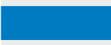


Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Psychopharmakotherapie

-  Interaktionen von Psychopharmaka 
-  Neue Arzneimittel: Vortioxetin und Loxapin
-  Lanreotid nach Metastasierung
neuroendokriner Tumoren
-  Therapieerfolge mit Ledipasvir bei
Hepatitis C nach Interferon-Therapie
-  Lokales Budesonid ist Mesalazin bei
kollagener Kolitis überlegen
-  Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
32. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2014

Herausgegeben von

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

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

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

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die Onkologie auf der Suche nach dem „Perfektonib“ 357

Johann D. Ringe, Leverkusen

Neupositionierung von Strontiumranelat in der Osteoporosetherapie 359

Übersicht

Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren

Kombinationstherapie/Polypharmazie 361

Interaktionen von Psychopharmaka

Zertifizierte Fortbildung



371

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Michael Koczorek, Bremen

Vortioxetin 373

Multimodales Antidepressivum als neuartige Option in der Therapie der Major Depression

Gerd Laux, Haag i. OB/München

Vortioxetin 377

Aus Expertensicht

Klaus Lieb, Mainz

Loxapin bei agitierten Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung 379

Aus Expertensicht

Klinische Studie

Enteropankreatische neuroendokrine Tumoren

Behandlungserfolge mit Lanreotid nach Metastasierung 381

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 382

• Ledipasvir bei Hepatitis C: Therapieerfolge nach Interferon-Therapie

Therapiehinweise 384

Kollagene Colitis: Das lokal wirksame Budesonid ist Mesalazin und Plazebo überlegen – Reizdarmsyndrom: Rifaximin ist sicher in der Behandlung des Reizdarmsyndroms ohne Obstipation – • Colitis ulcerosa: Infliximab-Azathioprin-Kombinationstherapie ist den Monotherapien überlegen – HCV-infizierte Patienten mit HIV-Koinfektionen: Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin – • Schmerztherapie: Antiepileptika zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und der Fibromyalgie

Kongresse, Symposien, Konferenzen 390

• Empagliflozin erhält Zulassung bei Typ-2-Diabetes: SGLT2-Hemmer erweitert die Optionen für die orale Behandlung – Metabolisches Syndrom: Dick, aber nicht krank: das Konzept der „metabolisch gesunden Adipositas“ – Begrenzte Lebenserwartung: Können CSE-Hemmer bei schwer Kranken abgesetzt werden? – Multiple Sklerose: Rechtzeitig eine Eskalation der Therapie in Erwägung ziehen – • Clostridium-difficile-Infektion: Durch Fidaxomicin mehr Patienten anhaltend geheilt – Hepatitis-C-Therapie: Der erste NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor ist auf dem Markt

Notizen 397

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 376

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 123 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Die Onkologie auf der Suche nach dem „Perfektonib“

Der onkologischen Forschung ist es in den letzten zehn Jahren gelungen, bei zahlreichen Tumoren die entscheidenden Signalkaskaden der Kanzerogenese zu entschlüsseln und dies auch therapeutisch nutzbar zu machen. Von solchen zielgerichteten und individualisierten Therapiestrategien mit Tyrosinkinase- bzw. Angiokinase-Inhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitieren zahlreiche Tumorpatienten. So können heute beispielsweise Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom dank innovativer Therapiestrategien noch etwa drei Jahre leben und Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom erreichen im Durchschnitt sogar fast fünf Jahre. Diese Erfolge basieren nicht nur, aber vorrangig auf dem Einsatz humanisierter monoklonaler Antikörper, nämlich den „mabs“, und der Small Molecules, den „nibs“.

Wer den letzten Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO, September 2014 in Madrid) besuchte, wurde dort mit zahlreichen neuen „mabs“ und „nibs“ konfrontiert, die in entsprechenden Studien mit der konventionellen Chemotherapie oder aber mit bereits etablierten „Targeted Therapies“ verglichen werden, und zwar in der kurativen und adjuvanten Situation ebenso wie in der palliativen. Mit anderen Worten, die Suche nach dem „Perfektonib“ bzw. „Perfektomab“ geht weiter. Doch bei aller Freude über noch so kleine Fortschritte, bei fortgeschrittenen Malignomen hat die Medizin den Wettlauf mit dem Tod letztendlich (noch) nicht gewonnen.

Molekulare Heterogenität

Ein besonderes Problem der neuen Therapiestrategien ist sicherlich die Resistenz. Die entscheidende Ursache für ein primäres oder sekundäres Therapieversagen ist, dass das molekulare Profil eines Tumors eine Dynamik zeigt und auch nicht alle Zellen eines Primärtumors, geschweige denn die der Metastasen, ein identisches Genmuster aufweisen. Man spricht von molekularer Heterogenität, die umso ausgeprägter ist, je weiter die Tumorerkrankung fortgeschritten ist.

Wenn ein Signalweg durch eine bestimmte Substanz blockiert ist, können Tumorzellen andere Mechanismen aktivieren und das Arzneimittel verliert seine Wirksamkeit. Um Resistenzen zu vermeiden, benötigt man zum einen neue prädiktive Biomarker im Blut und im Tumorgewebe, die zuverlässig das Ansprechen auf ein bestimmtes Arzneimittel voraussagen. Zum anderen scheint es sinnvoll, bei erstmals aufgetretenen Metastasen das Genmuster der Absiedlungen erneut zu analysieren. Eine Vision ist, das molekulare Profil von Rezidiven bzw. Metastasen nichtinvasiv mittels bildgebender Diagnostik visualisieren oder in Blutproben vorhersagen zu können. Bezüglich der Therapie hofft man – durch primäre Kombinationen von Substanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt und somit komplementärem Wirkungsmechanismus – Resistenzen umgehen zu können und eine erste Studie (CLEOPATRA) beim Mammakarzinom zeigt, dass dieses Konzept der dualen Therapie durchaus erfolgreich sein kann. Aber es gibt auch Gründe für eine sequenzielle Vorgehensweise, gerade in der palliativen Situation, also nicht „alles Pulver direkt zu verschießen“, sondern noch eine Option in Reserve zu haben.

„Similar“ heißt nicht „identisch“

Ein aktuelles, auch beim Kongress am Beispiel Trastuzumab intensiv diskutiertes Thema ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars in der Onkologie. Biosimilars sind keine Generika und „similar“ heißt auch nicht „identisch“. Während Generika mittels chemischer Prozesse hergestellt werden, erfordern Biosimilars eine Produktion in lebenden Organismen. Dieser komplexe Herstellungsprozess ist störanfällig für produktionstechnische Veränderungen und dies bedingt wiederum eine intrinsische Heterogenität des Produkts. Während für Generika der Ersetzbarkeitsstatus gilt, wird für Biosimilars nur der Vergleichbarkeitsstatus ge-

fordert. Voraussetzung für die Zulassung eines Biosimilar ist deshalb ein eigenes umfangreiches Studienprogramm, wobei aber das Studiendossier verkürzt ist. Doch gerade bei Tumorpatienten, für die es nur ein zeitlich schmales therapeutisches Fenster gibt, stellt sich die Frage: Auf wie viel an therapeutische Sicherheit ist man bereit zu verzichten, um eine bestimmte Menge an Geld zu sparen? Hier stehen individuelle ethischen Überlegungen gegenüber sozialem ethischen gegenüber.

Immuno-Onkotherapie: Ein neues Therapiekonzept

Zwischen Immunsystem und Tumorzellen besteht ein komplexes Zusammenspiel. So gehört die Bekämpfung von entarteten Zellen zur Kernkompetenz der körpereigenen Abwehr. Doch Krebszellen können sich einem solchen Angriff entziehen. Ein Paradebeispiel für die Bedeutung der Immunpathogenese ist das maligne Melanom. Aber auch bei der Manifestation urogenitaler Tumoren, des Bronchialkarzinoms und kolorektaler Karzinome dürften immunogene Faktoren eine Rolle spielen. Aus diesen Erkenntnissen lassen sich neue, vielversprechende Therapieansätze ableiten, die sich die Fähigkeiten des Immunsystems zu Nutze machen. Sie unterscheiden sich grundlegend von den herkömmlichen Methoden der Tumorbekämpfung.

Der Angriff des Immunsystems auf den Tumor beginnt damit, dass Antigen-präsentierende Zellen Tumor-assoziierte Antigene einsammeln und diese dann den T-Effektorzellen präsentieren und so eine antitumoröse protektive Antwort induzieren. Die T-Zellstimulation erfolgt über eine Reihe von Rezeptoren, auch Checkpoints des Immunsystems genannt, die eine aktivierende oder aber eine inhibitorische Wirkung entfalten können. Die inhibitorischen Rezeptoren schützen den Körper physiologischerweise vor überschießenden Immunreaktionen. Tumorzellen sind in der Lage, über solche Rezeptoren die T-Zellen zu blockieren, sodass diese ihre antitumoröse Kompetenz verlieren. Mit immuntherapeutisch wirksamen Substanzen, die inhibitorische Rezeptoren blockieren, kann die antitumoröse T-Zell-Antwort gezielt „entfesselt“ werden.

Dass dieses Therapiekonzept wirksam ist, konnte beim malignen Melanom gezeigt werden. Patienten, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit dem humanisierten Antikörper Ipilimumab, der den inhibitorischen CTLA-4-Rezeptor der T-Zelle blockiert, behandelt wurden, zeigten eine deutliche Verbesserung der Prognose, das heißt, nach drei Jahren lebten noch über 20% der betroffenen Patienten. In der klinischen Entwicklung ist jetzt eine Reihe anderer immuntherapeutisch wirksamer Substanzen, die an anderen Checkpoints der Immunkontrolle angreifen. Dazu gehören Substanzen wie Nivolumab, die den inhibitorischen PD-L-Rezeptor an der T-Zelle ausschalten, und solche, die den entsprechenden Liganden auf der Tumorzelle, mit dem diese an den PD-L-Rezeptor der T-Zelle andockt, blockieren. Erste Ergebnisse sprechen dafür, dass die Immuno-Onkotherapie, die auf die eigene immunologische Kompetenz des Patienten gerichtet ist, eine sinnvolle Ergänzung zielgerichteter Therapien darstellen könnte.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Neupositionierung von Strontium- ranelat in der Osteoporosetherapie

Strontiumranelat wurde im Jahr 2004 in der Europäischen Union zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen und 2012 wurde die Indikation auf Männer mit erhöhtem Frakturrisiko erweitert [14]. Im Rahmen eines routinemäßigen Periodic Safety Update Reports (PSUR) im September 2012 ergaben sich Hinweise auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen einschließlich Myokardinfarkt. Gepoolte Daten aus randomisiert kontrollierten Studien an Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zeigten eine signifikant höhere Myokardinfarkt-Inzidenz für Patienten unter Strontiumranelat im Vergleich zur Placebo-Gruppe (1,7% zu 1,1%). In Studien an Männern mit Osteoporose und in einer Studie zur Therapie der Kniearthrose fand sich für Strontiumranelat-Patienten ein analoges Signal [2]. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) ordnete daraufhin zunächst Änderungen in der „Summary of Product Characteristics“ (SPC) an. Von einem zwischenzeitlichen Ruhen der Zulassung wurde in den zuständigen Gremien jedoch Abstand genommen. Im weiteren Verlauf wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Strontiumranelat auf der Basis der neuen Erkenntnisse reevaluiert und in die Fachinformation wurden kardiovaskuläre Nebenwirkungen sowie neue Gegenanzeigen neben dem bekannten leicht erhöhten thromboembolischen Risiko aufgenommen.

In der aktuell gültigen SPC lautet gemäß der Auflage der EMA die Indikation für Strontiumranelat *„Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit“*. Von Osteologie-Experten weltweit wurde die Entscheidung, Strontiumranelat als eine Option zur Therapie der Osteoporose bei Frauen und Männern zu erhalten, eindeutig begrüßt. Die verschiedenen anderen verfügbaren Osteoporose-Therapeutika haben ebenfalls Einschränkungen durch Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen. Nachfolgend soll zusammengefasst werden, aufgrund welcher Charakteristika und bei welchen Indikationen Strontiumranelat unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Profiles eine Alternative bei der Bekämpfung der Volkskrankheit Osteoporose darstellt.

Spezieller Wirkungsmechanismus von Strontiumranelat

Während die antiresorptiven und anabolen Substanzen entweder über eine Förderung oder eine Inhibition des Knochenumbaus (Remodelling) wirken, übt Strontiumranelat diesbezüglich auf das gesamte Remodelling einen Effekt aus, allerdings mit einem im Verhältnis geringeren Ausmaß. Es führt bei längerer Anwendung zu einer signifikanten Verbesserung der Materialeigenschaften des Knochens. Damit bestehen die möglichen Folgerisiken der „Over-Suppression“ wie bei langzeitiger Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab nicht. Die Strukturverbesserung unter der Strontiumranelat-Therapie wurde von einer deutschen Arbeitsgruppe durch eine knochenhistologische Untersuchung an wiederholten Beckenkammbiopsien unter Bisphosphonaten und nachfolgender Strontiumranelat Behandlung bestätigt [1]. Dieser wesentliche strukturelle Effekt wurde parallel auch mit hochauflösender peripherer QCT-Technik (quantitative Computertomographie) in einer kontrollierten Studie versus Alendronsäure nachgewiesen [16].

Therapeutische Charakteristika

Zwei umfangreiche, randomisierte, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudien für Strontiumranelat (SOTI und TROPOS) wurden 2004 bzw. 2005 publiziert und zeigten signifikante Effekte der Substanz auf axial und peripher gemessene Knochendichte sowie gegenüber Placebo signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und nichtvertebraler Frakturen [5, 9]. Der Verlauf verschiedener Umbaumarker

während der dreijährigen Studien bestätigte den speziellen Wirkungsmechanismus. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Frakturrisikominderung unabhängig vom initialen Risikoprofil der Patienten erzielt wurde [18]. Andererseits ergab eine weitere Analyse den therapeutisch sehr interessanten Zusatzaspekt, dass der Grad der Gebrechlichkeit (Frailty) der Patienten offenbar eine Rolle spielt. Bei drei Gruppen mit relativ robuster Konstitution sowie leichter und ausgeprägter Frailty fand sich mit zunehmendem Grad der Gebrechlichkeit der Behandelten eine signifikante Zunahme der Frakturrisiko-senkenden Wirksamkeit des Arzneimittels [17].

Ein weiteres wichtiges Charakteristikum einer Substanz für die Behandlung einer chronischen Erkrankung, wie es die Osteoporose zweifelsfrei ist, ist ihre Langzeitwirksamkeit. Für Strontiumranelat wurden Fünf- und Zehnjahres-Daten veröffentlicht, die eine fortbestehende Risikominderung sowohl für vertebrale als auch nichtvertebrale Frakturen unter Einschluss der proximalen Femurfrakturen bestätigten [8, 10]. Um die therapeutische Wirksamkeit verschiedener Substanzen darzustellen, wird auch bei der Osteoporose oft als ein weiterer Parameter herangezogen, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um ein Frakturereignis zu vermeiden (Number needed to treat = NNT) [11]. In einer eigenen Arbeit über zugelassene Osteoporose-Arzneimittel fanden wir zur Vermeidung einer vertebrealen Fraktur einen NNT-Bereich von 9 bis 21, für nichtvertebrale Frakturen von 48 bis 91, wobei dem Strontiumranelat jeweils die niedrigste NNT zuzuordnen war [12].

Mehrwert in der Therapie

Ein zusätzlicher Schmerz-senkender Effekt, insbesondere auf die chronischen Rückenschmerzen, ist bei Osteoporose sehr willkommen und steigert Akzeptanz und Compliance. Dies wurde teilweise schon für die Bisphosphonat-Therapie beschrieben, war aber auch das signifikante Ergebnis einer eigenen Studie mit Männern und das der Zulassungsstudien zugunsten von Strontiumranelat [13]. Diese Beobachtungen wurden auch in Post-Marketing-Surveillance Studien in Deutschland bestätigt bzw. wurden auch als Verbesserung der Quality of Life erfasst [3, 15].

Einen sehr bedeutsamen Zusatznutzen ergab eine kürzlich publizierte, internationale randomisiert-kontrollierte Studie mit Strontiumranelat versus Placebo mit 1683 Patienten mit Kniearthrose. Es wurden signifikante Effekte auf Gelenkstruktur und -beschwerden verifiziert [7].

Indikationen

Strontiumranelat kann eingesetzt werden zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist. Der Begriff *schwere Osteoporose* ist nicht einheitlich definiert. Die Situation, dass verfügbare Arzneimittel zur individuellen Therapie nicht infrage kommen, ist nach unserer täglichen Praxiserfahrung relativ häufig. Die in der Anwendungshäufigkeit führenden oralen oder intravenösen Bisphosphonate kommen z.B. wegen signifikanter Nebenwirkungen nicht infrage, oder noch häufiger sind sie bereits fünf oder mehr Jahre verordnet worden mit der Folge eines Low Bone Turnover und steigendem Risiko für u. a. Kiefernekrosen und atypische Femurfrakturen. Studien zeigten nach einer Umstellung auf Strontiumranelat gute Therapieergebnisse [4, 6]. Da es eine sehr große und ständig weiter steigende Zahl von Patienten unter einer Langzeit-Bisphosphonattherapie gibt, ist dies wohl zurzeit die wichtigste Indikation für Strontiumranelat, sofern die Patienten keine eindeutigen kardiovaskulären Risiken und Gegenanzeigen aufweisen.

Professor Dr. Johann D. Ringe,
Leverkusen

Literatur

1. Busse B, et al. Acta Biomaterialia 2010;6:4513–21.
2. Compston J. Maturitas 2014;78:75–6.
3. Felsenberg D, et al. Osteologie 2012; 21:15–21.
4. Jobke B, et al. PLoS ONE. 2011;6:e23638.
5. Meunier PJ, et al. N Engl J Med 2004;350:459–68.
6. Middleton ET, et al. Osteoporos Int 2012;23:295–303.
7. Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis 2013;72:179–86.
8. Reginster JY, et al. Arthritis Rheum 2008;58:1687–95.
9. Reginster JY, et al. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816–22.
10. Reginster JY, et al. Osteoporos Int 2012;23:1115–22.
11. Reginster JY. Drugs 2011;71:65–78.
12. Ringe JD, Doherty JG. Rheumatol Int 2010;30:863–9.
13. Ringe JD, et al. Drug Research 2010;60:267–72.
14. Ringe JD. Arzneimitteltherapie 2013;31:11–5.
15. Ringe JD. Osteologie 2010;2:157–64.
16. Rizzoli R, et al. Osteoporos Int 2012;23:305–15.
17. Rolland Y, et al. Bone 2011;48:332–8.
18. Roux C, et al. J Bone Miner Res 2006;21:536–42.

