

dort an bestimmte Rezeptoren binden, dafür verantwortlich sein. Auch finden sich bei Patienten mit affektiven Störungen erhöhte Zytokinspiegel. Durch Antidepressiva und Lithium werden diese gesenkt, sodass als Erklärung für die therapeutische Wirkung von Lithium auch eine Immunmodulation diskutiert wird.

### Fazit

**Lithium entfaltet seine günstige Wirkung bei der bipolaren Psychose über verschiedene Mechanismen im Sinne einer Neuroprotektion. Erste Genanalysen sprechen dafür, dass zukünftig eine Genotyp-orientierte personalisierte Lithium-Therapie möglich sein könnte und das Genprofil des Patienten als Prädiktor für die Wirksamkeit zu nutzen.**

### Quelle

Vorträge von Prof. Dietrich von Calcar, Freiburg i. Br., Dr. Roland Ricken, Berlin, Dr. Sandra Bopp, Berlin, Dr. Hubertus Himmerich, Leipzig, im Rahmen des Symposiums „Lithiumsalze und personalisierte Medizin – vom Klassiker zur Avantgarde“, im Rahmen der DGPPN-Tagung, Berlin, 26. November 2015.

### Literatur

1. Capriani A, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.
2. Kleindienst N. Zur Prädiktion des Erfolgs einer Lithiumprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen. Der Einfluss klinischer, demographischer und psychosozialer Faktoren auf das Risiko eines stationären Rezidivs [Dissertation]. München. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## CD20-positive, Ph-negative B-Zell-ALL

### Rituximab auch effektiv bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL)

Seit vielen Jahren gehört der Anti-CD20-Antikörper Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie zur Standardtherapie bei B-Zell-Lymphomen. Die Studie, die das bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen untermauerte, wurde 2001 während des Kongresses der amerikanischen Hämatologen (ASH) vorgestellt [1]. 14 Jahre später wurde im Dezember 2015 ebenfalls während des ASH-Kongresses eine Studie vorgestellt, durch die gezeigt werden konnte, dass dieser altbekannte Wirkstoff auch mit Erfolg bei der B-Zell-Vorläufer-ALL eingesetzt werden kann.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine akut auftretende Form der Leukämie, bei der Zellen, die normalerweise zu Lymphozyten heranwachsen (Vorläuferzellen), zu bösartigen Leukämiezellen entarten. Meist tritt die ALL im Kindesalter auf, aber auch Erwachsene können noch daran erkranken. Die verschiedenen Formen der ALL lassen sich durch immunologische, zytologische und molekularbiologische Untersuchungen differenzieren. Man unterscheidet die B-Vorläufer-ALL und die T-ALL. Vor 30 bis 40 Jahren führte die ALL bei den meisten Patienten noch innerhalb von wenigen Wochen zum Tod. Jetzt ist sie durch sehr intensive Chemotherapie-

Regime bei über 50% der Erwachsenen und bei etwa 80% aller Kinder heilbar. Bei ALL-Patienten wird vielfach das sogenannte GRAALL-Protokoll der GMALL-Studiengruppe angewendet. Die kompletten Remissionsraten unter diesem Protokoll sind zwar bereits hoch, aber viele Patienten erfahren einen Rückfall, und bei weniger als der Hälfte kommt es zu einem Langzeitüberleben. Bei 30 bis 40% der Patienten mit B-Vorläufer-ALL ist das CD20-Antigen exprimiert, was zunächst eine schlechte Prognose für die Patienten bedeutet. Das war aber der Anlass für die GRAALL-R-2005-Studie, die den Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab testen sollte.

Tab. 1. GRAALL-R-Studie [nach 2]

Erkrankung	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, CD20-positiv, Ph-negativ
Studienziel	Effektivität von Rituximab zusätzlich zum GRAALL-Protokoll
Studiendesign	Randomisiert, multizentrisch
Intervention (ITT-Population)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRAALL-Protokoll plus Rituximab (n = 105)</li> <li>• GRAALL-Protokoll (n = 104)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Ereignisfreies Überleben

GRAALL: Group for research on adult acute lymphoblastic leukemia; IIT: Intention to treat

### Die GRAALL-R-Studie

In der multizentrischen, randomisierten Studie sollte überprüft werden, ob bei ALL-Patienten zwischen 18 bis 59 Jahren mit neu diagnostizierter CD20-positiver, Ph-negativer BCP-ALL ein Hinzufügen von Rituximab zum GRAALL-Protokoll, das ursprünglich aus der Pädiatrie stammt, zu einem Benefit führt, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur mit dem GRAALL-Protokoll behandelt wurde [2] (Tab. 1). Als CD-20-positiv wurden die Patienten definiert, bei denen in mehr als 20% der leukämischen Blasten eine Expression von CD20 nachgewiesen werden konnte. Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) wurde zu definierten Zeitpunkten während

der Induktion, der Reinduktion (wenn nötig), der Konsolidierung sowie der Intensivierung gegeben. Insgesamt bekamen die Patienten im Verum-Arm 16 bis 18 Rituximab-Infusionen. Eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) wurde Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren in der ersten komplette Remission angeboten, wenn sie einen geeigneten Spender hatten.

### Längeres ereignisfreies Überleben mit Rituximab

Von 2005 bis 2014 wurden in 56 Zentren 220 CD20-positive und Ph-negative BCP-ALL-Patienten randomisiert. Die Intention-to-treat-Population umfasste 105 Personen im R-GRAALL- und 104 im GRAALL-Arm. Sie waren median 40 Jahre alt. Nach der Induktion und eventuell nachfolgender Salvage-Reinduktion unterschieden sich die Raten an kompletter Remission kaum (92% vs. 91%) im Rituximab- bzw. Kontrollarm. Jedoch konnte ein größerer Anteil der Patienten im Rituximab-Arm einer allogenen SCT zugeführt werden (34% vs. 20%;  $p=0,029$ ). Nach einem medianen Follow-up von 30 Monaten hatten außerdem die Patienten im Rituximab-Arm eine geringere kumulative Inzidenz (CIR) für einen Rückfall (2-Jahres-CIR: 18,0% vs. 30,5%;  $p=0,02$ ). Daraus ergab sich ein längeres ereignisfreies Überleben (EFS) für den R-Arm (2-Jahres-EFS: 65% vs. 52%; Hazard-Ratio [HR] 0,66;  $p=0,038$ ), (Abb. 1). Das Gesamtüberleben (OS) war in einer univariab-

len Analyse aller Patienten nicht unterschiedlich beim Vergleich der beiden Arme. Wenn man jedoch nur diejenigen Patienten der beiden Gruppen miteinander verglich, die schon nach der ersten kompletten Remission eine allogene SCT erhalten hatten, so zeigte sich ein längeres 2-Jahres-EFS (66% vs. 53%) und ein längeres 2-Jahres-Gesamtüberleben (74% vs. 63%) für die Patienten im Rituximab-Arm. Bemerkenswerterweise zeigte sich der Rituximab-Benefit bei allen Subgruppen, die vorher definiert worden waren, wie Alter, Zahl der weißen Blutkörperchen zu Beginn (WBC) und Involvierung des zentralen Nervensystems.