Kombinationstherapie/Polypharmazie

Interaktionen von Psychopharmaka

Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren

Arzneimittelkombinationen mit fünf oder mehr Arzneimitteln sind häufig und nicht selten auch notwendig im Alltag der Pharmakotherapie, um einen möglichst guten Behandlungserfolg zu erzielen. Mit steigender Anzahl an Arzneistoffen steigt allerdings das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelwechselwirkungen. Für Psychopharmaka wurden viele pharmakodynamische und pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen zufällig entdeckt. Die Erkenntnisfortschritte der vergangenen Jahrzehnte haben dazu geführt, dass Arzneimittelwechselwirkungen nun weitgehend vorhersehbar sind. Die meisten wechselwirkungsbedingten UAW zählen daher heute zu den vermeidbaren Medikationsfehlern. Um möglichst sicher zu kombinieren, gibt es umfangreiche Literatur, Tabellenwerke und hilfreiche computergestützte Programme. Allerdings ist es oft schwierig einzuschätzen, ob ein angezeigtes potenzielles Wechselwirkungsrisiko klinisch relevant ist oder nicht. Darüber hinaus ist die Kombinationsvielfalt so groß, dass es unmöglich ist, jede verordnete Arzneimittelliste bezüglich ihres Interaktionsrisikos individuell umfassend zu prüfen. In diesem Beitrag wird dargestellt wie risikoreiche Kombinationen erfasst werden können. Es wurde ein Algorithmus entwickelt, mit dem bei Kombinationstherapie/Polypharmazie Arzneistoffe mit hohem pharmakodynamischem und/oder pharmakokinetischem Interaktionsrisiko identifiziert werden können. Mit dem Algorithmus kann überprüft werden, ob eine Arzneimittelkombination bezüglich Wechselwirkungen wahrscheinlich sicher oder riskant ist und ob eine Änderung der Medikation notwendig ist. Eine Änderung sollte immer vorgenommen werden, wenn es alternative Arzneimittel ohne Wechselwirkungsrisiko gibt.

Arzneimitteltherapie 2014;32:361–70.

Entdeckung von pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen in der Psychiatrie

Arzneimittelkombinationen und Polypharmazie mit fünf oder mehr Arzneimitteln sind häufig und nicht selten auch notwendig in der Pharmakotherapie, um einen möglichst guten Behandlungserfolg zu erzielen. Vorteile einer Kombinationsbehandlung wurden für Psychopharmaka erstmalig 1964 von Talbot evaluiert [38], also nur wenige Jahre nach der Entdeckung des ersten Antipsychotikums Chlorpromazin und nach der Entwicklung weiterer Antipsychotika, damals als Tranquilizer bezeichnet. Es wurde festgestellt, dass die Kombination von zwei Antipsychotika bei hospitalisierten psychotischen Patienten gängige Praxis sei. Die klinische Erfahrung spräche dafür, dass mit einer Kombinationstherapie eine bessere Symptomkontrolle erreicht werde als mit einer Monotherapie. Um dies zu belegen, wurden 77 schwer kranke, chronisch schizophrene Patienten in einer Doppelblind-Studie entweder mit Chlorpromazin (150 mg/Tag) oder Trifluoperazin (5 mg) allein oder mit einer Kombination aus beiden Antipsychotika behandelt. Es gab die

Option, die Dosis bei Bedarf nach sechs Monaten zu verdoppeln. Nach achtmonatiger Behandlung wurden die drei Gruppen bezüglich Besserung und Nebenwirkungen beurteilt und verglichen. Alle Patienten mit kombinierter Behandlung hatten sich zufriedenstellend gebessert, Patienten mit Chlorpromazin- oder Trifluoperazin-Monotherapie nur zu 72 bzw. 44%. Somit konnte die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung im Vergleich mit Monotherapien erstmalig nachgewiesen werden. Auch bezüglich Verträglichkeit war die Kombination der alleinigen Behandlung mit Trifluoperazin überlegen. Unter der Kombination traten vor allem weniger extrapyramidal-motorische Störungen auf als unter Monotherapie. Dass eine Kombinationsbehandlung in der Psychopharmakotherapie bei vielen Patienten und Störungen nützlich zu sein scheint, bildet

Modifizierter Nachdruck aus Psychopharmakotherapie 2014;21:269–79.

*Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz, E-Mail: hiemke@uni-mainz.de
Dr. med. Gabriel Eckermann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren, Kemnater Straße 16, 87600 Kaufbeuren, E-Mail: eckermann.iapkf@online.de*

sich bis heute im Verordnungsalltag der Psychopharmakotherapie ab. Denn die meisten psychiatrischen Patienten erhalten mehrere Arzneimittel. In einer Analyse an schizophrenen und depressiven Patienten wurde beispielsweise gefunden, dass Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie im Mittel drei Arzneimittel und Patienten mit einer Depression vier Arzneimittel täglich verordnet werden, wobei bei Frauen die Anzahl der Arzneimittel höher ist als bei Männern [20]. Diese Vorgehensweise findet man auch in anderen Ländern, wie den USA [5], den Niederlanden [34] oder Japan [46]. In einer prospektiven naturalistischen Studie mit 796 schizophrenen Patienten erhielten im Verlauf einer einjährigen Beobachtungsphase 58% der Patienten eine antipsychotische Kombinationstherapie, die länger als 60 Tage andauerte [11]. Auch bei der Behandlung von bipolaren Störungen überwiegt die Kombinationstherapie. In einer Untersuchung an 258 ambulanten Patienten [48] erhielten nur 7% eine Monotherapie. Am häufigsten war die Behandlung mit drei Arzneimitteln.

Eine Behandlung mit mehreren Arzneistoffen ist meist unumgänglich, wenn verschiedene Störungen medikamentös behandelt werden müssen. Dies kann im Einzelfall dazu führen, dass mehr als fünf Arzneimittel verordnet werden – mit anderen Worten Polypharmazie. Polypharmazie ist bei Alterspatienten besonders häufig [36]. Bewohner eines Altenheims in Schweden, die zwischen 71 und 100 Jahre alt waren, erhielten vier bis 19 Arzneimittel pro Tag, im Durchschnitt waren es elf Arzneimittel [6]. In einer kanadischen Erhebung erhielt jeder Alterspatient im Mittel sechs Arzneimittel pro Tag [11].

Wechselwirkungsrisiken

Die Behandlung mit mehreren Arzneimitteln bedeutet allerdings fast immer ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Dies wurde noch vor der ersten Doppelblindstudie von Talbot [38] zur Überlegenheit einer antipsychotischen Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie erkannt. Es gibt eine Serie von frühen Fallberichten über Intoxikationen, teils schwerwiegend bis hin zu Todesfällen. Sie dokumentieren die Gefährlichkeit der Kombination von beispielsweise Tranylcypromin und Imipramin [1], Imipramin und Chlorpromazin [29] oder Amitriptylin und Thioridazin [43]. Nicht zuletzt durch Kombinationsbehandlungen wurde erkannt, dass trizyklische Antidepressiva und auch Chlorpromazin Atropin-artige Eigenschaften besitzen, also anticholinerg wirken und sich zu einem toxischen Effekt addieren, was einer pharmakodynamischen Wechselwirkung entspricht.

Entdeckung pharmakokinetischer Wechselwirkungen

Die ersten Entdeckungen pharmakodynamischer Wechselwirkungen der seit 1953 neu verfügbaren Psychopharmaka waren allesamt zufällig. Sie haben mit dazu beigetragen, Mechanismen aufzuklären und Rezeptoren zu finden, über die Psychopharmaka erwünschte und unerwünschte Wirkungen entfalten. So wurde erkannt, dass trizyklische Antidepressiva „Dirty Drugs“ sind. Daraus abgeleitete Erkennt-

nisse gaben den Anstoß, nach selektiveren Wirkstoffen zu suchen. Die Suche war erfolgreich. 1983 wurde mit Zimelidin der erste selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zugelassen [3] und unter dem vielversprechenden Namen „Normud“ (für „Nur Mut“) in den Handel gebracht. Doch schon wenige Monate nach Zulassung musste das Präparat wegen schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom und andere Symptome) wieder vom Markt genommen werden [10]. Es folgten bald darauf Fluvoxamin und Fluoxetin. Dass diese SSRI beide pharmakokinetisch interaktionsträchtige Arzneistoffe sind, nämlich potente Inhibitoren verschiedener Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzyme, war zum Zeitpunkt der Zulassung nicht bekannt. Einen ersten Hinweis gab es für Fluoxetin im Rahmen einer Kombinationsstudie mit Diazepam [32]. Die Untersucher fanden, dass Fluoxetin die Elimination von Diazepam verlangsamt, indem es die N-Demethylierung von Diazepam zu Nordazepam hemmt. Der Effekt wurde aufgrund der Ergebnisse psychomotorischer Tests als klinisch nicht relevant beurteilt [32]. Aber schon bald danach wurde für Fluoxetin und Fluvoxamin unter Kombination mit trizyklischen Antidepressiva erkannt, dass das pharmakokinetische Interaktionspotenzial der beiden SSRI von erheblicher klinischer Relevanz ist [8]. Die Entdeckung dieser pharmakokinetischen Wechselwirkungen war ebenfalls unerwartet. Gefunden wurden sie durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) der trizyklischen Antidepressiva. Durch TDM wurden viele weitere pharmakokinetische Wechselwirkungen identifiziert. Eigene Untersuchungen haben durch TDM zu Tage gebracht, dass Fluvoxamin den Abbau von Clozapin [22] oder Clomipramin [19], Moclobemid die O-Demethylierung von Dextromethorphan [18] und Melperon die O-Demethylierung von Venlafaxin [14] hemmt oder dass Oxybutynin die N-Demethylierung von Clomipramin induziert [15]. Durch Erkenntnisfortschritte in der Pharmakokinetik und Pharmakogenetik seit 1990 und insbesondere dem immer besseren Verständnis des CYP-Enzymsystems konnten viele pharmakokinetische Wechselwirkungen distinkten Isoenzymen zugeordnet werden. Parallel dazu wurden neue Tests etabliert, beispielsweise exprimierte humane CYP-Enzyme, mit denen das CYP-Profil und das pharmakokinetische Interaktionspotenzial eines Arzneistoffs in vitro evaluiert werden können [16]. Von jedem neu eingeführten Arzneimittel ist heute das Interaktionspotenzial im Augenblick der Zulassung bekannt. Seitens der Food and Drug Administration (FDA) gab es 2012 präzise Vorschläge, wann und wie Interaktionsstudien bei der Entwicklung von Arzneimitteln durchzuführen sind [25]. Zufallsentdeckungen von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen sind daher kaum noch zu erwarten. Bei Auftreten unerwarteter Symptome ist allerdings immer auch eine Arzneimittelwechselwirkung als Ursache in Erwägung zu ziehen und zur Kontrolle eine Messung der Wirkstoffkonzentrationen im Blut durchzuführen.

Die Entdeckungen der vergangenen Jahrzehnte und die damit verbundenen Erkenntnisfortschritte haben dazu geführt, dass Arzneimittelwechselwirkungen und potenzielle Risiken verstehbar und deshalb weitgehend vorhersehbar geworden sind [27]. Die meisten wechselwirkungsbeding-

ten UAW zählen daher inzwischen zu den vermeidbaren Medikationsfehlern [28, 35].

Erkennen und Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen

Zur Überprüfung von potenziell kritischen Kombinationstherapien und Polypharmazie stehen Lehrbücher [2], Übersichtsarbeiten, umfangreiche Tabellenwerke [2, 23] und in stetig wachsender Zahl computergestützte Programme [44, 45] zur Verfügung. Sie erfassen das in den letzten Jahrzehnten angehäufte Wissen und liefern viele wichtige Hinweise auf potenzielle Risiken. Sie sind hilfreich und notwendig zur Risikominimierung. In der Regel werden dabei Kombinationspaare beurteilt. Die Informationen sind allerdings nicht immer befriedigend. Bei Interaktionschecks werden häufig Warnsignale generiert, obwohl das klinische Risiko gering ist. Und es kommt vor, dass keine Warnung erscheint, weil die Kombination im Programm nicht erfasst worden ist. Bei Polypharmazie ist oft auch nicht klar, ob alle möglichen Kombinationspaare überdacht oder nachgeschlagen werden müssen, um das Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung einzuschätzen. Die Kombinationsvielfalt ist riesig. Die Anzahl möglicher Kombinationen (i) zwischen zwei Arzneistoffen lässt sich mit der Funktion

$$i = (n^2 - n) / 2$$

beschreiben, wobei n der Anzahl der kombinierten Wirkstoffe entspricht. Bei einem Patienten, der zehn Arzneistoffe einnimmt, gibt es demnach 45 Arzneistoffpaare, zwischen denen bilateral Interaktionen auftreten können. Nach der Roten Liste sind etwa 2200 Wirkstoffe in Deutschland im Einsatz. Berechnet man alle möglichen Kombinationen, gibt es 2418900 mögliche Zweierkombinationen. Diese Zahl potenziert sich weiter, wenn man mögliche Mehrfachkombinationen mit bedenkt. Daraus wird deutlich, dass nicht jede denkbare Arzneistoffkombination in einem Wechselwirkungsprogramm enthalten sein kann. Interaktionsprogramme wie die Scholz-Datenbank, die über die Apotheken-Umschau kostenlos zur Verfügung steht [24], versuchen das Problem der Kombinationsvielfalt durch informationstechnologische Ansätze zu lösen. Dies führt allerdings bei Polypharmazie oft zu verwirrenden Ergebnissen. Und am Ende gibt die Datenbank der Apotheken-Umschau die dringende Empfehlung „Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker“, die ihrerseits häufig überfordert sind, Wechselwirkungen zu überschauen. Besser ist es daher, Programme wie mediQ.ch [44] (www.mediq.ch) oder psiacOnline [45] (www.psiac.de) zu verwenden, bei denen jede einzelne Wechselwirkung bezüglich ihrer Validität überprüft ist. Nachteil dieser Datenbanken: Viele mögliche Kombinationen sind nicht erfasst.

Aus oben genannten Gründen ist es bei Kombinationstherapie und Polypharmazie unumgänglich, jede verabreichte Arzneimitteliste bezüglich ihres Interaktionsrisikos individuell zu prüfen. Dazu ist es notwendig, das pharmakodynamische und das pharmakokinetische Profil der kombinierten Arzneistoffe zu betrachten. Es muss allerdings nicht jede denkbare Kombination einer Arzneimitteliste überprüft werden. Die Kunst der individuellen Risikoeinschät-

zung von potenziellen Wechselwirkungen bei Polypharmazie besteht darin, in der Liste der verordneten Arzneimittel interaktionsträchtige Wirkstoffe zu identifizieren – im Sinne einer Signalerkennung. Wenn man die relevanten wechselwirkungspharmakologischen Mechanismen betrachtet, kann relativ einfach festgestellt werden, welche Arten von Risiken bestehen, ob sie in Kauf genommen werden können oder ob eine Kombinationsbehandlung verändert werden muss.

In diesem Beitrag werden die wichtigsten Interaktionsmechanismen zusammenfassend dargestellt und Listen interaktionsträchtiger Arzneistoffe (pharmakodynamische und pharmakokinetische) einschließlich deren Interaktionseffektstärken wiedergegeben. Damit sollen potenzielle pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen im Sinne einer *Drug Interaction Burden Quantification* erfasst werden. Die erstellten Tabellen sollen mit einem vorgeschlagenen Algorithmus verwendet werden, um zu erwartende Wechselwirkungen und deren klinische Relevanz einzuschätzen, ein Werkzeug, um individualisiert zu prüfen und möglichst sicher kombinieren zu können.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Eine Arzneimittelwechselwirkung liegt vor, wenn die Wirkung eines Arzneimittels durch die Zugabe eines zweiten Arzneimittels verändert wird. Die Wirkung kann gesteigert oder abgeschwächt sein. Generell wird dabei zwischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Arzneimittelinteraktionen unterschieden [17].

Bei pharmakodynamischen Wechselwirkungen wirken die kombinierten Arzneistoffe am gleichen Rezeptor, Erfolgsorgan oder Regelkreis. Wenn die Interaktionspartner gleichsinnig angreifen, wird die Wirkung verstärkt, wenn ein Partner agonistisch und der andere antagonistisch wirken, wird der Effekt abgeschwächt oder aufgehoben.