#### Sicherheit

Rituximab wurde gut vertragen mit nur einem leichten Trend zu mehr Infektionen. Auffällig war auch, dass es in der Rituximab-Gruppe signifikant seltener zu Hypersensitivitätsreaktionen auf Asparaginase kam. Das lässt darauf schließen, dass Rituximab durch seinen Effekt auf die B-Zellen möglicherweise die Bildung von Anti-Asparaginase-Antikörpern unterdrückt.

#### Fazit

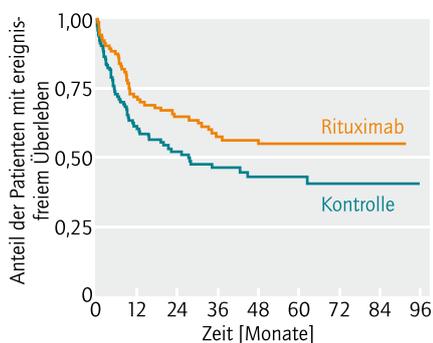
Ungefähr 32% der Erwachsenen mit Ph-negativen BCP-ALL haben eine CD20-positive ALL. Bei diesen Patienten wird ein Hinzufügen von Rituximab zur standardmä-

ßigen intensiven Chemotherapie gut vertragen. Sie verlängert außerdem das EFS sowie das Gesamtüberleben bei den Patienten, die schon nach der ersten kompletten Remission allogene transplantiert werden konnten. Insofern sollte nach Ansicht der Autoren bei diesen Patienten die Kombination aus intensivem Chemotherapie-Protokoll plus Rituximab zum neuen Therapiestandard werden. In dem Armamentarium der ALL-Therapieoptionen, auch inklusive der neuen Substanzen wie Blinatumumab und Inotuzumab, sollte auch das alt bekannte Rituximab einen wichtigen Stellenwert einnehmen. Ein optimales Dosierungsschema der Rituximab-Verabreichung müsse allerdings, so die Autoren, noch bestimmt werden.

#### Literatur

1. Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
2. Maury S, et al. Addition of rituximab improves the outcome of adult patients with CD20-positive, Ph-negative, B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *ASH* 2015, Plenary Session, Abstr. 1.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen



Patienten unter Risiko	
Kontrolle	104 63 45 34 25 19 14 6 3
Rituximab	105 73 58 47 35 26 18 10 5

Abb. 1. Das durch Rituximab erweiterte Chemotherapie-Protokoll führt zu längerem ereignisfreiem Überleben als das alleinige GRAALL-Protokoll [nach 2]

## Tumor-assoziierte venöse Thromboembolien

### Für die Langzeitbehandlung ist auch eine orale Antikoagulation möglich

Die Standardbehandlung für Krebspatienten, bei denen es zu venösen Thromboembolien (VTE) kommt, besteht bisher aus einer drei- bis sechsmonatigen Antikoagulationsbehandlung mit niedermolekularen Heparinen (LMWH). Eine Langzeitbehandlung im Anschluss mit Warfarin ist nicht schlechter als eine mit niedermolekularen Heparinen. Das ist das Ergebnis einer Studie, die am 7. Dezember 2015 während der 57. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) vorgestellt wurde.

Krebspatienten haben ein erheblich erhöhtes Risiko für das Auftreten von wiederkehrenden Thrombosen, auch wenn sie mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden. In der sogenannten CLOT-Studie hatte sich gezeigt, dass in der akuten Phase für sechs Monate

lang der Einsatz des niedermolekularen Heparins Dalteparin im Hinblick auf die Reduktion von wiederkehrenden VTE effektiver war als ein orales Cumarinderivat (Hazard-Ratio [HR] 0,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,77) [3]. Allerdings liegen bisher weni-

ge Daten darüber vor, wie nach diesen sechs Monaten weiter behandelt werden sollte. Das war die Rationale für die während des ASH vorgestellte Datenanalyse.

### Kein Unterschied im Hinblick auf Thromboembolien und Blutungen

In einer retrospektiven Analyse von Daten aus dem RIETE-Register [2] wurden 1502 Patienten analysiert. Von März 2011 bis Dezember 2014 waren sie nach einer objektiv nachgewiesenen VTE aufgrund ihrer Krebserkrankung sechs Monate lang mit niedermolekularen Heparinen (LMWH) behandelt worden. Danach hatten 763 Patienten weiterhin LMWH bekommen, 739 Patienten waren auf orales Warfarin umgestellt worden [1].

Nach einem medianen Follow-up nach VTE-Diagnose von 11,0 Monaten betrug die kumulative Inzidenz für eine schwere Blutung 2,6% in der LMWH-Gruppe und 2,7% in der Warfarin-

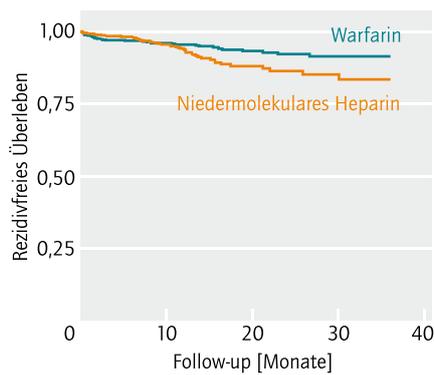


Abb. 1. Niedermolekulares Heparin versus Warfarin: Die beiden Antikoagulationstherapien unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf das Wiederauftreten von Thromboembolien [mod. nach 1]

Gruppe ( $p=0,79$ ). Die kumulativen Inzidenzen für irgendeine Blutung betrugen 6,7% (LMWH) versus 7,0% (Warfarin,  $p=0,79$ ). Zudem zeigte sich in der Studie durch den Wechsel zu Warfarin keine Steigerung von wiederkehrenden VTE (HR 0,67; 95%-KI 0,44–1,02;  $p=0,06$ , Abb. 1).

## Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

### Hoffnungsvolle Daten bei Therapie mit erstem PI3K-Inhibitor

Idelalisib ist ein oral verfügbarer Inhibitor des Enzyms Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Delta. Der PI3K-Signalweg spielt eine wichtige Rolle für Wachstumssignale – ganz besonders in B-Lymphozyten. Während des 57. Jahrestreffens der American Society of Hematology (ASH) wurde im Dezember 2015 eine Studie als Late Breaking Abstract vorgestellt, in der bei älteren CLL-Patienten eine zielgerichtete Therapie mit Idelalisib zu so deutlichen Verbesserungen der Überlebensdaten führte, dass sie früh entblindet wurde [3].

Phosphoinositid-3-Kinasen sind Enzyme, die am PI3K/AKT/mTOR-Signalweg beteiligt sind. Dieser Signalweg hat einen wesentlichen Einfluss auf die Wachstumskontrolle, den Metabolismus und die Translation einer Zelle. Bei vielen B-Zell-Malignomen ist die Aktivität von PI3K erhöht. Innerhalb des Signalwegs existieren zahlreiche Zielstrukturen, die durch Arzneistoffe inhibiert werden können, um eine Tumorsuppression zu erzielen. Idelalisib (Zydelig®) wurde basierend auf Ergebnissen der Zwischenanalyse einer Phase-III-Studie für die Behandlung von Patienten mit CLL in

Kombination mit Rituximab in der Zweitlinientherapie oder bei solchen mit 17p-Deletion schon in der Erstlinientherapie zugelassen [1]. In dieser Studie wurde Idelalisib plus Rituximab mit Rituximab plus Placebo verglichen. Kritisch angemerkt von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft wurde, dass es für den gewählten Kontrollarm (Rituximab als Monotherapie) weder eine Leitlinienempfehlung noch eine arzneimittelrechtliche Zulassung gibt [2]. Diese Lücke in der Studienlandschaft zur Bewertung des neuen PI3K-Inhibitors kann jetzt durch eine während des

### Fazit

Die Forscher fassten zusammen, dass Warfarin in der Langzeitbehandlung eine akzeptable Alternative zu LMWH für Patienten mit Krebs-assoziierten Thrombosen sei und somit die billigere und für den Patienten angenehmere Therapie nicht schlechter sei.

### Literatur

1. Chai-Adisaksopha C, et al. Switching to warfarin after 6-month completion of anticoagulant treatment for cancer-associated thrombosis. ASH 2015, abstr 430.
2. <https://www.riete.org/>
3. Lee A, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146–53.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

Tab. 1. Studiendesign [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Chronische lymphatische Leukämie
Studienobjekt	Einfluss von Idelalisib auf die Tumorkontrolle
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Randomisiert, parallel, doppelblind
Eingeschlossene Patienten	416
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin, Rituximab</li> <li>• Bendamustin, Rituximab plus Idelalisib</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Gilead Sciences
Studienregisternummer	NCT01569295 (ClinicalTrials.gov)

ASH vorgestellte Studie geschlossen werden.

### Die Studie

In die Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie wurden zwischen Juni 2012 und August 2014 Patienten mit rückfälliger oder refraktärer CLL ( $n=416$ ) aufgenommen und entweder

- für sechs Zyklen mit Bendamustin (70 mg/m<sup>2</sup>) an den Tagen 1 und 2 eines vierwöchentlichen Zyklus und Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> Zyklus 1, 500 mg/m<sup>2</sup> Zyklus 2–6) (BR) plus Placebo oder aber
- mit BR plus Idelalisib (150 mg zweimal täglich) (Idela) behandelt.

Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Als primärer Endpunkt galt das progressionsfreie Überleben (PFS), zu den sekundären Endpunkten gehörten Ansprechraten und das Gesamtüberleben (OS) (Tab. 1). Die Patienten waren im Hinblick auf ihren 17p-del, TP53- und IGHV-Mutationsstatus stratifiziert worden. Ein Crossover nach Progression war nicht vorgesehen, nach der Progression wurden die Patienten nach Wahl des behandelnden Arztes weiter therapiert.

### Längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben mit Idelalisib

Bei einer vorher geplanten Interimsanalyse nach 67% aufgetretenen Vorfällen betrug das PFS in der Idelalisib-Gruppe 23,1 Monate im Vergleich zu nur 11,1 Monaten im BR-Arm (Hazard-Ratio [HR] 0,33, Abb. 1). Für die Patienten mit Hochrisiko-Prognose waren die HRs ähnlich überzeugend für die Idela-Kombination.

Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Grade) waren im Idela-Arm Neutropenie und Fieber (63,3% vs. 41,5% im Vergleichsarm). Eine Dosisreduktion wurde in 11% vs. 6% durchgeführt, ein Abbruch der Therapie in 26% vs. 13% der Fälle (jeweils IdelaBR vs. BR). Zusätzlich hatte sich die Idela-Kombination zum Zeitpunkt der Interimsanalyse auch zu einem statistisch signifikant

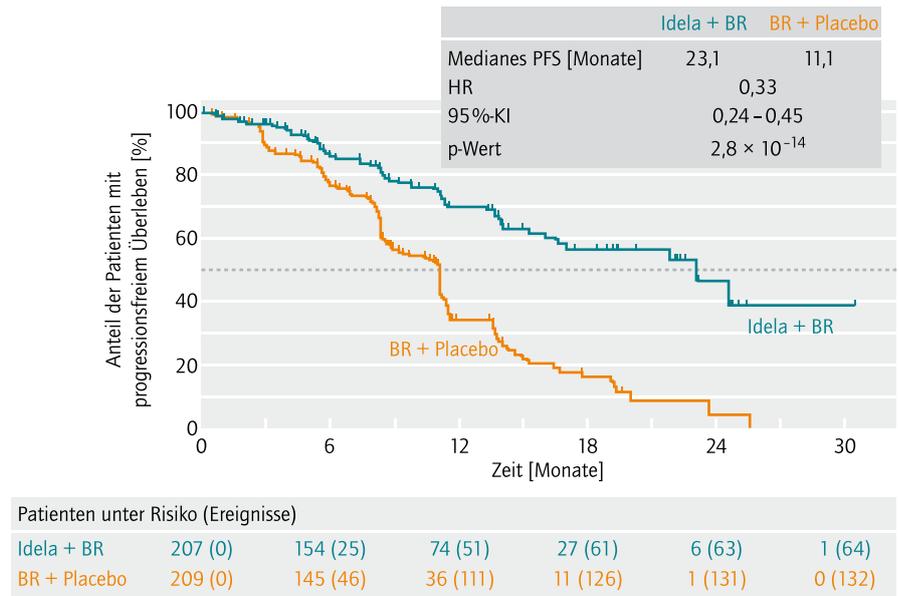


Abb. 1. Das vom unabhängigen Review-Komitee ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Idelalisib-Gruppe signifikant länger als in der BR-Gruppe [mod. nach 3]; BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard-Ratio; Idela: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall

längeren Gesamtüberleben geführt (34 vs. 51 Todesfälle; HR 0,55; p=0,008; stratifiziert).

Aufgrund dieser Ergebnisse empfahl das unabhängige Review-Komitee, die Studie zu entblenden.

### Fazit

**Die Kombination aus Idelalisib und BR war besser als BR allein für Patienten mit R/R-CLL und führte zu längerem progressionsfreiem Überleben und zu längerem Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse waren auch konsistent bei Patienten mit schlechter Prognose aufgrund ihrer genetischen Anomalien wie del 17p, TP53-Mutationen, unmutiertem IGHV und refraktären Patienten. Das Sicherheitspro-**

**fil entsprach dem dieser Arzneistoffe aus früheren Studien. Somit wurde von den Fachleuten vor Ort Idela plus BR als eine wichtige neue Behandlungsoption für Patienten mit R/R-CLL bewertet.**

### Literatur

1. Furman RR, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.
2. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201416-Zydelig.pdf> (Letzter Zugriff am 25.02.16).
3. Zelenetz AD, et al. Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. ASH 2015, abstract LBA-5.

Dr. Annette Junker,  
Wermelskirchen

## Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Multiples Myelom – Monoklonale Antikörper als neues Therapieprinzip

Hämophilie A – Längere Halbwertszeit, weniger Injektionen

# Pressekonferenz

## Monotherapie des Mantelzell-Lymphoms

### Ibrutinib ist Tamsirolimus signifikant überlegen

Der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Ibrutinib hat sich in der Phase-III-Studie MCL 3001 bei vorbehandelten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom im direkten Vergleich mit dem mTOR-Inhibitor Tamsirolimus als überlegen erwiesen: Die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben (PFS) verbesserten sich unter der Monotherapie signifikant. Dabei erwies sich Ibrutinib trotz deutlich längerer Therapiedauer auch als besser verträglich, wie bei einer Presseveranstaltung der Janssen-Cilag GmbH in Frankfurt berichtet wurde.

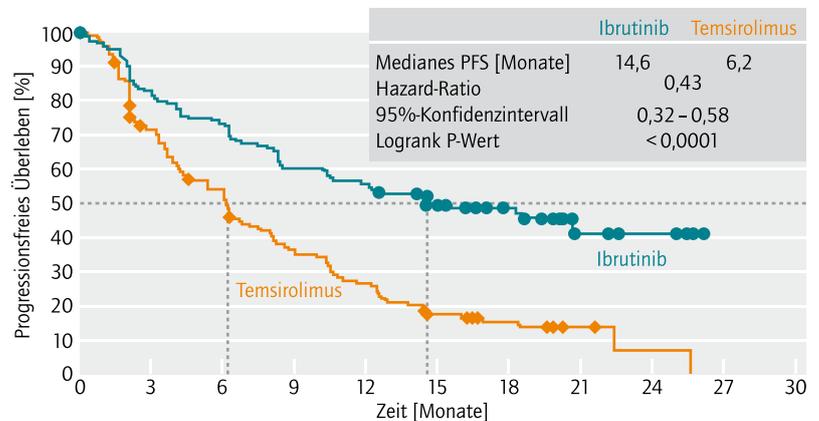
Der Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs Ibrutinib (Imbruvica®) wurde aufgrund der positiven Daten einer Phase-II-Studie [2] 2014 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) zugelassen. In der einarmigen Studie erreichte der BTK-Inhibitor eine Gesamtansprechrate von 68%, davon waren 21% Komplettremissionen; die mediane Zeit bis zum Progress der Erkrankung betrug 13,9 Monate. Die klinische Phase-III-Studie MCL 3001 [1], in der Ibrutinib mit Tamsirolimus verglichen wurde, bestätigte die Daten der Studie mit einer signifikanten Überlegenheit in der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Eingeschlossen in die Studie im Cross-over-Design waren 280 Patienten mit rezidiertem MCL. 139 Patienten erhielten Ibrutinib (560 mg einmal täglich oral), 141 Patienten Tamsirolimus (erster Zyklus: 175 mg intravenös an Tag 1, 8, 15; folgende Zyklen: 75 mg an Tag 1, 8, 15) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen. Drei Viertel der Patienten im medianen

Alter von 67 beziehungsweise 68 Jahren waren männlich; zwei Drittel hatten ein bis zwei Vorbehandlungen, ein Drittel drei oder mehr Vortherapien. Ebenfalls zwei Drittel gehörten zur Intermediär- oder Hochrisikogruppe gemäß MIPI-Score (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index).

### Progressionsrisiko um 57 % reduziert

71,9% der Patienten sprachen auf Ibrutinib an – davon 18,7% mit einer Komplettremission (CR); 40,4% sprachen auf Tamsirolimus an – bei einer CR-Rate von lediglich 1,4%. Nach einem medianen Follow-up von 20 Monaten war das Progressionsrisiko unter Ibrutinib um 57% reduziert (Abb. 1). Das mediane PFS lag bei 14,6 Monaten versus 6,2 Monate unter Tamsirolimus (Hazard-Ratio [HR] 0,43; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,32–0,58;  $p < 0,0001$ ). Nach zwei Jahren betrug die PFS-Rate 41% für den BTK-Inhibitor und 7% für den mTOR-Inhibitor. Der signifikante Vorteil für Ibrutinib war in allen Subgruppen nachweisbar, mit Ausnahme von Patienten mit blastoider Variante der MCL. Im Rezidiv unter Therapie war die Ansprechrate in beiden Gruppen 20%, das PFS mit 19,1 Monaten unter erneuter Ibrutinib-



Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Ibrutinib	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Tamsirolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

Abb. 1. MCL 3001-Studie: Progressionsfreies Überleben (PFS) mit Ibrutinib versus Tamsirolimus bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom [1]

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

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Gabe versus 11,3 Monate wiederum signifikant länger ( $p < 0,0001$ ).