Es wird davon ausgegangen, dass die meisten pharmakodynamischen Interaktionen, bei denen es zu einer Wirkverstärkung kommt, vom Behandler bewusst für die Wirkverbesserung im Sinne einer Augmentation oder Potenzierung eingesetzt werden. Verbreitet sind beispielsweise die Kombination von Antidepressiva und Lithium oder die Kombination von zwei Antipsychotika bei unzureichendem Ansprechen. Typische unerwünschte pharmakodynamische Effekte, mit denen unter Kombination verstärkt gerechnet werden muss, sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Dass sich anticholinerge, antidopaminerge oder Serotoninstimulierende Effekte, die bei Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka unterschiedlichster Klassen vorkommen, addieren und möglicherweise zu schwerwiegenden UAW führen, erscheint aus dem pharmakologischen Wirkprinzip plausibel. Wenn die in **Tabelle 1** aufgeführte Nebenwirkung selten ist und keinem distinkten pharmakologischen Wirkprinzip zuzuschreiben ist, dann fehlt in der Regel ein Nachweis, dass das Risiko einer UAW bei Kombination steigt. Trotzdem wird bei schwerwiegenden UAW wie Arzneimittel-induzierter Agranulozytose in Fachinformationen auf ein potenziell erhöhtes Risiko bei einer Kombination mit einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil hingewiesen. Dies ist aus Sicht der Arzneimittelsicherheit auch sinnvoll und

Tab. 1. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich bei Kombination von Arzneistoffen im Sinne pharmakodynamischer Wechselwirkungen verstärken oder abschwächen können

Unerwünschte Wirkung	Klinische Symptome
Anticholinerge Effekte	Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Harnretention, Glaukom, kognitive Störungen, Delir, Krampfanfälle
Antidopaminerge Effekte	Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, extrapyramidale Symptome, Tremor, Akathisie, Unruhe, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Serotonerge Stimulation	Gastrointestinale Störungen, Nausea, Erbrechen, Serotonin-Syndrom (Störungen des zentralen, neuromuskulären und vegetativen Nervensystems mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe, Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Hyperthermie, vermehrtem Schwitzen, Tremor, Kopfschmerzen, Tachypnoe, Mydriasis, Akathisie, Koordinationsstörungen, Halluzinationen, Erregungszuständen, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Anfallsrisiko)
Kardiovaskuläre Störungen	Orthostatische Hypotension, arterieller Hypertonus, Tachykardie, Bradykardie, QTc-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, Herzstillstand, Myokarditis, Myokardiopathie
Sedierung	Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Erkrankungen des Blutes	Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Blutungen
Leberfunktionsstörung	Bauchschmerzen, Verdauungsprobleme, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Fieber, Ikterus, Leberversagen, Anstieg der Leberenzymaktivität im Blut
Niereninsuffizienz	Müdigkeit, Übelkeit, verminderte Harnausscheidung, Flüssigkeitsansammlungen im Körper, Blutdruckanstieg, rötlich-brauner Urin, schaumiger Urin (durch Eiweiße), Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nierenversagen, Creatinin-Anstieg in Blut und Urin
Psychische Störungen	Depression, Halluzinationen, Demenz, Verwirrtheit, Delir

Bei einer Kombination von Arzneistoffen, die gleichartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verursachen können (siehe Fachinformationen), ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Intensität der UAW zunehmen.

vereinzelt ist das erhöhte Risiko auch belegt, so beispielsweise für das Agranulozytoserisiko von Clozapin. Lahdelma und Mitarbeiter [30] fanden durch retrospektive Analyse in Finnland 138 Patienten, die in der Zeit zwischen 1982 und

haben bei Alterspatienten 107 gängige Arzneistoffe bezüglich ihrer anticholinergen Aktivität von hoch bis nicht nachweisbar klassifiziert. Diese sind in Tabelle 2 wiederge-

2007 eine Agranulozytose entwickelten. Die Untersucher stellten fest, dass 40% aller Patienten und 80% der Agranulozytose-Fälle mit fatalem Ausgang zusätzlich ein weiteres Arzneimittel mit Agranulozytose-Risiko eingenommen hatten.

Anticholinerge Eigenschaften eines Arzneistoffs sind erkennbar an der Affinität zu muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, die sich in vitro darstellen lassen, an anticholinergem Aktivität im Serum [7] und an klinischen Symptomen [9]. Bei Arzneistoffen mit hoher anticholinergem Aktivität treten unangenehme Effekte (Mundtrockenheit oder Akkommodationsstörungen) unter therapeutischen Dosen und Plasmakonzentrationen auf, unter hohen Konzentrationen toxische Effekte (Obstipation, Harnretention, Glaukom, kognitive Störungen, Delir, epileptische Anfälle, Sinustachykardie). In einer Untersuchung von Hospizpatienten wurden potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen bei 223 Patienten analysiert [12]. Die häufigsten Wechselwirkungs-UAW waren additive anticholinerge vor antidopaminergen und kardiovaskulären Effekten. Polypharmazie war nach multivariater Analyse der wichtigste Prädiktor für Wechselwirkungen. Chew und Mitarbeiter [7]

Tab. 2. Anticholinerge Aktivitäten von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen anzunehmende Wirkstärke

Anticholinerge Aktivität	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Desipramin, Doxepin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Trimipramin	Atropin, Benzatropin, Biperiden, Butylscopolaminiumbromid, Carbinoxamin, Darifenacin, Dimenhydrinat, Fesoterodin, Flavoxat, Glycopyrronium, Hyoscyamin, Hydroxyzin, Ipratropiumbromid, Meclizin, Orphenadrin, Oxybutynin, Pirenzepin, Scopolamin, Solifenacin, Tiotropium, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trospium
Moderat	Chlorpromazin, Diphenhydramin, Loxapin, Nortriptylin, Olanzapin, Paroxetin, Pimozid	Amantadin, Cimetidin, Cyclobenzapin, Cyproheptadin, Molindon, Oxcarbazepin, Oxycodon
Schwach	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Lithium, Melperon, Mirtazapin, Quetiapin, Temazepam	Ranitidin
Minimal	Duloxetine, Diazepam, Phenytoin, Topiramid	Amoxicillin, Celecoxib, Cephalexin, Digoxin, Diphenoxylat, Fentanyl, Furosemid, Hydrocodon, Lansoprazol, Levofloxacin, Metformin, Propoxyphen
Nicht nachweisbar	Agomelatin, Alprazolam, Aripiprazol, Bupropion, Buspiron, Carbamazepin, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lorazepam, Oxazepam, Perphenazin, Risperidon, Sertralin, Trazodon, Valproinsäure, Venlafaxin, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem	Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Amlodipin, Atenolol, Atorvastatin, Baclofen, Bisacodyl, Carbidopa, Cetirizin, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Codein, Darbepoetin, Diltiazem, Dipyridamol, Enalapril, Epoetin, Famotidin, Fexofenadin, Glipizid, Hydrochlorothiazid, Ibuprofen, Levodopa, Levothyroxin, Lisinopril, Loperamid, Loratadin, Losartan, Lovastatin, Megestrol, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitroglycerin, Omeprazol, Pantoprazol, Pioglitazon, Propranolol, Rabeprazol, Rosiglitazon, Simvastatin, Sulfamethoxazol, Tramadol, Trimethoprim, Valsartan, Warfarin

Die Klassifizierung erfolgte nach Vorgaben von Chew und Mitarbeitern [7] nach der anticholinergen Aktivität im Serum. Diese Liste wurde ergänzt durch Daten von Lertxundi und Mitarbeitern [33].

geben und mit in Deutschland gängigen Arzneistoffen mit anticholinergem Aktivität ergänzt.

Kardiotoxische Nebenwirkungen von Psychopharmaka sind zwar selten, aber gefürchtet. Denn sie können zu plötzlichen Todesfällen führen. Ein solches Risiko wurde vor langer Zeit für trizyklische Antidepressiva, später für atypische Antipsychotika und Haloperidol erkannt. In den letzten Jahren wurde auch für Citalopram und weitere Antidepressiva ein solches Risiko identifiziert.

Ein Parameter, mit dem potenziell kardiotoxische Wirkungen erfasst werden können, ist die QTc-Zeit [42]. Eine Verlängerung der QTc-Zeit weist auf kardiotoxisches Potenzial hin. QT-Zeit-Verlängerung kann zu Torsade-de-pointes-Tachykardien bis hin zum Herzstillstand führen [38].

In einer Untersuchung an 6790 psychiatrischen Patienten wurde bei 0,9% eine Arzneimittel-induzierte Verlängerung der QTc-Zeit identifiziert [13]. Signifikant waren die Effekte für Haloperidol, Sertindol, Clozapin, Phentiazine und Citalopram.

In **Tabelle 3** sind Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka mit QT-Zeit-verlängerndem Potenzial dargestellt

und bezüglich ihres Risikos klassifiziert in Anlehnung an die AZCERT-Skala [26] und erweitert nach Wenzel-Seifert und Mitarbeitern [42]. Ein moderates bis hohes Risiko besitzen demnach 25 Psychopharmaka, das heißt etwa 20% der in Deutschland verfügbaren Psychopharmaka. Das kardiotoxische Risiko steigt bei Kombination von Arzneistoffen mit QT-Zeit verlängerndem Effekt [39]. Hinzu kommen weitere Risikofaktoren wie Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Sepsis, Einnahme von Schleifendiuretika, hohe Wirkspiegel, hohe Dosis und weibliches Geschlecht [39].

Serotonin-stimulierende Effekte von Kombinationsbehandlungen sind ebenso wie die kardiotoxischen Effekte ein Risiko, das potenziell tödlich enden kann, das gefürchtete *Serotonin-Syndrom* [41]. Es äußert sich in Störungen des zentralen, neuromuskulären und vegetativen Nervensystems mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe, Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Hyperthermie, vermehrtem Schwitzen, Tremor, Kopfschmerzen, Tachypnoe, Mydriasis, Akathisie, Koordinationsstörungen, Halluzinationen, Erregungszuständen, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Anfallrisiko. Es

Tab. 3. QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für Torsade de pointes (TdP) von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen einzuschätzende Wirkstärke

QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für TdP	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol i. v., Levomepromazin, Levomethadon, Methadon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin	Amiodaron, Arsentrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Bretylium, Chinidin, Chloroquin, Cisaprid, Clarithromycin, Diltiazem, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Erythromycin, Flecainid, Gallopamil, Halofantrin, Ibutilid, Moxifloxacin, Pentamidin, Probulcol, Procain, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Tiaprid, Vandetanib, Verapamil, Vernakalant
Moderat	Amisulprid, Citalopram, Clozapin, Doxylamin, Escitalopram, Lithium, Melperon, Mianserin, Nortriptylin, Paliperidon, Promethazin, Quetiapin, Risperidon, Venlafaxin, Ziprasidon	Alfuzosin, Artemimol, Atazanavir, Dolasetron, Dronedaron, Eribulin, Famotidin, Felbamate, Fingolimod, Foscarnet, Granisetron, Indapamid, Isradipin, Lapatinib, Levofloxacin, Moexipril, Nicardipin, Ofloxacin, Ondansetron, Oxytocin, Pasireotid, Perflutren, Ranolazin, Roxithromycin, Saquinavir, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Telithromycin, Tizanidin, Tolterodine, Vardenafil, Voriconazol
Gering oder fehlend	Aripiprazol, Agomelatin, Bupropion, Olanzapin	

Die Klassifizierung erfolgte nach der Skala von AZCERT (University-based Center for Education and Research on Therapeutics to foster the safe use of medicines; <https://www.crediblemeds.org>) und für Psychopharmaka zusätzlich nach Wenzel-Seifert und Mitarbeitern [42] und Stöllberger und Mitarbeitern [37]. Arzneistoffe mit hohem Risiko sollten nicht kombiniert werden. Bei Identifizierung von Arzneistoff-Kombinationen mit QT-Zeit-verlängerndem Potenzial bzw. Risiko für Torsade de pointes ist individuell zu überprüfen, ob weitere Risikofaktoren vorliegen: Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Sepsis, Einnahme von Schleifendiuretika, hohe Wirkspiegel, hohe Dosis, Erregungszustände, Adipositas, weibliches Geschlecht [39].

kann unter hohen Konzentrationen von Serotonin-stimulierenden Arzneistoffen in Monotherapie auftreten, kommt jedoch im Alltag fast ausschließlich bei Kombinationstherapien vor. Gut bekannt ist die kontraindizierte Kombination von SSRI und Monoaminooxidasehemmern. In einer großen Post-mortem-Analyse in Finnland wurden aus 37 367 toxiologisch untersuchten Fällen 267 Fälle identifiziert, bei denen Arzneimittelkombinationen die wahrscheinliche Todesursache waren [31]. 58% dieser Fälle waren auf eine Serotonin-Überstimulation zurückzuführen. In **Tabelle 4** sind Serotonin-stimulierende Arzneistoffe zusammengestellt.

Tab. 4. Serotonin-stimulierende Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bei Kombination ein Serotonin-Syndrom auslösen können

Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Amitriptylin, Amoxapin, Buspiron, Carbamazepin, Citalopram, Clomipramin, Dapoxetin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Johanniskraut, Lithium, Metamphetamin, Methadon, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Sibutramin, Tranlycypromin, Trazodon, Trimipramin, Tryptophan, Valproinsäure, Venlafaxin, Vortioxetin, Ziprasidon	Almotriptan, Chlorpheniramin, Cocain, Cyclobenzaprin, Dextromethorphan, Eletriptan, Fentanyl, Frovatriptan, Granisetron, Levomethorphan, Levorphanol, Linezolid, Methylenblau, Naratriptan, Ondansetron, Pentazocin, Pethidin, Sumelzin, Phentermin, Rizatriptan, Selegilin, Sumatriptan, Tapentadol, Tramadol, Zolmitriptan
Cocain, LSD, MDMA (Ecstasy)	

Ein Serotonin-Syndrom kann bei hohen Dosen unter Monotherapie auftreten, die meisten Intoxikationen finden bei Kombination von zwei oder mehr Serotonin-stimulierenden Wirkstoffen statt. Für diese Substanzklasse liegen in der Literatur keine Angaben zur graduierten Einschätzung des Serotonin-stimulierenden Potenzials der Einzelsubstanzen vor. Zusammengefasst nach Volpi-Abadie und Mitarbeitern [41].

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei pharmakokinetischen Interaktionen kommt es durch einen Wirkstoff A zu einer verlangsamten oder beschleunigten Clearance und damit zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Konzentration eines anderen Wirkstoffs B und damit zu Änderungen der Wirkstärke von B. Pharmakokinetische Interaktionen können prinzipiell in allen pharmakokinetischen Phasen auftreten, das heißt während der Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Exkretion der Arzneistoffe. Die meisten Psychopharmaka werden oral eingenommen. Die Absorption der in der Regel lipophilen Wirkstoffe erfolgt größtenteils während der Darmpassage.

Von wesentlicher klinischer Bedeutung sind Interaktionen in der Phase der Metabolisierung von Psychopharmaka. Bis auf wenige Ausnahmen müssen die meist lipophilen Psychopharmaka metabolisiert werden, um sie über die Niere in gut wasserlöslicher Form ausscheiden zu können. Dies geschieht in zwei Phasen. In Phase-I-Reaktionen wird eine funktionelle Gruppe, häufig eine Hydroxylgruppe, freigelegt oder eingeführt. In Phase II folgt eine Konjugation an die funktionelle Gruppe, meist eine Glucuronidierung. Für pharmakokinetische Wechselwirkungen am wichtigsten sind die in der Leber durch Enzyme des Cytochrom-P450(CYP)-Systems katalysierten Phase-I-Reaktionen. Durch Hemmung oder Induktion der Enzyme kommt es zu einer veränderten Clearance der Arzneistoffe und damit zu veränderten Wirkspiegeln und veränderter Wirkung. Von den 57 aktiven CYP-Enzymen, die im menschlichen Körper vorkommen können [47], sind sieben für die Metabolisierung von Psychopharmaka bedeutsam: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind in erster Linie immer dann zu erwarten, wenn ein Arzneistoff ein bevorzugtes Substrat eines distinkten CYP-Enzyms und ein Kombinationspartner ein Inhibitor oder Induktor dieses Enzyms ist. Ob es aufgrund des angestiegenen Wirkspiegels zu einem klinisch relevanten Interaktionseffekt kommt, hängt von der Hemmstärke des Inhibitors ab, aber auch von der therapeutischen Breite des Arzneistoffs, dessen Metabolisierung gehemmt wird.

Zahlreiche In-vitro-Studien haben für viele Arzneistoffe inhibitorische Eigenschaften festgestellt. Solche Substanzen wurden in Tabellen als Inhibitoren eingetragen, selbst wenn für die Hemmeffekte suprathérapeutische Konzentrationen eingesetzt worden waren. Dies und das Fehlen von In-vivo-Studien hat dazu geführt, dass viele Tabellen, die zum Prüfen auf potenzielle pharmakokinetische Wechselwirkungen benutzt werden, für die Praxis zu viele Inhibitoren enthalten. So werden

beispielsweise in einigen Tabellen Haloperidol oder Metoprolol als CYP2D6-Inhibitoren geführt, obwohl diese Eigenschaft nur bei toxischen Konzentrationen bedeutsam ist. Es ist daher wichtig, CYP-Inhibitoren (und auch Induktoren) bezüglich ihres Wechselwirkungspotenzials zu klassifizieren. In einem Positionspapier der FDA wurde eine Klassifizierung auf der Basis pharmakokinetischer Untersuchungen vorgenommen [25]. Als *starke Inhibitoren* wurden solche Substanzen eingestuft, bei denen die Plasmaspiegel kombinierter Arzneistoffe mindestens fünffach steigen, und als *moderat*, wenn sie um mehr als das Doppelte steigen. Nach diesem Prinzip klassifizierte CYP-Inhibitoren sind in **Tabelle 5** zusammengestellt. Aufgrund der strengen Selektionskriterien werden in der **Tabelle 5** nur neun Psychopharmaka aufgeführt, bei denen man im klinischen Einsatz mit einer starken oder moderaten Hemmung rechnen muss.

Bei *Induktion* eines Enzyms kommt es zu einer Konzentrationserhöhung des CYP-Enzyms, in der Regel durch Stimulation der Proteinsynthese. Bei einer Behandlung mit Carbamazepin und auch anderen Antikonvulsiva ist seit langem bekannt, dass zwei bis drei Wochen nach Beginn der Behandlung eine Dosissteigerung notwendig ist, da der Arzneistoff seinen eigenen Metabolismus induziert. Der induktive Effekt von Carbamazepin hat auch bei Kombination mit Psychopharmaka eine Bedeutung. Wenn nämlich das kombinierte Psychopharmakon Substrat von CYP3A4 ist, dann sollte mit einem beschleunigten Abbau gerechnet werden.

Analog zur Graduierung von Inhibitoren wurden im Positionspapier der FDA [25] auch Induktoren klassifiziert. Ein

Tab. 5. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die klinisch relevante Inhibitoren distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Fluvoxamin, Perazin	Ciprofloxacin, Enoxacin, Methoxsalen, Mexiletin, Phenylpropranolamin, Thiabendazol, Vemurafenib, Zileuton
CYP2B6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2C9	Keine bekannt	Amiodaron, Fluconazol, Miconazol
CYP2C19	Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid	Esomeprazol, Omeprazol, Voriconazol
CYP2D6	Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Melperon, Paroxetin	Chinidin, Terbinafin
CYP2E1	Clomethiazol	para-Kresol (p-Hydroxytoluol, Naturstoff, vor allem in Teer)
CYP3A4	Keine bekannt	Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Boceprevir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Clarithromycin, Conivaptan, Diltiazem, Erythromycin, Grapefruitsaft, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil, Voriconazol

Die Hemmwirkung der aufgeführten Inhibitoren ist so stark, dass bei Kombination mit betroffenen Arzneistoffen, die bevorzugt über das gehemmte Enzym abgebaut werden, die Plasmakonzentrationen der betroffenen Arzneistoffe auf das Doppelte oder höher steigen. Bei jeder Kombinationsbehandlung muss immer eine sorgfältige Prüfung potenzieller pharmakokinetischer Wechselwirkungen vorgenommen werden (siehe **Abb. 1**).

Die Klassifizierung der Wirkstoffe als „klinisch relevante“ Inhibitoren wurde in Anlehnung an einen Vorschlag der FDA vorgenommen, die diese Arzneistoffe auf der Basis pharmakokinetischer Untersuchungen als starke oder moderate Inhibitoren eingestuft [25] hat. Die Liste wurde geringfügig erweitert [4, 21]. Wirkstoffe mit gering ausgeprägtem Interaktionspotenzial sind nicht aufgeführt. Sie können bei hohen Dosierungen und Intoxikationen klinisch bedeutsam werden.

Arzneistoff wurde als *starker Induktor* eingestuft, wenn die Plasmaspiegel kombinierter Arzneistoffe um mindestens 80% sinken, und als *moderat*, wenn sie um mindestens 50% abfallen. Unter Berücksichtigung dieser Klassifizierung sind in **Tabelle 6** Arzneistoffe aufgelistet, die als mindestens moderate Induktoren eingestuft wurden, da dies als klinisch relevant anzusehen ist.

Die hemmende oder induzierende Wirkung der in **Tabelle 5** und **6** gelisteten Arzneistoffe spielt bei Kombinationstherapie/Polypharmazie dann eine Rolle, wenn die Liste der eingenommenen Arzneimittel neben einem Inhibitor (**Tab. 5**) oder Induktor (**Tab. 6**) einen Arzneistoff enthält, der bevorzugt über das gehemmte oder induzierte Enzym abgebaut wird [4, 21, 25]. Potenziell betroffene Arzneistoffe, die bevorzugt über ein dis-

Tab. 6. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die klinisch relevante Induktoren distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

CYP-Enzyme	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Keine bekannt	Rauchen (Benzpyrene, nicht Nicotin), Montelukast
CYP2B6	Keine bekannt	Efavirenz, Rifampicin
CYP2C9	Carbamazepin	Rifampicin
CYP2C19	Einige Ginkgo-Präparate	Rifampicin
CYP2D6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2E1	Ethanol	Keine bekannt
CYP3A4	Carbamazepin, Johanniskraut (Hyperforin), Modafinil, Phenytoin	Avasimib, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Rifampicin

Die induzierende Wirkung der aufgeführten Arzneistoffe ist so stark, dass bei Kombination mit betroffenen Arzneistoffen (Victim Drugs), die bevorzugt über das induzierte Enzym abgebaut werden, die Plasmakonzentrationen der betroffenen Arzneistoffe auf weniger als die Hälfte abfallen, sodass das Risiko von Wirkverlust besteht.

Wenn die verordnete Arzneimittelliste einen der oben aufgeführten Induktoren enthält, muss weiter geprüft werden, ob die Arzneimittelliste „Victim Drugs“ enthält (siehe hierzu **Tab. 7**). Induktoren und Victim Drugs sollten nur dann kombiniert werden, wenn die pharmakokinetische Interaktion therapeutisch genutzt werden soll. Die Klassifizierung der Wirkstoffe als „klinisch relevante“ Induktoren wurde in Anlehnung an einen Vorschlag der FDA vorgenommen, die diese Arzneistoffe auf der Basis pharmakokinetischer Untersuchungen als starke oder moderate Induktoren eingestuft hat [25]. Die Liste wurde geringfügig erweitert [4, 21].

Tab. 7. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bevorzugte Substrate distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Agomelatin, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Coffein, Cyamemazin, Duloxetin, Imipramin, Levomepromazin, Melatonin, Olanzapin, Ropinirol	Flutamid, Frovatriptan, Propranolol, Rasagilin, Riluzol, Ropivacain, Theophyllin, Tizanidin, Zolmitriptan
CYP2B6	Bupropion, Methadon, Sertralin	Efavirenz, Selegilin
CYP2C9	Phenytoin, Tetrahydrocannabinol, Venlafaxin, Vortioxetin	Celecoxib, Warfarin
CYP2C19	Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clozapin, Clobazam, Desvenlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin), Diazepam, Doxepin, Escitalopram, Imipramin, Loxapin, Moclobemid, Nordazepam, Perazin, Perphenazin, Promazin, Sertralin, Tetrahydrocannabinol, Trimipramin, Venlafaxin	Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Selegilin
CYP2D6	Amitriptylin, Aripiprazol, Atomoxetin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clomipramin, Dapoxetin, Desipramin, Diphenhydramin, Donepezil, Flupentixol, Fluphenazin, Fluvoxamin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Levomepromazin, Nortriptylin, Opipramol, Perphenazin, Promethazin, Risperidon, Sertindol, Thioridazin, Venlafaxin, Vortioxetin, Zotepin, Zuclophenthixol	Alfentanil, Ajmalin, Alprenolol, Benztropin, Carvedilol, Codein, Darifenacin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Diphenhydramin, Encainid, Flecainid, Hydroxyzin, Indoramin, Metoclopramid, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Ondansetron, Penbutolol, Pindolol, Prajmalin, Propafenon, Tamoxifen, Tolterodion
CYP2E1	Ethanol, Disulfiram	Paracetamol
CYP3A4	Alprazolam, Aripiprazol, Bromazepam, Bromocriptin, Bromperidol, Brotizolam, Buprenorphin, Carbamazepin, Dapoxetin, Dextromethorphan, Diazepam, Disulfiram, Donepezil, Ethosuximid, Flunitrazepam, Fluoxetin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Lisurid, Lurasidon, Methadon, Midazolam, Norfluoxetin, Perazin, Pimozid, Prazepam, Quetiapin, Risperidon, Sibutramin, Trazodon, Triazolam, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem, Zopiclon	Alfentanil, Aprepitant, Amantadin, Amiodaron, Androsteron, Astemizol, Atorvastatin, Budesonid, Chinidin, Chloroquin, Ciclosporin, Cisaprid, Cyclophosphamid, Cortison, Dapson, Darifenacin, Darunavir, Dasatinib, Dexamethason, Dihydroergotamin, Diltiazem, Doxycyclin, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Ergotamin, Erythromycin, Ethinylestradiol, Everolimus, Felodipin, Fentanyl, Fluticason, Indinavir, Lidocain, Loratadin, Lovastatin, Maraviroc, Nateglinid, Nelfinavir, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Omeprazol, Pantoprazol, Propafenon, Ritonavir, Saquinavir, Sildenafil, Sirolimus, Simvastatin, Tacrolimus, Tadalafil, Tamoxifen, Terfenadin, Testosteron, Ticagrelor, Tipranavir, Tolvaptan, Tramadol, Vardenafil, Verapamil

Bei Kombination mit einem Inhibitor (siehe **Tab. 5**) ist die Elimination vermindert und es besteht das Risiko einer Intoxikation, bei Kombination mit einem Induktor (**Tab. 6**) wird die Elimination beschleunigt und es besteht das Risiko von Wirkverlust. Zur Risikominimierung sollten Inhibitoren (**Tab. 5**) oder Induktoren (**Tab. 6**) mit Arzneistoffen dieser Liste nur dann kombiniert werden, wenn mit keiner pharmakokinetischen Wechselwirkung zu rechnen ist oder wenn die Wechselwirkung erwünscht ist und therapeutisch genutzt werden soll.

Die Einstufung der Wirkstoffe als „bevorzugte Substrate“ erfolgte in Anlehnung an Empfehlungen der FDA [25] und nach den Konsensus-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie [21].

tinktes CYP-Isoenzym abgebaut werden, sind in **Tabelle 7** gelistet.

Lithium-Interaktionen sind naturgemäß keine metabolischen Interaktionen, aber sie gehören zu den pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Durch Zugabe oder Weglassen einer Substanz können die Wirkspiegel von Lithium steigen oder abfallen, in erster Linie durch Veränderung der renalen Exkretion. Dies kann von erheblicher klinischer Relevanz sein. Das häufigste Problem ist die Kombination von Lithium mit nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen, Diclofenac oder Indomethacin [2]. Nichtsteroidale Antiphlogistika hemmen die Prostaglandinsynthese. Dies reduziert die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate, was zum Anstieg der Lithium-Spiegel führt. Da Lithium eine sehr geringe therapeutische Breite hat, geraten die Lithium-Spiegel sehr rasch in den toxischen Bereich. Gleiches gilt für Cyclooxygenase-2-Hemmer (Coxibe), durch die eine gefährliche Erhöhung des Lithium-Blutspiegels möglich ist. Bei nichtsteroidalen Antiphlogistika besteht für Lithium-Patienten das Problem, dass diese Substanzen frei verkäuflich sind. Somit ist es jederzeit möglich, dass ein Lithium-Patient zu diesen Arzneistoffen ohne ärztliche Kontrolle greift und dann einen schweren Schaden durch eine Lithium-Vergiftung erleiden kann. Deshalb ist es notwendig, jeden Lithium-Patienten vor dieser Selbstmedikation zu warnen.

Auch durch die Gabe von ACE-Hemmern (Angiotensin-Konversionsenzymhemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane) kann der Lithium-Spiegel steigen, hier ist insbesondere im Alter eine engmaschige Kontrolle des Lithium-Spiegels vonnöten. Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, dass in einigen Fällen eine Lithium-Intoxikation bei der Zugabe von Topiramaten beobachtet wurde. Topiramaten kann die renale Exkretion von Lithium beeinträchtigen. Es ist ein potenter Inhibitor der Carboanhydrase. Durch Carboanhydrasehemmung wird die Reabsorption von Bicarbonat und Natrium reduziert, es kann zu einer Natrium-Depletion und metabolischen Azidose kommen. Natrium-Depletion führt zu einem Anstieg der Lithium-Spiegel [2].

Algorithmus zur Identifizierung klinisch relevanter Wechselwirkungen

Aus dem Rezeptorprofil eines Arzneistoffs lässt sich auf potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkungen schließen, aus CYP-Eigenschaften auf pharmakokinetische. Die für diesen Beitrag erstellten Tabellen können genutzt werden, um eine systematische Prüfung potenzieller pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Wechselwirkungen vorzunehmen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch relevant sind. Dazu wurde ein Algorithmus entwickelt, der in **Abbildung 1** dargestellt ist.

Im ersten Schritt wird nach möglichen anticholinergen Interaktionseffekten gesucht. Dazu wird geprüft, ob die Liste Arzneistoffe mit hoher oder moderater anticholinergischer Aktivität enthält (**Tab. 2**). Wenn zwei oder mehr Arzneistoffe mit hoher Aktivität identifiziert werden, dann sollte die Medikation geändert werden. Wenn zwei oder mehr Arzneistoffe moderate anticholinerge Aktivität besitzen, sollte

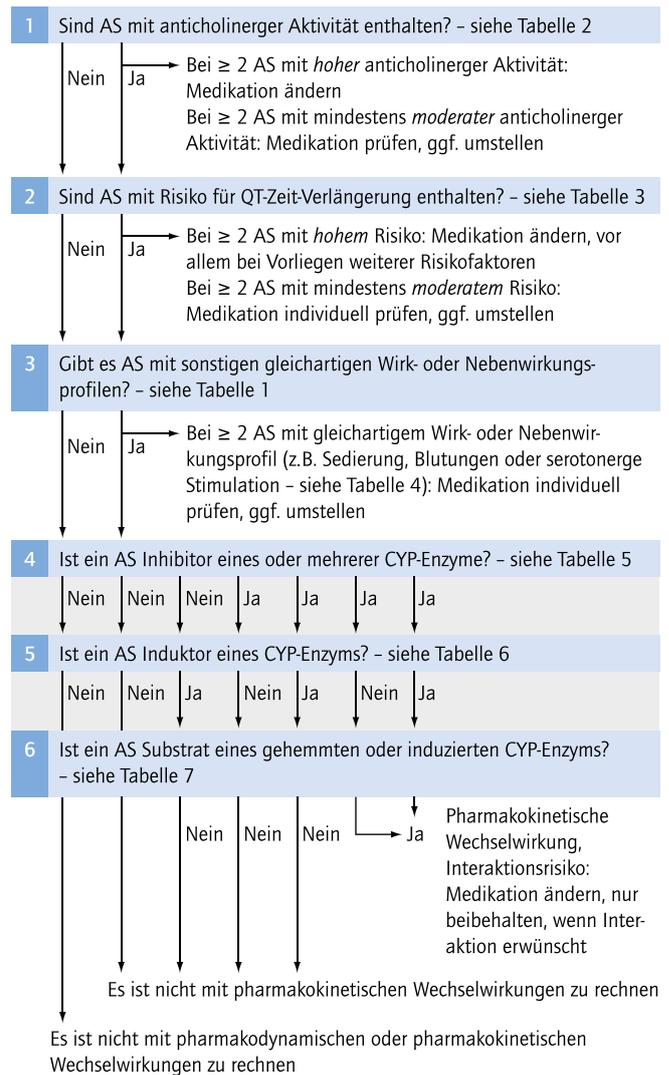


Abb. 1. Algorithmus für einen systematischen Interaktionscheck bei Kombinationsbehandlungen/Polypharmazie.

Nach Auflistung aller Arzneistoffe (AS) einschließlich Bedarfs- und Eigenmedikation und Raucherstatus wird durch sequenzielle Abfrage überprüft, ob potenziell klinisch relevante pharmakodynamische (1.–3.) und pharmakokinetische (4.–6.) Wechselwirkungen zu erwarten sind, die zur Risikominimierung eine Änderung der Medikation erfordern. Wenn nur nach pharmakokinetischen Wechselwirkungen gesucht wird, beginnt die Abfrage bei 4.

Nicht einbezogen wurden in den Interaktionscheck Wechselwirkungen mit Lithium, die die Exkretionsphase betreffen. Kritisch sind vor allem Kombinationen von Lithium mit ACE-Hemmern (Angiotensin-Konversionsenzymhemmern), nichtsteroidalen Antiphlogistika und Diuretika, die zu einem Anstieg der Wirkspiegel von Lithium und daraus folgend einer Intoxikation führen können [2].

AS: Arzneistoffe; CYP: Cytochrom-P450

individuell entschieden werden, ob eine Änderung vorgenommen wird.

Im zweiten Schritt wird eine mögliche Verlängerung der QT-Zeit überprüft (**Tab. 3**). Bei Verordnung von zwei oder mehr Arzneistoffen mit hohem Risiko sollte die Medikation geändert werden. Und es muss individuell geprüft werden, ob weitere Risikofaktoren vorliegen: Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Sepsis, Einnahme von Schleifendiuretika, hohe Wirkspiegel, hohe Dosis, weibliches Geschlecht [41]. Im dritten Schritt wird nach möglichen weiteren pharmakodynamischen Interaktionen gesucht, indem geprüft wird,

ob Substanzen mit gleich- oder gegensinnig ausgerichtetem Wirkprofil in der Arzneimittelliste enthalten sind (Tab. 1). Dabei sollten gegebenenfalls die Fachinformationen zu Rate gezogen werden, wenn keine ausreichende Kenntnis über das Nebenwirkungspotenzial einzelner Wirkstoffe vorhanden ist. Besonders sollte auch auf mögliche serotonerge Interaktionen oder Blutbildschädigungen oder unkontrollierte Blutungen geachtet werden (Tab. 4). Solche Kombinationen sollten möglichst vermieden werden. Falls ihr Einsatz unumgänglich erscheint, ist auf engmaschige Kontrollen der klinischen Symptomatik und des Blutbilds zu achten und der Patient muss über die möglichen Symptome aufgeklärt sein.

Für die Identifizierung relevanter pharmakokinetischer Wechselwirkungen wird geprüft, ob die Liste der kombinierten Arzneimittel relevante Inhibitoren (Tab. 5) oder Induktoren (Tab. 6) enthält. Nur wenn dies zutreffend ist, muss im nächsten Schritt geprüft werden, ob sich unter den kombinierten Arzneistoffen solche befinden, die bevorzugt durch ein einzelnes CYP-Enzym metabolisiert werden (Tab. 7). Zur Risikominimierung sollten Inhibitoren (Tab. 5) oder Induktoren (Tab. 6) mit Arzneistoffen der Tabelle 7 nur dann kombiniert werden, wenn mit keiner pharmakokinetischen Wechselwirkung zu rechnen ist, oder wenn die Wechselwirkung erwünscht ist und therapeutisch genutzt werden soll.

Die in **Abbildung 1** vorgeschlagene Vorgehensweise wirkt auf den ersten Blick aufwendig, vielen sicher zu aufwendig für den klinischen Alltag. Der Autor dieses Beitrags regt an, den Algorithmus bei Patienten unter Polypharmazie mit und ohne Interaktionsprobleme zu testen. Dann wird der Anwender feststellen, dass man mit den Tabellen und dem Algorithmus klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen von Psychopharmaka aufspüren kann. Und er wird auch feststellen, dass eine Vorgehensweise beschrieben wurde, die versierte Verordner von Kombinationsbehandlungen anwenden, wenn sie möglichst sicher kombinieren wollen.

Fazit

Interaktionen sind in der Psychopharmakotherapie bei Kombinationen hoch relevant, einerseits vielfach nützlich, aber oft ein Problem der Arzneimittelsicherheit. Die Forschung der vergangenen Jahre hat wesentlich dazu beigetragen, dass Arzneimittelwechselwirkungen verstehbar geworden sind. Es ist erkannt worden, dass und wie man aus dem Rezeptor- und Wirkungsprofil kombinierter Arzneistoffe pharmakodynamische Interaktionen vorhersagen kann. Aus Substrat-, Hemm- und Induktoreigenschaften der kombinierten Arzneistoffe lassen sich pharmakokinetische Wechselwirkungen vorhersagen. Daher werden heute immer weniger Interaktionen zufällig entdeckt. Verbessertes Wissen und die zunehmende Verbreitung von elektronischen Datenbanken haben dazu beigetragen, Kombinationsbehandlungen sicherer als früher zu handhaben. Wegen der enormen Kombinationsvielfalt kommt man aber nicht umhin, jede Kombinationstherapie und jede Polypharmazie individuell bezüglich Interaktionsrisiken zu überprüfen. Um die Prüfung überschaubar und machbar zu gestalten und um klinisch relevante Wechselwirkungen zu

erfassen, die zu schwerwiegenden UAW führen könnten, müssen interaktionsträchtige Arzneistoffe und möglichst auch solche mit geringer therapeutischer Breite identifiziert werden. Dies kann anhand der pharmakologischen Eigenschaften der Arzneistoffe erfolgen, wie hier dargestellt. Nicht vergessen sollte man dabei, was hier nicht thematisiert wurde, dass bei Polypharmazie immer wieder kritisch hinterfragt werden muss, ob wirklich alle kombinierten Arzneimittel für die Behandlung benötigt werden.