### Schwere Nebenwirkungen deutlich seltener

Trotz viermal längerer medianer Behandlungsdauer im Ibrutinib-Arm (14,4 vs. 3,0 Monate) erwies sich der BTK-Inhibitor insgesamt als verträglicher: Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  waren mit 67,6% gegenüber 87,1% seltener. Therapie-assoziierte hämatologische unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  wie Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie waren im Temsirolimus-Arm deutlich häufiger (Tab. 1). Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$

waren Fatigue und Diarrhoe. Schwere Blutungen und Vorhofflimmern waren im Ibrutinib-Arm häufiger. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse kamen unter Ibrutinib seltener vor (6% vs. 26%).

### Fazit

**Ibrutinib ist Temsirolimus im direkten Vergleich hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit deutlich überlegen. Für Prof. Dr. Martin Dreyling, München, ist der BTK-Inhibitor in der Monotherapie des rezidierten Mantelzell-Lymphoms der neue Standard, an dem sich alle neuen Ansätze messen werden müssen.**

### Quelle

Prof. Dr. Martin Dreyling, München, Vortrag „ASH-News zum MCL: Daten aus der Phase III-Studie Ibrutinib vs. Temsirolimus“; Post-ASH-Pressesymposium „Janssen in der Hämatologie: Neue Daten vom ASH zu aktuellen und zukünftigen zielgerichteten Therapien maligner Neoplasien“; Frankfurt, 27. Januar 2016; Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

### Literatur

1. Dreyling M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387:770–8.
2. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.

Michael Koczonek,  
Bremen

## Mammakarzinom

### Antitumorale Effekte von Eribulin gehen über die Mitosehemmung hinaus

Mit Eribulin steht seit mehreren Jahren ein Zytostatikum mit neuartigem Wirkungsmechanismus für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung. Die Zulassungserweiterung für die Indikation Weichteilsarkom ist bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) beantragt. Die Substanz agiert als Mitosehemmer, hat aber einen anderen Angriffspunkt als Taxane und Vincaalkaloide. Neuen Untersuchungen zufolge greift Eribulin zudem in die Tumorbiologie ein und hemmt das metastastische Potenzial von Tumorzellen. Die Daten wurden auf dem San-Antonio-Breast-Cancer-Symposium in den USA im Dezember 2015 vorgestellt.

Ausgangssubstanz von Eribulin (Halaven<sup>®</sup>) ist Halichondrin B, ein aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadaei* isoliertes Naturprodukt mit hoher antiproliferativer Wirkung. Das synthetische Halichondrin-Analog Eribulin inhibiert die Mikrotubuli-Dynamik in der Wachstumsphase von Zellen [1]: Es blockiert die mitotische Spindelbildung durch Bildung nichtproduktiver Tubulin-Aggregate, verhindert so Zellteilung und Tumorstadium

und löst in den betroffenen Zellen die Apoptose aus. Eribulin unterscheidet sich von konventionellen Mikrotubuli-Inhibitoren wie Taxanen und Vincaalkaloiden durch die Bindungsstelle an den Mikrotubuli und den fehlenden Effekt auf die Mikrotubuli-Verkürzung (Kasten).

### Veränderung der Tumorbiologie

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium wurden kürzlich neue Daten vorgestellt, die darauf hinweisen, dass Eribulin Zusatzeffekte besitzt und die biologischen Charakteristika von Tumorzellen beeinflusst. Dazu gehört die Umkehr der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), das heißt des Übergangs von Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften. Dieser Wechsel des Phäno-

typs ist ein für die Metastasierung von Tumorzellen unverzichtbarer Prozess, durch den die Tumorzelle zur Migration und Invasion befähigt wird. Die Arbeitsgruppe um Dybdal-Hargreaves konnte in Zellkulturen zeigen, dass Eribulin die Lokalisation des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin in der Plasmamembran begünstigt [2]. Für die Taxane als Mikrotubuli-Stabilisierer war dieser Effekt dagegen nicht nachweisbar. E-Cadherin spielt eine Schlüsselrolle beim Erhalt der Zellpolarität und eines epithelialen Zelltyps, da es die Fähigkeit von Zellen zur Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten ermöglicht und die Zellmotilität unterbindet. Auch Beta-Catenin, ein an E-Cadherin gebundenes Protein, reichert sich nach Behandlung mit Eribulin in der Zellperipherie an. Die Fähigkeit des Zytostatikums, rasche Veränderungen in der intrazellulären Lokalisation von E-Cadherin zu induzieren, spricht nach den Worten der Autoren dafür, dass Eribulin die epithelial-mesenchymale Transition umkehrt, das heißt einen sogenannten EMT-MET-Shift einleitet. Prat und Mitarbeiter berichteten in San Antonio über molekulare Effekte der neoadjuvanten Eribulin-Monotherapie beim frühen Brustkrebs [3]. Die pharmakogenomische Phase-II-Studie SOLTI 1007 umfasste 95 Patientinnen mit unterschiedlichen Brustkrebs-Subtypen, deren Gensignaturen zu Studienbeginn, während der neoadjuvanten Therapie und postoperativ analysiert wurden. Interessanterwei-

#### Es stand in der AMT

Fortgeschrittenes Mammakarzinom – Monochemotherapie mit Eribulin. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:305–7.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de)!

se änderte sich der Subtyp im Therapieverlauf – am häufigsten, nämlich in fast der Hälfte der Fälle, beim Hormonrezeptor(HR)-positiven, aber recht aggressiven Subtyp Luminal B. Mehrheitlich kam es dabei zu einem Wechsel zum prognostisch günstigeren HR-positiven Subtyp Luminal A. Auf Basis dieser Daten halten die Autoren es für möglich, dass Patientinnen mit Luminal-B-Mammakarzinomen

am stärksten von Eribulin profitieren. Sie plädierten daher für die weitere Evaluierung von Eribulin in Kombination mit einer endokrinen Therapie.