Combination therapy and polypharmacy in psychiatry and drug-drug interactions

Drug combinations and polypharmacy with five or more drugs are common and often necessary in every day pharmacotherapy to achieve best possible treatment outcomes. Treatment with several drugs, however, enhances the risk of adverse drug reactions (ADR) and drug-drug interactions. In psychiatry, many pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions were discovered during the last decades by accident. Since marked advances in knowledge have resulted, drug interactions are now largely predictable and most interaction-related ADR considered as preventable medication errors. To prevent interaction-related ADR, there is extensive literature. Most helpful are computer-assisted or internet based drug interaction programs. Nevertheless, valid interaction checks are still difficult, especially to assess whether an indicated potential interaction risk is clinically relevant or not. Moreover, the combination diversity is so great under polypharmacy that it is essential to examine each administered list of prescribed drugs with respect to their interaction risk individually. For this publication, psychotropic and non-psychotropic drugs were graded according to their interaction risk burden, and an algorithm is proposed for identification of expected pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions in a prescribed drug list of individual patients. Graduated interaction risk evaluation should be applied to decide whether a change in planned medication seems necessary or not. A change is highly recommended whenever a high risk is identified and alternative medications without interaction risk are available.

Key words: Drug-drug interactions, pharmacokinetic, pharmacodynamic, anticholinergic, QT-time, adverse drug reactions

Interessenkonflikterklärung

CH gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen und Gesellschaften an: Astra Zeneca, Esparma, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Psiac, Servier

GE gibt als potenzielle Interessenkonflikte die folgenden Firmen und Gesellschaften an: Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Psiac, Servier, Teva

Literatur

1. Babiak W. Case fatality due to overdose of a combination of tranlylcypromine (Parnate) and imipramine (Tofranil). *Can Med Assoc J* 1961;85:377.
2. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 9. Auflage, Heidelberg, Berlin: Springer, 2013.
3. Burrows GD, Norman TR, Marriott PF, Davies B. Zimeldine in depressive illness – efficacy and safety data. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1983;308:31–40.
4. Cascorbi I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:546–55.
5. Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, et al. Concomitant psychotropic medication use during treatment of schizophrenia patients: longitudinal results from the CATIE study. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2011;5:124–34.
6. Chermá MD, Löfgren UB, Almkvist G, Hallert C, et al. Assessment of the prescription of antidepressant drugs in elderly nursing home patients: a clinical and laboratory follow-up investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:424–31.
7. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1333–41.
8. Ciraulo DA, Shader RI. Fluoxetine drug-drug interactions: I. Antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:48–50.
9. de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab* 2011;12:635–46.

10. Fagius J, Osterman PO, Sidén A, Wiholm BE. Guillain-Barré syndrome following zimeldine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:65–9.
11. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
12. Frechen S, Zoeller A, Ruberg K, Voltz R, et al. Drug interactions in dying patients: a retrospective analysis of hospice inpatients in Germany. *Drug Saf* 2012;35:745–58.
13. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, et al. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG screening outcome in psychiatry study. *Am J Psychiatry* 2013;170:1468–76.
14. Grözinger M, Dragicevic A, Hiemke C, Shams M, et al. Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:3–6.
15. Grözinger M, Härtter S, Hiemke C, Röschke J. Oxybutynin enhances the metabolism of clomipramine and dextropran possibly by induction of a cytochrome P450 isoenzyme. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:287–9.
16. Guest EJ, Rowland-Yeo K, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT, et al. Assessment of algorithms for predicting drug-drug interactions via inhibition mechanisms: comparison of dynamic and static models. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:72–87.
17. Haen E. Arzneimittelinteraktionen. Interaktionen zwischen körperfremden Substanzen. *Nervenarzt* 2014;85:417–26.
18. Härtter S, Dingemans J, Baier D, Ziegler G, et al. Inhibition of dextromethorphan metabolism by moclobemide. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;135:22–6.
19. Härtter S, Wetzl H, Hammes E, Hiemke C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. *Psychopharmacology* 1993;110:302–28.
20. Hausner H, Wittmann M, Hajak G, Haen E. Polypharmazie als geschlechtsspezifisches Phänomen in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:21–3.
21. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
22. Hiemke C, Weigmann H, Härtter S, Dahmen N, et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:279–81.
23. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> (letzter Zugriff am 29.09.14).
24. <http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungs-Check-104131.html> (letzter Zugriff am 29.09.14).
25. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> (letzter Zugriff am 29.09.14).
26. <https://www.crediblemeds.org/> (letzter Zugriff am 29.09.14).
27. Huang J, Niu C, Green CD, Yang L, et al. Systematic prediction of pharmacodynamic drug-drug interactions through protein-protein-interaction network. *PLoS Comput Biol* 2013;9:e1002998.
28. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289:1652–8.
29. Kane FJ Jr, Taylor TW. A toxic reaction to combined Elavil-Librium therapy. *Am J Psychiatry* 1963;119:1179–80.
30. Lahdelma L, Appelberg B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982–2007: long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012;73:837–42.
31. Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. Prevalence of adverse drug combinations in a large post-mortem toxicology database. *Int J Legal Med* 2009;123:109–15.
32. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarger JB, et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:412–9.
33. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* 2013;13:17–24.
34. Lochmann van Bennekom MW, Gijssman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol* 2013;27:327–36.
35. Marusic S, Bac ic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, et al. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1717–24.
36. Sharifi H, Hasanloei MA, Mahmoudi J. Polypharmacy-induced drug-drug interactions; threats to patient safety. *Drug Res (Stuttg)*. 2014 Feb 5. [Epub ahead of print].
37. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:243–51.
38. Talbot DR. Are tranquilizer combinations more effective than a single tranquilizer? *Am J Psychiatry* 1964;121:597–600.
39. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–87.
40. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:16–23.
41. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J* 2013;13:533–40.
42. Wenzel-Seifert K, Ostermeier CP, Ben Omar N, Haen E. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka. *Pathophysiologie und Risikominimierung. Psychopharmakotherapie* 2013;20:148–57.
43. Witton K. Severe toxic reaction to combined amitriptyline and thioridazine. *Am J Psychiatry* 1965;121:812–3.
44. www.MediQ.ch (letzter Zugriff am 29.09.14).
45. www.psiac.de (letzter Zugriff am 29.09.14).
46. Xiang YT, Dickerson F, Kreyenbuhl J, Ungvari GS, et al. Common use of antipsychotic polypharmacy in older Asian patients with schizophrenia (2001–2009). *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:809–13.
47. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013;138:103–41.
48. Zarate CA Jr, Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2003;5:217–25.
49. Zhou S-F, Zhou Z-W, Li C-G, et al. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discovery Today* 2007;2:664–73.

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Interaktionen von Psychopharmaka

Fragen zum Thema

1. Was ist kein typisches Symptom bei Nebenwirkungen durch Kombination von zwei anticholinergen Arzneistoffen?

- A Mundtrockenheit
- B Akkommodationsstörungen
- C Sexuelle Funktionsstörungen
- D Obstipation

2. Zu den Arzneimitteln mit hoher anticholinergem Aktivität zählt nicht

- A Amitriptylin
- B Dimenhydrinat
- C Ciprofloxacin
- D Biperiden

3. Was ist kein typisches Symptom bei Nebenwirkungen durch Kombination von zwei Arzneistoffen mit Potenzial für kardiovaskuläre Störungen?

- A Orthostatische Hypotension
- B Arterieller Hypertonus
- C Tremor
- D Myokarditis

4. Kardiotoxische Nebenwirkungen. Was ist richtig?

- A Die QTc-Zeit-Verlängerung weist auf ein kardiotoxisches Potenzial hin
- B Bupropion hat ein hohes Risiko für kardiotoxische Nebenwirkungen
- C Männliches Geschlecht ist ein Risikofaktor
- D Hypokaliämie senkt das Risiko signifikant

5. Was ist kein typisches Merkmal des Serotoninsyndroms?

- A Hohe Herzfrequenz
- B Müdigkeit
- C Muskelzuckungen
- D Mydriasis

6. Zu den Arzneimitteln, die bei Kombination ein Serotonin-Syndrom auslösen können, zählt nicht

- A Almotriptan
- B Fentanyl
- C Clozapin
- D Amitriptylin

7. Was ist falsch? Bei pharmakokinetischen Wechselwirkungen kann es zu einer Interaktion kommen während der

- A Absorption
- B Distribution
- C Metabolisierung
- D Bindung an den Zielrezeptor

8. Zu den klinisch relevanten Inhibitoren des CYP-Systems gehört nicht

- A Ciprofloxacin
- B Fluconazol
- C Selegilin
- D Omeprazol

9. Zu den klinisch relevanten Induktoren des CYP-Systems gehört nicht

- A Rifampicin
- B Carbamazepin
- C Ethanol
- D Amiodaron

10. Induktion des CYP-Systems und Anpassung der Medikation. Was trifft zu?

- A Ein Induktor des CYP-Systems erfordert grundsätzlich auch eine Anpassung der Komedikation
- B Nur bei Kombination eines CYP-System-Induktors mit einem Inhibitor sollte die Medikation in jedem Fall überdacht werden
- C Nur bei Kombination eines CYP-System-Induktors mit einem Inhibitor desselben CYP-Enzyms sollte die Medikation überdacht werden
- D Nur bei Kombination eines CYP-System-Induktors mit einem Substrat desselben CYP-Enzyms sollte die Medikation überdacht werden

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

Lösungen aus Heft 10/2014

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Interaktionen von Psychopharmaka

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 2013/365; 1.1.2014–15.1.2015) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

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

Bitte in Druckschrift ausfüllen

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

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Dezember 2014 bis
15. Januar 2015)



AMT-Redaktion, Stuttgart

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

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Januar 2015** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

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

Vortioxetin

Multimodales Antidepressivum als neuartige Option in der Therapie der Major Depression

Michael Koczorek, Bremen

Vortioxetin (Brintellix®) ist ein neuartiges, multimodal wirksames Antidepressivum. Es hemmt den Serotonintransporter und wirkt zusätzlich agonistisch und antagonistisch auf unterschiedliche Rezeptoren des Serotoninsystems. Mit diesem multimodalen und synergistischen Wirkungsmechanismus werden mehr Zielstrukturen erreicht als mit hochselektiven Arzneistoffen wie anderen Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern. Vortioxetin hat sich in einem umfangreichen Studienprogramm mit mehr als 6700 Patienten gegenüber Placebo und im Vergleich mit aktiven Substanzen als antidepressiv wirksam, sicher und verträglich erwiesen. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der kognitiven Dysfunktion, die neben Schlaf- und Angststörungen ein häufiges Residualsymptom, auch bei erfolgreicher Behandlung der Depression, ist. Der Serotoninmodulator und -stimulator – wie er vom Hersteller Lundbeck genannt wird – ist seit Dezember 2013 in Europa zugelassen. In Deutschland wird der Vertrieb voraussichtlich im 1. Quartal 2015 aufgenommen.

Arzneimitteltherapie 2014;32:373–6.

Die Depression gehört zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen überhaupt. Die Lebenszeitprävalenz liegt weltweit bei etwa 15% und erreicht bei Frauen etwa 25%; mehr als 20 Millionen Männer und Frauen im Beschäftigungsalter erkranken jedes Jahr an einer Depression [15]. Die World Health Organization (WHO) schätzt, dass Depression bis 2030 die bedeutendste Erkrankung in Europa und auch weltweit sein wird. Depressionen rezidivieren bei 75 bis 80% der Patienten, chronifizieren bei 15 bis 20% und sind häufig der Auslöser für einen Suizid. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit suffizienter medikamentöser Behandlungen.

Die medikamentösen Therapieoptionen bestehen heute in einer Vielzahl von Antidepressiva, die auf eine Erhöhung der Konzentration vor allem der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt zielen. Neuere hochselektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) verfügen dabei zwar über eine bessere Verträglichkeit als Trizyklika oder Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer – vor allem Gewichtsveränderungen und sexuelle Funktionsstörungen bleiben aber als gravierende Nebenwirkungen, die häufig Therapieabbrüche zur Folge haben. Auch die Erfolgsraten haben sich trotz der pharmakologischen Verfeinerung nicht wesentlich verbessert: Die Ansprechraten auf eine Erstlinienbehandlung liegt bei nur etwa 50% und das Ziel Remission wird häufig nicht erreicht [11, 12]. Bei etwa der Hälfte der Patienten bleiben Residualsymptome wie Schlafstörungen, Angst oder kognitive Dysfunktion [8], die

als eigenständige Symptome ebenfalls behandlungsbedürftig, aber nicht das Target der aktuell verfügbaren Antidepressiva sind. Werden bei Nichtansprechen Kombinationen von Arzneistoffen unterschiedlicher Substanzklassen oder mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus eingesetzt, kann sich das Nebenwirkungsspektrum erweitern und das Wechselwirkungsrisiko steigern. Einer Substanz wie Vortioxetin könnte damit eine besondere Bedeutung zukommen, weil es, anders als hochselektive Arzneistoffe, durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen multimodal in das Geschehen bei einer Major Depression eingreift, dabei ein geringeres Nebenwirkungspotenzial als Substanzkombinationen hat und präklinischen und klinischen Studien zufolge auch die gestörte kognitive Funktion positiv beeinflussen kann. Verschiedene Placebo- und aktiv-kontrollierte Kurz- und Langzeitstudien weisen die überzeugende antidepressive Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit nach.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Vortioxetin verfügt über vielfältige Angriffspunkte im Serotoninsystem. Es inhibiert die Serotonin-Wiederaufnahme am Serotonintransporter (SERT) und wirkt auf verschiede-

Michael Koczorek, *kom.media*, Heidelberger Straße 25, 28203 Bremen, E-Mail: koczorek@kommedia-bremen.de

ne Serotoninrezeptoren, die an der Modulation von Depression, Kognition, Angst, zirkadianem Rhythmus, Schlaf und Thermoregulation sowie der Neurotransmission von Dopamin, Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Acetylcholin beteiligt sind. Vortioxetin wirkt

- agonistisch auf die Serotoninrezeptoren 5-HT_{1A}(Hydroxytryptamin)_{1A}
- partial-agonistisch auf 5-HT_{1B}
- antagonistisch auf 5-HT₃, 5-HT₇ und 5-HT_{1D} [3, 13, 10]

Pharmakokinetik

Vortioxetin wird nach oraler Einnahme langsam, aber gut resorbiert. Eine Wirkung von Nahrung auf die Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet.

- Maximale Plasmakonzentration (T_{max}) nach 7 bis 11 Stunden
- Absolute Bioverfügbarkeit 75%
- Plasmaproteinbindung 98 bis 99%
- Mittlere Eliminationshalbwertszeit 66 Stunden
- Steady-State-Plasmakonzentration nach etwa zwei Wochen

Vortioxetin wird über das Cytochrom-P450-System (CYP) der Leber metabolisiert. Insbesondere ist CYP2D6 beteiligt sowie in geringerer Ausprägung CYP3A4, CYP3A5 und CYP2C9. Der Arzneistoff verfügt aber nicht über signifikante inhibierende oder induzierende Effekte auf CYP-Isoenzyme. Der Hauptmetabolit von Vortioxetin ist pharmakologisch inaktiv. Klinisch relevante Wechselwirkungen sind daher nicht zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors (etwa Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) oder eines Breitband-Cytochrom-P450-Induktors (etwa Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) sollte dennoch eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden [14].

Klinische Wirksamkeit

Vortioxetin wurde in unterschiedlichen Dosierungen (1–20 mg/Tag) in einem umfangreichen, weltweiten Studienprogramm aus Kurz- und Langzeitstudien an über 6700 Patienten mit Major Depression versus Placebo sowie versus aktiver Substanzen untersucht, darunter eine Studie mit Patienten im Alter ≥ 65 Jahre. Vorgestellt werden hier die Studien mit europäischer Beteiligung, die bis auf eine positiv ausfielen.

Kurzzeitstudien

Alvarez et al. [1] untersuchten in ihrer doppelblinden, randomisierten Studie die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Vortioxetin in der Dosierung von 5 mg/Tag und 10 mg/Tag gegen Placebo und Venlafaxin (bis 225 mg) über sechs Wochen bei 426 Patienten mit Depression. Dabei zeigten sich eine deutliche Abgrenzung von Vortioxetin gegenüber Placebo und eine Ebenbürtigkeit zu Venlafaxin. Der Gesamtwert in der Montgomery-Åsberg-Depressionskala (MADRS, primärer Endpunkt) verbesserte sich verglichen mit Placebo bis zu Woche 6 um 5,9 Punkte in der niedrigen und um 5,7 Punkte in der höheren Dosis (LOCF-Auswertung [last observation carried forward]; p für beide $< 0,0001$). Hochsignifikante Verbesserungen zeigten

Glossar Beurteilung der Depression

MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Skala zur Bewertung der Schwere depressiver Episoden (0–60). Ermittelt werden augenscheinliche Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlafreduktion, verminderter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Mattigkeit, Abgestumpftheit, negative Gedanken und Selbstmordgedanken
CGI-S	The Clinical Global Impression - Severity Scale	Einschätzung des klinischen Zustands durch einen Kliniker aufgrund seiner Erfahrung (0: nicht krank bis 7: schwerstkrank)
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression	Fremdbeurteilungsskala zur Ermittlung der Schwere depressiver Störungen. Die Zahl der abgefragten Punkte variiert je nach verwendeter Version. Beim HAM-D ₂₄ sind es 24, die jeweils auf einer Skala von 0 bis 2 oder 0 bis 4 bewertet werden

sich auch auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D) und im Clinical Global Impression (CGI).

67% beziehungsweise 68% der Patienten sprachen auf die Therapie mit Vortioxetin mit einer Verbesserung im MADRS-Gesamtscore um mindestens 50% an. Unter Placebo sprachen 45% an, unter Venlafaxin 72%.

Je nach Definition erreichten 45 bis 50% der Patienten unter den beiden Vortioxetin-Dosierungen eine Remission der depressiven Symptome. Die ausgewerteten Remissionsdefinitionen waren MADRS-Wert ≤ 10 , HAM-D₁₇ ≤ 7 oder CGI-S (CGI-Severity) ≤ 2 . Unter Placebo waren es 26 bis 27% und unter Venlafaxin 46 bis 55% der Patienten.

Hägström et al. [5] verglichen Vortioxetin (10 mg/Tag und 20 mg/Tag) Head to Head mit Agomelatin (25 mg/Tag und 50 mg/Tag) über zwölf Wochen an 501 Patienten mit Depression (MADRS > 22) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren nach Versagen einer sechswöchigen Monotherapie mit SSRI oder SSNRI. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Vortioxetin: Bis Woche 12 sprachen fast drei Viertel der Patienten auf die Behandlung an, mehr als die Hälfte erreichte eine Remission.

Baldwin et al. [2] untersuchten in ihrer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie über acht Wochen die Wirkung von Vortioxetin (2,5 mg/Tag, 5 mg/Tag und 10 mg/Tag) und Duloxetine (60 mg/Tag) nach Randomisierung an 755 Patienten mit Depression (MADRS ≥ 26). In der Studie zeigte sich für beide Verum-Substanzen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo.

Henigsberg et al. [6] zeigten in einer randomisierten kontrollierten Studie über acht Wochen an 560 Patienten die Überlegenheit von Vortioxetin versus Placebo: Auf der HAM-D₂₄-Skala ergaben sich hochsignifikante Verbesserungen um 3,52 (1 mg/Tag), 4,12 (5 mg/Tag) und 4,93 Punkte (10 mg/Tag). Die Ansprechraten waren mit 45,3 bis 49,6% doppelt so hoch wie unter Placebo (23%). Eine Vollremission mit einem HAM-D₂₄-Wert ≤ 7 konnte bei 20,9 bis 24,5% der Patienten gegenüber 11,5% unter Placebo erzielt werden.

Zwei Studien demonstrierten positive Effekte auf die kognitive Funktion.

Katona et al. [7] untersuchten in einer Plazebo-kontrollierten Studie mit 452 Patienten ab 65 Jahren Vortioxetin (5 mg/Tag) versus Duloxetine (60 mg/Tag) über acht Wochen. Auf der HAM-D₂₄-Skala beziehungsweise der HAM-D₁₇-Skala als Parameter für die Remission zeigten sich für beide Verum-Gruppen signifikante Verbesserungen: Auf Vortioxetin sprachen 53,2% der Patienten an und 29,2% erreichten eine Vollremission, unter Duloxetine waren es 63,3% und 34,7%, unter Plazebo 35,2% und 19,3%. Die Verbesserung der kognitiven Dysfunktion wurde mit dem Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und dem Digit Symbol Substitution Test (DSST) gemessen. Beide Verum-Substanzen separierten im RAVLT signifikant von Plazebo, im DSST war nur Vortioxetin Plazebo signifikant überlegen (Abb. 1). Damit verbesserte Vortioxetin sowohl die Lern- und Gedächtnisfunktion als auch die Geschwindigkeits-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktion.

Auch **McIntyre et al.** [9] konnten neben einer konsistenten antidepressiven Wirkung auch eine Verbesserung der kognitiven Funktion – gemessen im RAVLT und DSST – durch Vortioxetin (10 mg/Tag und 20 mg/Tag) gegenüber Plazebo an 602 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren zeigen. In beiden Studien war Post-hoc-Analysen zufolge der Effekt auf die Kognition eine direkte Folge der Behandlung und wahrscheinlich unabhängig von der Wirkung auf die depressive Symptomatik zu bewerten.

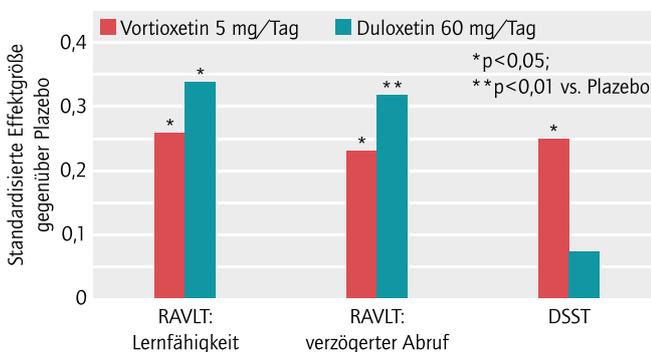


Abb. 1. Verbesserung der kognitiven Dysfunktion unter Vortioxetin und Duloxetine versus Plazebo – gemessen mit dem Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und dem Digit Symbol Substitution Test (DSST) [7].

Langzeitstudie zur Rückfallprophylaxe

Dass Vortioxetin auch in der Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirksamkeit effektiv ist, zeigten **Boulenger et al.** [4] in einer randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie mit 639 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem durchschnittlichen MADRS-Score von 32,3 Punkten. 400 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase mit Vortioxetin (5 mg/Tag und 10 mg/Tag) in Remission waren, wurden in einen Verum-Arm mit 206 Patienten und einen Plazebo-Arm mit 194 Patienten randomisiert. Die Dauer dieser doppelblinden Phase war 24 bis 64 Wochen. In der Open-Label-Phase sprachen 76% der Patienten mit einer mindestens 50%igen Verbesserung auf der MADRS an. 69% erreichten eine Vollremission mit einem MADRS-Score von maximal 10 Punkten. 61,3% der Patienten im Verum-Arm

beendeten die doppelblinde Phase, nur 15% erlitten einen Rückfall mit einem Anstieg des MADRS-Scores auf mindestens 22 Punkte. Im Plazebo-Arm beendeten 54,2% die Studie und 30% erlitten einen Rückfall. Das Rückfallrisiko war damit unter Vortioxetin verglichen mit Plazebo nur halb so hoch.

Sicherheit und Verträglichkeit

Nebenwirkungen waren unter Vortioxetin gewöhnlich leicht bis mittelschwer und traten im Allgemeinen vorübergehend – in den ersten zwei Wochen – auf [14]. Am häufigsten kam es zu Übelkeit ($\geq 1/10$) und Kopfschmerzen, gefolgt von Diarrhö, Obstipation, Erbrechen und Appetitminderung, Schwindel, abnormen Träumen sowie generalisiertem Pruritus ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Gelegentliche Nebenwirkungen sind Zähneknirschen, Hitzegefühl und nächtliche Schweißausbrüche ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$).

Sexuelle Dysfunktion wurde anhand der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) bewertet: Hier zeigte sich in den Dosierungen bis 15 mg/Tag kein Unterschied zu Plazebo; die Dosis von 20 mg/Tag war mit einem Anstieg der therapiebedingten Dysfunktion assoziiert. Im Vergleich zu Plazebo zeigte sich keine Wirkung auf das Körpergewicht, die Herzfrequenz oder den Blutdruck. Klinisch relevante Veränderungen an Leber oder Niere sowie der EKG-Parameter traten nicht auf.

Indikation und Dosierung

Vortioxetin kommt voraussichtlich in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg auf den Markt und ist indiziert zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei erwachsenen Patienten. Die Anfangs- und empfohlene Dosis bei Patienten unter 65 Jahren ist 10 mg/Tag. Sie kann in Abhängigkeit des Ansprechens bis auf 20 mg/Tag (Maximaldosis) erhöht beziehungsweise auf 5 mg/Tag reduziert werden. Die empfohlene Dauer der Erhaltungstherapie beträgt mindestens sechs Monate. Die Behandlung kann abrupt, ohne schrittweise Dosisreduktion, beendet werden. Für Patienten über 65 Jahre sind 5 mg/Tag als Initialdosis zu wählen. Zur Dosierung über 10 mg/Tag liegen für diese Altersgruppe nur begrenzte Daten vor, sodass hier Vorsicht geboten ist. Vortioxetin darf nicht in Kombination mit MAO-Hemmern verabreicht werden [14].

Zusammenfassung

Mit Vortioxetin liegt ein neuartiges Antidepressivum vor, das zusätzlich zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung über weitere Effekte auf verschiedene Serotoninrezeptoren verfügt. Daten aus Kurz- und Langzeitstudien – Plazebo- und aktiv-kontrolliert – belegen eine gute antidepressive Wirksamkeit, positive Effekte auf die kognitive Funktion sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Dabei sind insbesondere die fehlende Beeinträchtigung der sexuellen Funktion und des Körpergewichts zu nennen. Um Vorbeziehungsweise Nachteile der antidepressiven Therapie mit Vortioxetin gegenüber anderen Antidepressiva zu zeigen, sind weitere klinische Studien sowie Anwendungsbeobach-

tungen erforderlich. Zu den Kosten der Therapie macht der Hersteller Lundbeck derzeit noch keine Angaben.

Interessenkonflikterklärung

MK gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:589–600.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:482–91.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011;54:3206–21.
- Boulenger J-P, Loft H, Florea A. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26:1408–16.
- Hägström L, Nielsen RZ, Dragheim M. Randomized double-blind study of vortioxetine versus agomelatine in adults with MDD after inadequate response to SSRI or SNRI treatment. *Eur Psychiatry* 2013;28(Suppl 1):1.
- Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:953–9.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:215–23.
- McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:180–6.
- McIntyre R, Lophaven S, Olsen C. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). *Neuropsychopharmacology* 2013;38:S380–1.
- Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:666–75.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
- Westrich L, Pehrson A, Zhong H, et al. In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16(Suppl 1):47.
- www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf (Letzter Zugriff am 15.10.14).
- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf (Letzter Zugriff am 15.10.14).

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Rika Rausch und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
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. 33 vom 1.10. 2014

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 € 89,90, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 53,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 23,80 Ausland € 46,-); Einzelheft € 11,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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

Vortioxetin

Aus Expertensicht

Gerd Laux, Haag i.OB/München

Arzneimitteltherapie 2014;32:377-8.

Das neuartige Antidepressivum Vortioxetin ist seit einem Jahr durch die US-amerikanische FDA und seit Dezember 2013 durch die europäische Behörde EMA unter dem Handelsnamen Brintellix[®] zugelassen. In den USA wurden bislang etwa 40 000 Patienten mit Vortioxetin behandelt, in Deutschland entscheidet der Hersteller in Kürze über die Einführung.

Vortioxetin wird aufgrund seines neuartigen pharmakologischen Profils der Klasse der multimodalen Antidepressiva zugeordnet, da es unterschiedliche pharmakologische Wirkungsmechanismen besitzt, nämlich einen 5-HT₃-, 5-HT₇- und 5-HT_{1D}-Rezeptorantagonismus, einen 5-HT_{1B}-Rezeptorpartialagonismus, einen 5-HT_{1A}-Rezeptoragonismus und zugleich eine Inhibition des 5-HT-Transporters [1, 8].

Kognitive Defizite bei Depression

Die Entwicklung neuer Antidepressiva ist unbedingt angezeigt, da nach wie vor relativ hohe Non-Response-Raten zu verzeichnen sind und bei etwa einem Drittel der depressiven Patienten eine „Therapieresistenz“ auf Antidepressiva besteht [5]. Des Weiteren wurde versucht, Antidepressiva zu entwickeln, die besondere Wirkeffekte auf bestimmte Depressionssymptome im Sinne von Zielsymptomen entfalten. So kommt Agomelatin bei Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zum Einsatz und Duloxetin bei Schmerzsymptomatik.

Kognitive Funktionseinbußen gehören zu den Kernsymptomen der Depression, sie führen zu längeren Episodendauern und zählen zu den häufigsten Residualsymptomen der Depression [11]. Im modernen Alltagsleben werden hohe Anforderungen an die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit gestellt (z. B. Bedienung von Bank- oder Fahrkarten-Automaten, von PC und Smartphone sowie Internet-Nutzung, Bedienung komplizierter Maschinen, Fahrtauglichkeit) [4]. Die vom Patienten oft mit hoher Betroffenheit realisierten kognitiven Beeinträchtigungen mindern seine Lebensqualität und sein soziales Funktionsniveau in erheblichem Maße und stellen ein Rezidivrisiko dar. Die empirische Datenlage bezüglich kognitiver Dysfunktionen bei Depressionen ist spärlich, die bestmöglichen therapeutischen Interventionen sind im Experimentierstadium [9]. Für Vortioxetin werden besonders günstige Effekte auf kognitive Funktionen postuliert, auf diesbezügliche Studien wird im Folgenden hauptsächlich eingegangen. Über-

sichten zu den Studien finden sich bei [7] und im Beitrag Koczorek in diesem Heft [3].

Vortioxetin

Die Zulassung basiert auf zehn Kurzzeitstudien über jeweils sechs bis acht Wochen mit 429 bis 766 Teilnehmern sowie einer Langzeitstudie zur Rezidivprävention. Vortioxetin wurde unter anderem gegenüber Plazebo, Agomelatin, Venlafaxin und Duloxetin geprüft. Die Plazebo-Überlegenheit war zumeist deutlich (Responderaten unter Vortioxetin 45–68 %, unter Plazebo 23–45 %).

In einer Vergleichsstudie war Vortioxetin Agomelatin signifikant überlegen – methodisch ist allerdings zu berücksichtigen, dass in diese Studie SSRI-Non-Responder eingeschlossen wurden, sodass in der Agomelatin-Gruppe Absetzeffekte (auch erkennbar an der höheren Abbruchrate) für das schlechtere Ergebnis von Bedeutung gewesen sein können.

Die Studie versus Duloxetin bei Altersdepressionen zeigt die bekannt längere Wirklatenz bei älteren Depressiven (signifikant erst nach 6 Wochen), die Responderaten lagen für Vortioxetin bei 53 %, für Duloxetin bei 63 % wobei der Arbeit nicht zu entnehmen ist, ob es sich um eine LOCF- oder um eine Completer-Analyse handelt.

Vortioxetin war deutlich besser verträglich, vor allem zeigten sich deutlichere kognitive Verbesserungen in den neuropsychologischen Testverfahren DSST und RALVT (jeweils $p < 0,0001$) [6]. Die durchgeführte Pfadanalyse ergab direkte Kognitionseffekte (Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen und Gedächtnis) für Vortioxetin von 83 %, für Duloxetin von 26 %.

In der Venlafaxin-Vergleichsstudie (225 mg/Tag) zeigten sich für beide Substanzen eine hochsignifikante Verbesserung (Rückgang MADRS-Score 5,9 für Vortioxetin vs. Plazebo; Responderate Vortioxetin 68 %, Venlafaxin 72 %, Plazebo 45 %).

Fahrtauglichkeit

Ein praxisrelevantes Beispiel für die kognitive (und psychomotorische) Leistungsfähigkeit sind Fahrtauglichkeits-

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i.OB, E-Mail: ipm@ipm-laux.de

untersuchungen [4]. Von der renommierten Gruppe um Ramaekers, Universität Maastricht, wurde mit dem in der Fahrtauglichkeitstestung etablierten „Standard Highway Driving Test“ eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie mit 21 gesunden, jungen Probanden mit Vortioxetin versus Mirtazapin durchgeführt [10]. Hierbei werden Spurabweichungen im normalen Straßenverkehr über eine Fahrstrecke von 100 km elektronisch gemessen, zusätzlich wurden kognitive Tests wie Tracking, visuelle Reaktionszeit und geteilte Aufmerksamkeit eingesetzt. Die Gabe von 10 mg Vortioxetin bzw. 30 mg Mirtazapin bzw. Placebo erfolgte über 15 Tage mit Plasmaspiegelkontrolle (TDM). Die Messergebnisse unter Vortioxetin entsprachen denen unter Placebo, während an Tag zwei unter Mirtazapin signifikante Verschlechterungen zu registrieren waren. Die Autoren empfehlen deshalb hinsichtlich Fahrtauglichkeit nichtsedierende Antidepressiva und halten ihre Vortioxetin-Ergebnisse für auf Patienten übertragbar. Eine aktuelle Übersicht zum Thema Antidepressiva und Fahrtauglichkeit findet sich bei [4].

Sicherheit

Häufigste Nebenwirkung von Vortioxetin ist eine Serotonin-typische Übelkeit [7]. Das Risiko einer sexuellen Dysfunktion ist gering. Die sexuelle Dysfunktion von Patienten nach SSRI-Monotherapie (n=447) besserte sich in einer Vergleichsstudie mit Vortioxetin statistisch signifikant im Vergleich zu 10–20 mg/Tag Escitalopram [2]. Praxisrelevant sind die fehlende Gewichtserhöhung und fehlende Effekte auf EKG, Blutdruck, Herzfrequenz, Leber- und Nierenwerte.

Interessenkonflikterklärung

GL hat Honorare für Kongressteilnahmen, Vorträge, wissenschaftliche Tätigkeit in Advisory/Expert Boards und Drittmittel für Forschung erhalten von den Firmen Janssen-Cilag, Lundbeck, Merz, Otsuka und Servier.

Literatur

1. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011;54:3206–21.

Abkürzungsverzeichnis

DSST	Digit symbol substitution test
EMA	European medicines agency
FDA	Food and drug administration
LOCF	Last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Åsberg depression rating scale
RALVT	Rey auditory verbal learning test
TDM	Therapeutic drug monitoring

2. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. A head-to-head, randomized, comparison study of vortioxetine vs. escitalopram in patients well treated for MDD and experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. Poster präsentiert beim American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) Annual Meeting; Hollywood, Florida, USA; 16–19. Juni, 2014.
3. Koczorek M. Vortioxetin. Multimodales Antidepressivum als neuartige Option in der Therapie der Major Depression. *Arzneimitteltherapie* 2014;32 (im Druck).
4. Laux G, Brunbauer A. Fahrtauglichkeit unter Antidepressiva – Ein Update unter Berücksichtigung des neuen Antidepressivums Vortioxetin. *Psychopharmakotherapie* 2015;22:373–6.
5. Laux G, Goemann C. „Unmet needs“ in der Antidepressiva-Therapie. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:7–11.
6. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial. Poster präsentiert beim 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; Vancouver, Canada; 22–26. Juni, 2014.
7. Messer T, Goemann C. Vortioxetin – ein multimodales Antidepressivum. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:142–9.
8. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340:666–75.
9. Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2014;75:8–14.
10. Theunissen EL, Street D, Hojer AM, et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:493–501.
11. Withall A, Harris LM, Cumming SR. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychol Med* 2009;39:393–402.