#### Quelle

Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach; Meet the Expert „Eribulin – Aktuelles aus der Forschung“, veranstaltet von Eisai im Rahmen des 38th San Antonio Breast Cancer Symposiums, San Antonio, USA, 9. Dezember 2015.

#### Literatur

1. SmPC Halaven (updated November 2015). Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24382> (Letzter Zugriff am 25.02.16).
2. Dybdal-Hargreaves NF, et al. SABCS 2015; Abstr. P5-03-09.
3. Prat A, et al. SABCS 2015; Abstr. P3-07-66.

Dr. Katharina Arnheim,  
Freiburg

## Multiresistente gramnegative Erreger

### Ceftolozan/Tazobactam bei komplizierten Bauchraum- und Harnwegsinfektionen

Mit der fixen Kombination des Antibiotikums Ceftolozan und dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam ist seit September 2015 eine neue Therapieoption verfügbar. Sie wurde entwickelt, um der zunehmenden Antibiotika-Resistenz gramnegativer Erreger zu begegnen. Maßgeblich für die Zulassung zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen und komplizierter Harnwegsinfektionen inklusive Pyelonephritis waren zwei Phase-III-Studien, deren positive Ergebnisse bei einem von MSD unterstützten Symposium in Leipzig vorgestellt wurden.

Infektionen durch gramnegative resistente Erreger wie Extended spectrum beta-lactamase(ESBL)-bildende Enterobacteriaceae spp. oder multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* nehmen rasant zu. Gleichzeitig sind Carbapeneme als „Allheilmittel“ verbraucht und die Zahl ESBL-wirksamer Antibiotika limitiert. Daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf für ein neues Medikament gegen gramnegative Infektionen. Mit dem Antibiotikum Zerbaxa®, das das neue Cephalosporin Ceftolozan und den bewährten Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam fix kombiniert, ist seit Kurzem ein solches Medikament erhältlich: Es verfügt über eine hohe In-vitro-Aktivität gegenüber multiresistenten *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen und anderen multiresistenten gramnegativen Erregern inklusive der häufigsten ESBL-bildenden Enterobacteriaceae spp. sowie einige Streptococcus-Spezies.

Zwei Phase-III-Studien sind abgeschlossen und haben zur Zulassung bei komplizierten Bauchraum- und Harnwegsinfektionen geführt. Eine Phase-

III-Studie bei nosokomialer Pneumonie läuft derzeit noch.

#### Harnwegsinfekte: Ceftolozan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin mindestens gleichwertig

In die Studie ASPECT-cUTI [2] waren 1083 Patienten eingeschlossen, die wegen einer komplizierten Harnwegsinfektion (Urinary tract infections, cUTI) einschließlich Pyelonephritis hospitalisiert waren. Sie erhielten über sieben Tage intravenös entweder Ceftolozan/Tazobactam (1 g/0,5 g alle acht Stunden) oder hochdosiertes Levofloxacin (750 mg einmal täglich). In die modifizierte Intention-to-treat(MITT)- und Sicherheitsanalyse gingen die Daten aller Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die mikrobiologische MITT-Population (mMITT) umfasste 800 Patienten mit positivem Erregernachweis zu Studienbeginn. *Escherichia coli* war mit 78,6% der häufigste Erreger, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (7,3%), *Proteus mirabilis* (3%) und *Pseudomonas aeru-*

*ginosa* (2,9%). Levofloxacin-resistente Erreger waren bei 26,5% der Patienten nachweisbar, ESBL-bildende Enterobacteriaceae spp. bei 14,8%.

Den primären kombinierten Endpunkt klinische Heilung plus mikrobiologische Eradikation erreichten 76,9% der mMITT-Population (auf die sich alle weiteren Ergebnisse beziehen) unter Ceftolozan/Tazobactam versus 68,4% in der Kontrollgruppe. Damit war die neue Fixkombination einer leitliniengerechten Erstlinientherapie bei cUTI nicht unterlegen. Die klinische Heilungsrate lag bei 92% versus 88,6%. In der mikrobiologischen Eradikationsrate war Ceftolozan/Tazobactam Levofloxacin überlegen (80,4% vs. 72,1%). Subgruppenanalysen zeigten für Patienten ≥ 65 Jahre eine signifikante Überlegenheit auch im primären Endpunkt (70% vs. 53,5%). Gleiches galt für Patienten mit Infektionen der unteren Harnwege (67,1% vs. 47,3%) sowie bei Infektionen mit Levofloxacin-resistenten (60% vs. 39,3%) und ESBL-bildenden Erregern (62,3% vs. 35,1%).

Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war in beiden Gruppen ähnlich hoch (34,7% vs. 34,4%). Als häufigste Nebenwirkungen, die meist mild bis moderat waren, wurden unter Ceftolozan/Tazobactam Kopfschmerz (5,8%), Obstipation (3,9%), Hypertonie (3%) und Übelkeit (2,8%) beobachtet.

#### Bauchraum-Infektionen: Ceftolozan/Tazobactam plus Metronidazol ist Meropenem nicht unterlegen

In der Studie ASPECT-cIAI [1] wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Ceftolozan/Tazobactam (1 g/0,5 g) plus Metronidazol (500 mg) versus Meropenem (1 g) plus Placebo – jeweils alle

acht Stunden für 4 bis 14 Tage – an 993 Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen (cIAI) untersucht. Die häufigsten Diagnosen waren Blinddarmdurchbruch oder appendizitischer Abszess, Cholezystitis und Peritonitis. Die häufigsten isolierten gramnegativen Erreger waren *E. coli* (65,1%), *K. pneumoniae* (9,4%) und *P. aeruginosa* (8,9%); 7,2% der Enterobacteriaceae waren ESBL-Bildner. 83% der experimentell und 87,3% der Meropenem-behandelten Patienten der mikrobiologischen ITT-Population erreichten den primären Endpunkt klinische Heilung. Damit belegten die Studienergebnisse die Nichtunterlegenheit der Testsubstanz. Die Heilungsrate bei Infektionen durch ESBL-bildende Enterobacteriaceae betrug 95,8% gegenüber 88,5% unter Meropenem. Auch in dieser Studie war die Inzidenz unerwünschter Wirkungen mit 44% versus 42,7% in beiden Behandlungsarmen ähnlich hoch. Häufigste Neben-

wirkung im Ceftolozan/Tazobactam-Arm war Übelkeit (7,9%), gefolgt von Diarrhö (6,2%), Fieber (5,2%), Schlafstörungen (3,5%) und Erbrechen (3,3%). Hypokaliämie, Kopfschmerz und postoperative Anämie waren bei weniger als 3% der Patienten unter Ceftolozan/Tazobactam zu verzeichnen.