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Rückfälliges/refraktäres multiples Myelom –
Längeres progressionsfreies Überleben mit Panobinostat

Migräne –
Triptane sind nicht teratogen

Loxapin bei agitierten Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung

 **Aus Expertensicht**



Klaus Lieb, Mainz

Loxapin (Adasuve®) ist ein Antipsychotikum aus der Reihe der Dibenzoxapine, das in peroraler und parenteraler Form bereits seit den 70er-Jahren unter anderem in den USA und verschiedenen europäischen Ländern wie Frankreich im Handel ist. Nach Zulassung durch die FDA (Food and drug administration) in den USA im Dezember 2012 ist Loxapin nun auch in Deutschland seit Mai 2013 als Inhalat zur schnellen Kontrolle leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei Erwachsenen mit Schizophrenie oder bipolarer Störung zugelassen.

Arzneimitteltherapie 2014;32:379–80.

Datenlage zur Zulassungsindikation

Der postulierte Wirkungsmechanismus von Loxapin besteht in einer Blockade der D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren, wodurch sich die Substanz von vielen anderen Antipsychotika nicht unterscheidet. Bezüglich der Applikationsform handelt es sich jedoch um eine Innovation: Loxapin ist das *erste inhalativ anzuwendende Antipsychotikum*. Infolge der raschen Resorption wirkt es schnell: Die maximale Plasmakonzentration ist nach zwei Minuten erreicht (T_{max}), die Wirkung tritt nach etwa zehn Minuten ein. Bei den Zulassungsstudien für Deutschland (siehe auch **Kasten**) handelt es sich um zwei Phase-III-Studien an 344 Patienten mit einer Schizophrenie [3] und 314 Patienten mit einer bipolaren Störung [2]. Hier zeigte sich die Inhalation von 9,1 mg Loxapin bei überwiegend mittelgradiger Agitiertheit signifikant besser wirksam als Plazebo, gemessen an der Reduktion der Punktzahl auf der PANSS-EC-Skala (Positive and negative syndrome scale – excited component) nach zwei Stunden (primärer Endpunkt; Rückgang von eingangs im Mittel 17,3 bis 17,7 Punkten um 8,6 bzw. 9,0 Punkte versus 5,5 bzw. 4,9 Punkte unter Plazebo). Eine weitere Studie mit 129 agitierten Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung bestätigte die Befunde [1]. Erste Effekte sind bereits zehn Minuten nach der Inhalation sichtbar. Häufigste unerwünschte Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien waren Geschmackstörungen und Sedierung beziehungsweise Schläfrigkeit und Schwindel. Bluckdruck und QTc-

Zeit wurden nicht beeinflusst, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen waren selten.

Anwendung nur im Krankenhaus

Loxapin darf nur im Krankenhausumfeld und nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in einer Dosis von 5 mg (entspricht einer abgegebenen Dosis von 4,5 mg) bis zu maximal zweimal 10 mg (bzw. 9,1 mg) angewendet werden. Die zweite Dosis darf erst zwei Stunden nach der ersten appliziert werden [6]. Unmittelbar nach der Behandlung der akuten Agitationssymptome ist eine reguläre Behandlung mit einem anderen Antipsychotikum einzuleiten. Wegen des Risikos schwerwiegender respiratorischer Nebenwirkungen (v.a. Bronchospasmen) muss bei Einsatz eine bronchodilatatorische Therapie mit einem kurzwirkenden Beta₂-Sympathomimetikum verfügbar sein. Darüber hinaus sind die Patienten nach jeder Dosis – zugelassen sind maximal zwei im Abstand von mindestens zwei Stunden – eine Stunde lang auf Anzeichen und Symptome von Bronchospasmen zu überwachen. Liegen Hinweise auf eine entsprechende Symptomatik vor, darf Loxapin nicht appliziert werden. Auch bei Demenz-assoziiert Agitiertheit ist Loxapin kontraindiziert.

Kommentar

Grundsätzlich sind die Bemühungen des Herstellers zur Entwicklung eines zumindest von der Applikationsart (Abb. 1) her innovativen Wirkstoffs positiv hervorzuheben. Der vergleichbar zu einer i. v. Injektion schnelle Wirkeintritt und das Nichtauftreten von QTc-Zeit-Verlängerungen können als Vorteil gewertet werden. Die Anwendung von Loxapin als in-

Es stand in der AMT

Schizophrenie und bipolare Störungen – Neue Therapieoption beim psychiatrischen Akutfall. *Arzneimitteltherapie* 2013;31:288–90.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Prof. Dr. Klaus Lieb, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz, klaus.lieb@unimedizin-mainz.de

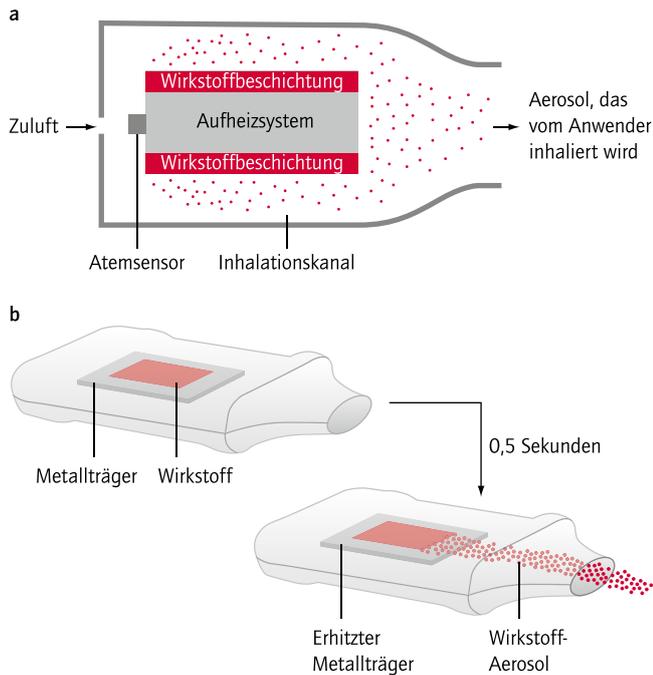


Abb. 1. Darstellung der Loxapin-Aerosol-Entstehung. Nachdem der Atemsensor einen kleinen Stromfluss im „heat package“ induziert, entsteht dort durch die so ausgelöste chemische Reaktion Hitze, die das auf der Außenseite aufgebrachte Loxapin verdampft; dieser Dampf kondensiert sofort wieder zu kleinen Loxapin-Partikeln, die zur bronchialen Aufnahme geeignet sind und durch den noch anhaltenden Atemzug inhaliert werden. Der ganze Vorgang dauert etwa 0,5 Sekunden [4, 5].

halatives Antipsychotikum ist für die Akuttherapie jedoch in mehrerer Hinsicht kritisch zu bewerten. *Erstens* wurde Loxapin nicht gegen andere Akutgaben von Antipsychotika wie z. B. Haloperidol, Risperidon oder Olanzapin oder gegen Benzodiazepine getestet. Diese Vergleichsstudien wären aber wichtig gewesen, um die Überlegenheit zu anderen Antipsychotika, mit denen gute Erfahrungen bestehen, einschätzen zu können. Aus der klinischen Erfahrung kann man sagen, dass sich akute Agitiertheit auch gut mit diesen Substanzen in Kombination mit einem Benzodiazepin behandeln lässt. *Zweitens* wird es in Akutsituationen kaum möglich sein, zuverlässig eine obstruktive Lungenerkrankung auszuschließen und damit einen bronchospastischen Zustand des Patienten zuverlässig zu verhindern (in den Zulassungsstudien wurde ein langes Prä-Screening dafür genutzt, Lungenerkrankungen sicher auszuschließen). Akut agitierte Patienten lassen sich nur begrenzt körperlich untersuchen, und daher sind hier sichere Arzneimittel, mit denen seit Jahrzehnten Erfahrungen bestehen, besonders wichtig. *Drittens* muss nach der Akutgabe von Loxapin di-

rekt auf ein anderes Antipsychotikum umgestellt werden. Dies ist ebenfalls problematisch, da man damit den Patienten unmittelbar den Risiken zweier verschiedener Substanzen aussetzt (dies gilt allerdings auch für das häufig akut gegebene Haloperidol). Wäre Loxapin auch oral in Deutschland verfügbar, sähe die Bewertung an dieser Stelle sicher anders aus. *Viertens* erfordert die Einnahme der Substanz aufgrund der relativ komplizierten Handhabung in jedem Fall die Mitarbeit des Patienten. Daher kommt die Substanz auch nicht in den Situationen einer Behandlung gegen den Willen des Patienten infrage. Auch das spricht dafür, die Substanz nicht bevorzugt gegenüber einem oralen oder parenteralen Antipsychotikum einzusetzen. *Fünftens* ist auch nicht unproblematisch (auch wenn das ebenfalls für andere Antipsychotika gilt), dass Loxapin über das Enzymsystem Cytochrom P450-1A2 (CYP1A2) abgebaut wird. Das führt dazu, dass Raucher (die meisten Schizophrenie-Patienten rauchen) niedrigere Blutkonzentrationen an Loxapin und seinen Stoffwechselprodukten aufweisen als Nichtraucher und dass die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin, die Antibiotika Ciprofloxacin und Enoxacin, Propranolol oder Rofecoxib die Nebenwirkungen von Loxapin verstärken können.

Zusammenfassend kann der Einsatz von Loxapin, nicht zuletzt auch wegen der sehr hohen Kosten, nicht empfohlen werden.

Interessenkonflikterklärung

Der Autor nimmt seit 2007 keinerlei persönliche Honorare pharmazeutischer Unternehmen wie z. B. Vertrags- oder Beraterhonorare an. Er leitet den Fachausschuss Transparenz und Unabhängigkeit bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

Literatur

1. Allen MH, Feifel D, Lesem MD, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1313–21.
2. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012;14:31–40.
3. Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicenter, randomized, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Brit J Psychiatry* 2011;198:51–8.
4. Noymer P, Myers D, Glazer M, Fishman RS, et al. The staccato system: Inhaler design characteristics for rapid treatment of CNS disorders. *Resp Drug Del* 2010;1:11–20.
5. Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:169–79.
6. Trommsdorff. Fachinformation ADASUVE, Stand Juli 2013.

Klinische Studie

Enteropankreatische neuroendokrine Tumoren

Behandlungserfolge mit Lanreotid nach Metastasierung

Lanreotid, ein synthetisches Analogon von Somatostatin, konnte bei Patienten mit metastasierenden enteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren vom Grad 1 oder 2 die Tumورprogression signifikant hinauszögern.

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren sind eine heterogene Gruppe, die in aller Regel Hormonproduzierende Neoplasmen des Verdauungssystems (Magen-Darm-Trakt und Pankreas) umfassen. Bei der Diagnose der selten auftretenden Erkrankungen weisen viele betroffene Patienten bereits entfernte Metastasen auf. Die Einteilung des Schweregrads der Erkrankung nach Geschwindigkeit der Proliferation erfolgt anhand des Ki-67-Index: Grad 1 (Proliferationsindex <2%), Grad 2 (Proliferationsindex 2 bis 20%), neuroendokrines Karzinom (Proliferationsindex >20%). Da viele Patienten nicht operiert werden können, wird häufig eine medikamentöse Therapie eingeleitet, um die Tumورprogression zu kontrollieren. Eine Therapie kann außerdem vonnöten sein, um die Überproduktion von Aminen oder Peptiden in funktionellen Tumoren zu stoppen.

Bislang wurden nur wenige medikamentöse Therapien für fortgeschrittene endokrine Tumoren auf der Basis ihres antiproliferativen Effekts zugelassen. Eine mögliche neue Behandlungsoption eröffnet *Lanreotid*, ein lang wirksames synthetisches Analogon von Somatostatin, das unter dem Handelsnamen Somatuline® vermarktet wird.

Studienziel und -design

In der sogenannten CLARINET-Studie (Controlled study of lanreotide antiproliferative response in neuroendocrine tumors) wurden die antiproliferativen Eigenschaften von Lanreotid an über 200 Patienten mit nichtfunktionellen, Somatostatinrezeptor-positiven, enteropankreatischen, neuroendokrinen

Tumoren mit Ki-67-Werten von weniger als 10% und einem dokumentierten fortschreitenden Krankheitsstatus untersucht. Ausgangsort des Tumors waren Pankreas, mittlerer Darmabschnitt oder Dickdarm. Die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multinationale Phase-III-Studie wurde zwischen Juni 2006 und April 2013 an insgesamt 204 Probanden über 18 Jahre an 48 klinischen Zentren in 12 europäischen Ländern, den USA und Indien durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert in folgende zwei Studienarme aufgeteilt:

- Lanreotid in einer Dosis von 120 mg (101 Patienten)
- Plazebo in Form von Natriumchlorid (103 Patienten)

Die Studienmedikation wurde als subkutane Injektion jeweils über 96 Wochen alle 28 Tage verabreicht.

Die meisten Patienten (96%) wiesen in den zurückliegenden drei bis sechs Monaten vor der Randomisierung keine Tumورprogression auf, 33% hatten ein Tumورvolumen in der Leber von über 25%.

Primärer Studienendpunkt war das *progressionsfreie Überleben*, definiert als Zeit bis zur Tumورprogression oder Tod. Sekundäre Studienendpunkte umfassten Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheit.

Studienergebnis

Mit Lanreotid konnte das *progressionsfreie Überleben* gegenüber Plazebo in der Primäranalyse *signifikant verlängert* werden (Hazard-Ratio [HR] für Krankheitsprogression oder Tod 0,47; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,73). Das progressionsfreie Überleben innerhalb von zwei Jahren belief sich im Lanreo-

tid-Arm auf 65,1% (95%-KI 54,0–74,1) gegenüber 33,0% (95%-KI 23,0–43,3) in der Plazebo-Gruppe.

Die beobachteten therapeutischen Effekte in vordefinierten Subgruppen entsprachen im Allgemeinen denen der Gesamtpopulation, mit Ausnahme kleinerer Subgruppen mit breiten Konfidenzintervallen. So ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität zwischen den einzelnen Subgruppen beobachten.

Etwa gleich gute Effekte des Somatostatin-Analogons ließen sich bei G1- und G2-Tumoren feststellen. Bei Leberbefall war die Wirkung bei geringerer Tumورlast nur leicht besser als bei größerer.

Unerwünschte Ereignisse traten unter Lanreotid häufiger auf als unter Plazebo. Dazu zählten vor allem: Diarrhö (26% vs. 9%), abdominelle Schmerzen (14% vs. 2%) sowie Gallensteine (10% vs. 3%).

Fazit

In der vorliegenden Studie konnte das Somatostatin-Analogon Lanreotid bei Patienten mit fortgeschrittenen (Grad 1 oder 2) enteropankreatischen, Somatostatinrezeptor-positiven neuroendokrinen Tumoren mit zuvor stabiler Erkrankung, unabhängig vom Tumورvolumen in der Leber, das progressionsfreie Überleben gegenüber Plazebo signifikant verlängern. Damit empfiehlt sich die Substanz als Therapiealternative zu Octreotid. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben ließ sich, auch aufgrund der insgesamt langsamen Tumورprogression, allerdings nicht beobachten.

Quelle

Caplin ME, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33.

Dr. Barbara Ecker-Schlipp,
Holzgerlingen

Aus Forschung und Entwicklung

Ledipasvir bei Hepatitis C

Therapieerfolge nach Interferon-Therapie

Patienten mit einer Hepatitis-C-Virus-Infektion des Genotyps 1, die zuvor mit einer auf Interferon basierenden Therapie keinen zufriedenstellenden Behandlungserfolg erzielten, konnten mit einer fixen Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir, einmal täglich verabreicht, ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen.

Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Frank Grünhage, Homburg

Unter den schätzungsweise 170 Millionen Menschen weltweit mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) sind ungefähr 60% Träger des Virusstammes vom Genotyp 1. Bislang stützte sich die Standardbehandlung auf pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit dem Nukleosidanalogon Ribavirin. Neben dem suboptimalen Therapieergebnis und der lang andauernden Behandlungszeit wird der Therapieerfolg einer Interferon-gestützten Medikation zudem durch eine Reihe von Nebenwirkungen eingeschränkt. Seit kurzem stehen drei neue direkt wirkende antivirale Substanzen zur Verfügung: der Nukleotid-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (Sovaldi®), der Protease-Inhibitor Simeprevir (Olysio®) und der NS5A-Inhibitor Daclatasvir (Daklinza®) (Abb. 1).

Mit dem Ziel, Alternativen zu einer Interferon-basierten Therapie zu etablieren, wurde eine Kombinationsmedikation aus Sofosbuvir und Ledipasvir, einem HCV-NS5A-Inhibitor mit einer wirksamen antiviralen Aktivität gegen die HCV-Genotypen 1a und 1b entwickelt. Das NS5A-Protein spielt bei der Replikation des Hepatitis-C-Virus eine wichtige Rolle. In Phase-II-Studien konnten mit diesem Therapieschema mit und ohne Kombination mit Ribavirin bereits vielversprechende Behandlungsergebnisse erzielt werden.