#### Fazit

**Ceftolozan/Tazobactam ist auch bei schwer zu behandelnden Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Bakterien wirksam und könnte eine weitere Option bei potenziell lebensbedrohlichen Infektionen mit diesen Erregern darstellen. Bei cIAI ist die neue Fixkombination, zusammen mit Metronidazol verabreicht, eine potenzielle Alternative zu aktuell empfohlenen Antibiotika – insbesondere, wenn multiresistente Enterobacteriaceae oder *Pseudomonas aeruginosa* die Ursache der Erkrankung sind.**

#### Quelle

Prof. Dr. Stephan Kluge, Hamburg, Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Prof. Dr. Christian Eckmann, Peine, Symposium „Licht am Horizont – Neue Therapiemöglichkeiten bei Gram-negativen Problemkeimen“, veranstaltet von MSD im Rahmen des 15. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Leipzig, 4. Dezember 2015.

#### Literatur

1. Solomkin J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015;60:1462–71.
2. Wagenlehner FM, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949–56.

Michael Koczorek,  
Bremen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Brivaracetam** (Briviact, UCB) zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)
- **Eisen(III)maltol** (Feracru, Iron Therapeutics) bei Eisenmangelanämie bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)
- **Lesinurad** (Zurampic, AstraZeneca) in Kombination mit einem Xanthinoxidaseinhibitor für die Behandlung der Hyperurikämie (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)
- **Necitumumab** (Portrazza, Eli Lilly) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-exprimierendem nichtkleinzelligem Plattenepithelkarzinom der Lunge (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)
- **Osimertinib** (Tagrisso, AstraZeneca) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit T790M-EGFR-Mutation (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)
- **Sechsfachimpfstoff** (Vaxelis, Sanofi Pasteur) zur Prophylaxe von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ B (siehe Notizen Nr. 1-2/2016)

Zulassungsempfehlung für **Albutreptonacog alfa** (Idelvion, CSL Behring): Das Präparat enthält den Blutgerinnungsfaktor IX mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. oder 2000 I.E. als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Präparat mit Orphan-Drug-Status soll für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungsempfehlung für **Eftrenonacog alfa** (Alprolix, Biogen Idec): Das Präparat enthält den Blutgerinnungsfaktor IX mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. oder 3000 I.E. als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Das Präparat mit Orphan-Drug-Status soll für die Behand-

lung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination **Emtricitabin/Tenofovir** (Descovy, Gilead): Die Kombination der beiden Reverse-Transcriptase-Inhibitoren (200 mg/10 mg bzw. 200 mg/25 mg) soll zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungsempfehlung für **Ixekizumab** (Taltz, Eli Lilly): Das Immunsuppressivum soll für die Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen werden bei Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Der monoklonale Antikörper bindet mit hoher Affinität und Spezifität an beide Formen von Interleukin 17A (IL-17A und IL-17A/F), was die Proliferation und Aktivierung von Keratinozyten hemmt, die in der Pathogenese der Psoriasis eine Rolle spielen.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungsempfehlung für die Fixkombination **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Servier): Die antineoplastische Kombination soll als Filmtablette (15 mg/6,14 mg bzw. 20 mg/8,19 mg) zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms bei vorbehandelten Patienten oder wenn diese für andere Therapien nicht geeignet sind, zugelassen werden. Die antineoplastisch wirksame Substanz der Kombination ist Trifluridin, das durch die Thymidinkinase phosphoryliert, in den Zellen weiter zu einem DNA-Substrat metabolisiert und in die DNA eingebaut wird. Das stört die DNA-Funktion und verhindert die Zellproliferation. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin durch die Thymidin-Phosphorylase.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, AbbVie) empfohlen: Der TNF- $\alpha$ -Hemmer soll zur Behandlung von schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen eingesetzt werden, die für eine systemische Therapie geeignet sind. Der Zusatz, dass zuvor eine andere systemische Therapie versagt hat oder kontraindiziert ist, entfällt.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

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

Zulassungserweiterung für **Afatinib** (Giotrif, Boehringer Ingelheim) empfohlen: Der Proteinkinasehemmer soll zukünftig als Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie bei Progress während oder nach Platin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Das heißt, nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie entfällt die Voraussetzung aktivierender EGFR-Mutationen.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungserweiterung für **Conestat alfa** (Rucnest, Pharming) empfohlen: Das Präparat zur Behandlung eines hereditären akuten Angioödems darf zukünftig auch bei Jugendlichen angewendet werden, bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungserweiterung für **Idelalisib** (Zydelig, Gilead) *empfohlen*: Der Hemmer der Phosphatidylinositol-3-kinase delta soll zukünftig auch in Kombination mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungserweiterung für **Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie und bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach vorheriger Therapie angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungserweiterung für humanes **Thrombin/Fibrinogen** (TachoSil, Takeda Austria) *empfohlen*: Die Versiegelungsmatrix wird in der Chirurgie zur Verbesserung der Hämostase und zur Nahtsicherung angewendet. Zukünftig darf sie auch bei neurologischen Eingriffen unterstützend zum Verschluss der Dura mater angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 26.2.2016

Zulassungswiderruf für **Fusafungin**-haltige Nasen- und Mundsprays *empfohlen*: Im September 2015 war ein Risikobewertungsverfahren eingeleitet worden, weil die Zahl der Meldungen schwerer allergischer Reaktionen, insbesondere von Bronchospasmen, bei Erwachsenen und Kindern zugenommen hatte. Nach umfassender Bewertung kam der Ausschuss zu dem Ergebnis, dass schwerwiegende allergische Reaktionen zwar selten auftreten, diese aber potenziell lebensbedrohlich sein können. Bei der Behandlung der zugelassenen Indikationen – leichte und selbstlimitierende Erkrankungen der oberen Atemwege – ist nach Ansicht des PRAC dieses Risiko nicht zu vertreten.

Die AKdÄ empfiehlt Patienten, die Fusafungin-haltige Arzneimittel anwenden, mit ihrem Arzt oder Apotheker zu besprechen, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll.

Mitteilung der EMA vom 12.2.2016, AkdÄ Drug-Safety-Mail 7–2016 vom 12.2.2016

*Empfehlungen* zur Reduktion des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie für **Natalizumab** (Tysabri, Biogen): Nach neueren Studien ist eine frühe Diagnose und Therapie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bereits im asymptomatischen Stadium sehr wichtig, um Hirnschäden und bleibende Beeinträchtigungen zu verhindern. Eine asymptomatische PML kann mit einer MRT entdeckt werden. Daher empfiehlt die EMA nun für Patienten mit erhöhtem Risiko häufigere MRT-Untersuchungen, beispielsweise alle 3 bis 6 Monate, durchzuführen.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML sind Antikörper gegen das JC-Virus, eine mehr als zwei Jahre dauernde Natalizumab-Therapie und eine Behandlung mit Immunsuppressiva vor der Natalizumab-Therapie. Ausführliche Informationen zur Vorgehensweise können auf der Homepage der EMA abgerufen werden.

Mitteilung der EMA vom 12.2.2016 und vom 26.2.2016, AkdÄ Drug-Safety-Mail 8–2016 vom 16.2.2016

*Empfehlungen* zur Minimierung des Risikos einer diabetischen Ketoazidose bei der Behandlung mit **SGLT2-Hemmern**: Patienten, die mit Canagliflozin, Dapagliflozin und Empagliflozin behandelt werden, sollten auf Symptome der diabetischen Ketoazidose achten wie raschen Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, Magenschmerzen, exzessives Durstgefühl, hohe Atemfrequenz, Verwirrtheit, ungewöhnliche Schläfrigkeit oder Müdigkeit, süßlichen Geruch des Atems, süßlichen oder metallischen Geschmack im Mund und ungewöhnlichen Geruch von Urin und Schweiß. Wird eine Ketoazidose vermutet oder bestätigt, muss die Therapie sofort beendet werden. Sie darf erst wieder begonnen werden, wenn ein anderer Grund für die Ketoazidose gefunden und eliminiert wurde.

Mitteilung der EMA vom 12.2.2016 und vom 26.2.2016

## Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Brivaracetam** (Briviact, UCB): Das Antikonvulsivum wird in Form von Filmtabletten zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder

ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 19.2.2016

## Wichtige Mitteilungen der AKdÄ und des BfArM

*Rote-Hand-Brief* zu **Mycophenolat-Natrium** (Myfortic, Novartis) wegen Teratogenität: Der Hersteller informiert über neue, stark verschärfte Warnhinweise zur Teratogenität: Mycophenolat-Natrium soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht. Mycophenolat-Natrium soll bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen, soll eine Behandlung mit Mycophenolat-Natrium bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden. Mycophenolat-Natrium sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden. Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen und Männer, die Mycophenolat-Natrium anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft verstehen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 9–2016 vom 1.3.2016

## Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Aclidiniumbromid** (Eklira, Bretaris, Astra Zeneca) bei COPD: Das IQWiG hat erneut den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (langwirksames Betasympathomimetikum wie Formoterol und/oder Tiotropium bei COPD Schweregrad II und zusätzlich ein inhalatives Glucocorticoid ab Schweregrad III und mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr) geprüft. Bei der Patientengruppe mit COPD Schweregrad III und weniger als zwei Krankheitsschüben, wurde ein *beträchtlicher Zusatznutzen* als belegt an-

gesehen, nicht aber bei anderen Patientengruppen.

Mitteilung des IQWiG vom 15.1.2016

**Alirocumab** (Praluent, Sanofi) bei Hypercholesterolämie oder gemischter Dyslipidämie: Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden drei Gruppen festgelegt: Bei Patientinnen und Patienten, die HMG-CoA-Reductasehemmer (Statine) zwar vertragen, aber auch mit der höchsten verträglichen Statin-Dosis ihre Cholesteroll-Zielwerte nicht erreichen, sollte der PCSK9-Inhibitor Alirocumab in Kombination mit einem Statin und gegebenenfalls weiteren Lipidsenkern mit einer maximal tolerierten medikamentösen und diätischen Therapie zur Lipidsenkung verglichen werden.

Bei Patienten, für die eine Statin-Therapie nicht infrage kommt, sollte Alirocumab mit einem anderen Lipidsenker als Monotherapie verglichen werden. Und für Patienten, bei denen die medikamentösen und diätischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft sind, sollte die zweckmäßige Vergleichstherapie eine LDL-Apherese sein. Von den insgesamt zwölf Studien, die der Hersteller in seinem Dossier für diese drei Fragestellungen benennt, beantwortet keine die relevanten Fragen der frühen Nutzenbewertung, daher konnte kein Zusatznutzen belegt werden.

Mitteilung des IQWiG vom 15.2.2016

**Nivolumab** (Opdivo, BMS) bei schwarzem Hautkrebs ohne BRAF-V600-Mutation: In einem Addendum hat das Institut nachgereichte Studiendaten des Herstellers aus dem Stellungnahmeverfahren bewertet. Aufgrund der nachgereichten Unterlagen wird es nun möglich, Nutzen (Gesamtüberleben) und Schaden (Nebenwirkungen) abzuwägen. Bei nicht Vorbehandelten mit einem Tumor ohne BRAF-V600-Mutation sieht das IQWiG für Frauen weiterhin einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, für Männer einen Hinweis. Allerdings steigt dessen Ausmaß bei Frauen von gering auf beträchtlich, bei Männern von beträchtlich auf erheblich.

Mitteilung des IQWiG vom 7.1.2016

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie:

**Netupitant/Palonosetron** (Akynzeo, Riemsler) wird angewendet bei Erwachsenen zur

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei mäßig emetogener Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung.

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung.

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 4.2.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (Neues Anwendungsgebiet):

**Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 4.2.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie:

**Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) malignen Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp Tumor:

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- Vorbehandelte Patienten:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA-Beschluss vom 4.2.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (Neues Anwendungsgebiet):

**Pertuzumab** (Perjeta, Roche) ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert.

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 18.2.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie:

**Tiotropium/Olodaterol** (Spiolto Respimat, Boehringer Ingelheim) ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

- Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll):

- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

- Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

G-BA-Beschluss vom 4.2.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie (Neues Anwendungsgebiet):

**Insulin degludec/Liraglutid** (Xultophy, Novo Nordisk) wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA-Beschluss vom 4.2.2016

Bettina Christine Martini,  
Legau