Studienziel und -design

Ziel einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination

aus Ledipasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin weiter zu untersuchen. Zwischen Januar und Februar 2013 wurden an 64 klinischen Zentren in den USA Patienten ab 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion

vom Genotyp 1 rekrutiert. Sämtliche Patienten hatten zuvor mit einer Behandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin mit oder ohne einen Proteaseinhibitor kein anhaltendes virologisches Ansprechen erzielt. Unter den 440 Patienten, die sich der Randomisierung und der Behandlung unterzogen, wiesen 20% eine Leberzirrhose auf, 79% eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

Alle Patienten erhielten eine fixe Tablettenkombination, bestehend aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir, die einmal täglich oral verabreicht wurde. Ribavirin wurde zweimal täglich in einer dem Körpergewicht entsprechenden Dosierung eingesetzt: 1000 mg täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht <75 kg und

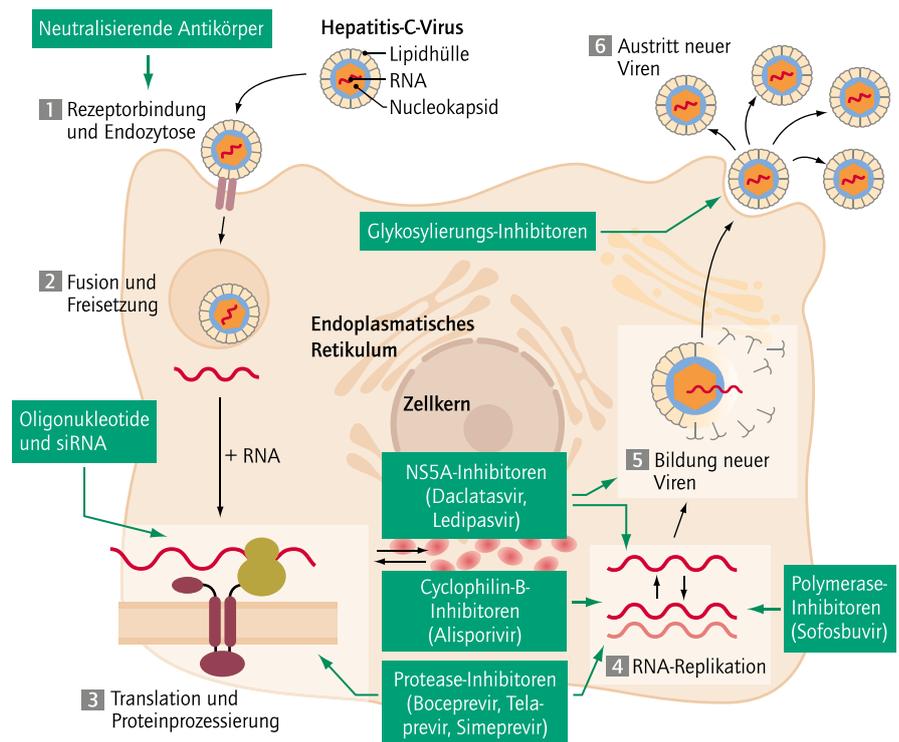


Abb. 1. Angriffspunkte im Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus [mod. nach 1].

Das HCV ist ein lineares, einsträngiges umhülltes RNA-Virus. Es wird wahrscheinlich durch Rezeptorvermittelte Endozytose in die Zellen aufgenommen (1). Nach der Penetration in die Wirtszelle wird die genomische RNA aus dem Viruspartikel in das Zytoplasma der Zielzelle freigesetzt (2). Es formiert sich ein Replikasekomplex, der mit der Membran des endoplasmatischen Retikulums assoziiert ist. Proteasen zerteilen das entstehende Produkt in die viralen Proteine. Erste Moleküle der viralen NS5B-Polymerase werden gebildet (3). Ein entscheidender Schritt bei der HCV-Replikation ist die Vermehrung der viralen RNA. Dazu synthetisiert das Enzym NS5B-Polymerase einen Negativstrang der viralen (+)RNA als Matrize für die folgende Synthese weiterer Plusstränge (4). Anschließend werden neue Viren gebildet (5) und die HCV-Partikel aus der Zelle ausgeschleust (6).

Ledipasvir hemmt das Protein NS5A, das an der viralen RNA-Replikation und dem Zusammenbau neuer Viren beteiligt ist. Sofosbuvir hemmt die NS5B-Polymerase

1200 mg täglich bei solchen mit einem Körpergewicht von ≥ 75 kg.

Die Patienten wurden gleichmäßig in die folgenden vier Behandlungsgruppen randomisiert:

- Ledipasvir-Sofosbuvir über 12 Wochen (n=109)
- Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen (n=111)
- Ledipasvir-Sofosbuvir über 24 Wochen (n=109)
- Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen (n=111)

Die Randomisierung war stratifiziert entsprechend des Genotyps (1a vs. 1b), der An- oder Abwesenheit von Zirrhose und dem Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Rückfall, virologischer Durchbruch vs. kein Ansprechen).

Primärer Studienendpunkt war das anhaltende virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende.

Studienergebnis

Alle vier Studienarme waren der adjustierten historischen Ansprechrate von 25% überlegen ($p < 0,001$ für alle Vergleiche).

Die Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens waren in allen vier Behandlungsgruppen hoch. Sie beliefen sich auf:

- 94% (95%-Konfidenzintervall [KI] 87–97) in der Gruppe mit Ledipasvir-Sofosbuvir über 12 Wochen
- 96% (95%-KI 91–99) in der Gruppe mit Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen
- 99% (95%-KI 95–100) in der Gruppe mit Ledipasvir-Sofosbuvir über 24 Wochen
- 99% (95%-KI 95–100) in der Gruppe mit Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen

Bei 11 von 440 Probanden (2%) wurde nach Behandlungsende ein virologischer Rückfall beobachtet: bei 7 von 109 Patienten (6%) mit Ledipasvir-Sofosbuvir über 12 Wochen sowie bei 4 von 111 (4%) mit Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Dagegen trat bei keinem Patienten aus den beiden Studienarmen, die 24 Wochen behandelt wurden, ein virologischer Rückfall auf. Nur zwei Patienten, die über 12 Wochen therapiert wurden, zeigten kein anhaltendes virologisches Ansprechen.

Bei den Studienteilnehmern mit Leberzirrhose, die über 12 Wochen behandelt wurden, belief sich die Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens auf 86% bei denjenigen, die Ledipasvir-Sofosbuvir erhielten, und auf 82% bei solchen, die mit Ledipasvir-Sofosbuvir plus Ribavirin therapiert wurden. Die entsprechenden Raten unter Patienten ohne Zirrhose lagen bei 95% und 100%. Bei den Patienten, die über 24 Wochen therapiert wurden, ließen sich keine Unterschiede in den Ansprechraten von Probanden mit oder ohne Zirrhose feststellen.

Sicherheit

Die Mehrheit der Patienten in allen Behandlungsgruppen (67 bis 90%) klagte über unerwünschte Ereignisse, die meistens leicht oder mittelschwer verliefen. Keiner der 440 Studienteilnehmer brach die Medikation wegen zu starker unerwünschter Ereignisse ab. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten Müdigkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen. Bei Patienten, die zusätzlich Ribavirin erhielten, traten häufiger Ereignisse ein, die für eine Ribavirin-Therapie bekannt sind, wie Müdigkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Husten, Hautrötungen, Gereiztheit, Dyspnoe und Anämie.

Fazit

In der vorliegenden Studie wurde mit einer Kombination aus dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir und dem Nukleotid-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir bei 94 bis 99% der Probanden mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion vom Genotyp 1, die zuvor auf eine Interferon-gestützte Therapie nicht angesprochen hatten, ein anhaltendes virologisches Ansprechen erzielt. Somit wurden die Heilungsraten auf nahezu optimale Ergebnisse erhöht. Die Kombination Ledipasvir-Sofosbuvir wurde gut vertragen, zeigte weniger unerwünschte Ereignisse als Ribavirin und war nicht mit neuen oder charakteristischen Nebenwirkungen verknüpft. Ob in der Therapie der Hepatitis-C-Virusinfektionen in Zukunft allerdings völlig auf Interferon verzichtet werden kann, bleibt abzuwarten und muss weiter geklärt werden.

Quelle

Afdhal N, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–93.

Literatur

1. Stahl V. Aussicht auf Heilung. *Dtsch Apoth Ztg* 2014;154:2136–40.

Dr. Barbara Ecker-Schlippf,
Holzgerlingen

Kommentar

Ledipasvir in Kombination mit Sofosbuvir wird als erstes „One-Tablet-per-Day“-Regime die Therapie der chronischen HCV-Infektion grundlegend verändern. Im Gegensatz zu dem anderen bislang bereits zugelassenen NS5A-Inhibitor Dalcatasvir kann die Bewertung des Ansprechens von Ledipasvir auf eine weit solidere Datenlage einer Phase-III-Studie zurückgreifen. Diese Daten zeigen neben hervorragenden Ansprechraten für therapieerfahrene Genotyp 1a/b Patienten auch, dass selbst Zirrhosepatienten und Patienten, die mit Erstgenerations-Protease-Inhibitoren vorbehandelt waren, mit sehr hohen Ansprechraten rechnen können – und zwar unabhängig vom Einsatz von Ribavirin und damit bei vertretbaren Nebenwirkungen. Die Studie zeigt aber auch, dass für spezifische Untergruppen wie Zirrhosepatienten ähnlich große Kollektive benötigt werden, um auch hier Aussagen mit höchstmöglicher statistischer Sicherheit zu erzielen. Sollte die Kombination mit Sofosbuvir zu einem angemessenen Preis verfügbar werden, so bedeutet die Einführung dieser Kombination sicher einen großen Schritt hin zur Eradikation der Hepatitis-C-Virus-Infektion.

Priv.-Doz. Dr. Frank Grünhage,
Homburg

Zulassungsstatus

Am 17. November 2014 hat die European Medicines Agency (EMA) Harvoni® (Ledipasvir + Sofosbuvir) die Zulassung erteilt.

Therapiehinweise

Kollagene Kolitis

Das lokal wirksame Budesonid ist Mesalazin und Plazebo überlegen

Die kollagene Kolitis ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die mit wässrigen Durchfällen einhergeht und zur Gruppe der mikroskopischen Kolitiden gehört. Viele der Betroffenen sind ältere Patienten weiblichen Geschlechts. Budesonid ist derzeit die Standardtherapie bei dieser Erkrankung, vergleichende Studien zu anderen möglichen Wirkstoffen gab es bis vor kurzem nicht. Miehle et al. berichten in der Zeitschrift *Gastroenterology* über eine multizentrische, Plazebo-kontrollierte klinische Studie, in der Budesonid, Mesalazin und Plazebo in der Behandlung der kollagenen Kolitis verglichen wurden [1].

Viele Erkrankungen äußern sich in einer chronischen Diarrhö. In den letzten 20 Jahren haben wir gelernt, dass die mikroskopischen Kolitiden eine häufige Ursache einer chronischen Diarrhö darstellen. In den 80er-Jahren waren die mikroskopischen Kolitiden noch nahezu unbekannt, heutzutage wissen wir, dass Inzidenz und Prävalenz der mikroskopischen Kolitiden mit den Inzidenzen und Prävalenzen anderer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) vergleichbar sind [2]. Das klinische Bild der mikroskopischen Kolitis ist geprägt durch eine chronische, wässrige Diarrhö. Häufige zusätzliche Symptome sind abdominelle Schmerzen, Blähungen, Stuhlinkontinenz und etwa ein Drittel der Patienten klagt über nächtliche Diarrhöen. Aufgrund der Symptome ist eine Abgrenzung vom Reizdarmsyndrom oft sehr schwierig. Die Diagnose wird mithilfe von Gewebeproben, die in einer Koloskopie entnommen werden, gestellt. Dabei ist der endoskopische Befund üblicherweise unauffällig und nur die Histologie kann das Krankheitsbild aufdecken. Histologisch können zwei Formen der mikroskopischen Kolitis unterschieden werden, die kollagene Kolitis und die lymphozytäre Kolitis, die im Wesentlichen gleich diagnostiziert und behandelt werden. Therapeutisch kommt bei den mikroskopischen Kolitiden Budesonid oder Mesalazin zum Einsatz. Der Einsatz von Budesonid stützt sich bisher auf

kleinere randomisierte, Plazebo-kontrollierte klinische Studien, der Einsatz von Mesalazin auf unkontrollierte Studien [3]. Andere Arzneimittel kommen allenfalls in Einzelfällen zum Einsatz und ihre Verwendung gründet sich auf Einzelfallberichte [4]. Vergleichende Arzneimittelstudien, wie die nun vorliegende multizentrische Plazebo-kontrollierte Studie, in der in drei Armen Budesonid, Mesalazin und Plazebo verglichen wurden, sind bisher noch nicht publiziert worden.

Studie

In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen eine kollagene Kolitis diagnostiziert wurde und bei denen vor Studieneinschluss über mindestens drei Monate eine chronische Diarrhö mit mehr als drei Stuhlgängen pro Tag bestanden hatte. Ausschlusskriterien waren andere chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder andere Erkrankungen, die zu einer chronischen Diarrhö führen, sowie Polypen, Tumoren oder Kolon-Resektion. Ebenso durften die Patienten vier Wochen vor Studieneinschluss keine Arzneimittel zur Behandlung der kollagenen Kolitis eingenommen haben.

Zu Studienbeginn wurden die Patienten in drei gleich große Gruppen randomisiert. In diesen Gruppen erhielten sie in einem doppelblinden Design über acht Wochen entweder Budesonid (9 mg p.o. einmal täglich),

Mesalazin (3 g p.o. einmal täglich) oder Plazebo. Im Anschluss wurden die Patienten weitere 16 Wochen ohne Medikation nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war eine klinische Remission acht Wochen nach Therapiebeginn. Eine klinische Remission war gegeben, wenn weniger als drei Stuhlgänge pro Tag berichtet wurden. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zum Eintritt der Remission, die Anzahl der wässrigen oder soliden Stuhlgänge pro Woche, abdominelle Schmerzen, histopathologische Veränderungen sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Medikation. Zusätzlich wurde das Wiederauftreten von Symptomen in der behandlungsfreien Nachsorge und gegebenenfalls das Ansprechen auf eine Open-Label-Behandlung mit Budesonid (9 mg p.o. einmal täglich) erfasst. Zur Analyse der histologischen Veränderungen wurde nach der achtwöchigen Behandlung eine erneute Koloskopie mit Entnahme von Gewebe durchgeführt. Neben der Sicherheit wurde auch die Compliance der Arzneimittelaufnahme überprüft.

Ergebnisse

An der Studie waren 31 Zentren in fünf europäischen Ländern beteiligt. 92 Patienten konnten randomisiert werden, davon erhielten 30 Budesonid, 25 Mesalazin und 37 Plazebo. Vor der Datenanalyse wurden 15 Patienten aufgrund einer Protokollverletzung ausgeschlossen, sodass 77 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen werden konnten. Eine Interimsanalyse nach 53 eingeschlossenen Patienten ergab, dass die Behandlung mit Mesalazin dem Plazebo unterlegen war, sodass der Mesalazin-Arm nach der Interimsanalyse geschlossen wurde.

In der Per-Protocol-Analyse erreichten 61% der mit Plazebo behandelten Patienten und 85% der mit Budesonid behandelten Patienten eine klinische Remission. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Remissionsrate der mit Mesalazin behandelten Patienten erreichte 50%. Der sekundäre Endpunkt einer klinischen Remission mit weniger als drei Stuhlgängen, davon

weniger als ein wässriger Stuhlgang pro Tag, wurde von 85% der mit Budesonid behandelten, 44% der mit Mesalazin behandelten und 42% der mit Placebo behandelten Patienten erreicht. Die Dauer bis zum Eintreten einer klinischen Remission lag bei Budesonid im Median bei sieben Tagen, bei Placebo im Median bei 21 Tagen und bei Mesalazin im Median bei 24 Tagen. Eine histologische Remission wurde bei 87% der mit Budesonid behandelten, 50% der mit Placebo behandelten und 45% der mit Mesalazin behandelten Patienten erreicht.

Das Nebenwirkungsprofil der drei Testsubstanzen war vergleichbar. Bei keinem Arzneimittel kam es zu einem schweren unerwünschten Ereignis, das als arzneimittelinduziert gewertet wurde. Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Infekte im HNO-Bereich und dyspeptische Beschwerden.

54 Patienten, die eine Remission erreicht hatten, wurden in die 16-wöchige arzneimittelfreie Nachbeobachtung eingeschlossen. Bei 19 dieser Patienten (35%) kam es erneut zu Symptomen. Dabei betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Wiederauftreten der Symptome 58 Tage. 14 dieser Patienten

erreichten unter einer Open-Label-Behandlung mit Budesonid erneut eine klinische Remission.

Diskussion

Mikroskopische Kolitiden werden immer noch zu selten bedacht und die Diagnose häufig verschleppt. Dies liegt vermutlich daran, dass die Symptome den Symptomen einer Reizdarm-erkrankung sehr ähnlich sind. Zur Therapie stehen wenige Arzneimittel zur Verfügung und abgesehen von Budesonid ist keines der verwendeten Arzneimittel in Placebo-kontrollierten Studien geprüft worden. In Übersichtsarbeiten wird für die Akuttherapie zumeist eine Therapie mit Budesonid empfohlen, andere mögliche Therapien, wie Mesalazin, werden auch häufig diskutiert. Aus diesem Grund ist die aktuelle Studie, die in einem randomisierten Design zwei der bei einer kollagenen Kolitis empfohlenen Arzneistoffe vergleicht, sehr wertvoll. Den Daten folgend sollte in Zukunft bei einer kollagenen Kolitis Budesonid als Erstlinientherapie verschrieben werden. Bei genauer Analyse werden die mit Budesonid erzielbaren Unterschiede gerade in den sekundären Endpunkten, mit strengeren Kriterien für eine klinische

Remission, mit den Untersuchungen zur histologischen Remission und mit der Analyse der Dauer bis zum Eintreten der Remission, deutlicher.

Für den mittel- und langfristigen Remissionserhalt bei einer kollagenen Kolitis stehen entsprechende vergleichende Studien noch aus. Ob die Studienergebnisse auch auf die Behandlung der lymphozytären Kolitis übertragbar sind, bleibt unklar und entsprechende klinische Studien wären wünschenswert.

Literatur

1. Miehle S, et al. Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014;146:1222–30.
2. Munch A, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: Statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012;6:932–45.
3. Miehle S, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002;123:978–84.
4. Chande N, et al. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:235–41.

Prof. Dr. Martin Storr,
München

Reizdarmsyndrom

Rifaximin ist sicher in der Behandlung des Reizdarmsyndroms ohne Obstipation

Das Antibiotikum Rifaximin kann klinischen Studien zufolge in der Behandlung des Reizdarmsyndroms ohne Obstipation verwendet werden, insbesondere wenn Blähungen und Diarrhö im Vordergrund stehen. In der Zeitschrift *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* fassen Schoenfeld et al. [1] zusätzliche Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Rifaximin zur Behandlung von Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ohne Obstipation zusammen.

Das Reizdarmsyndrom ist eine Volkskrankheit, von der etwa 10 bis 15% der Bevölkerung betroffen sind. Die meisten Patienten haben einen ausgeprägten Behandlungswunsch und bedürfen einer langfristigen Therapie. Die moderne Therapie des Reizdarmsyndroms ist eine symptomatische Therapie, die sich an den Leitsymptomen orientiert. Die Behandlungsleitlinie Reizdarmsyndrom der Deutschen Gesellschaft

für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen von 2011 schlägt die Identifizierung eines der Leitsymptome Obstipation, Diarrhö, abdominelle Schmerzen oder Blähungen vor und gibt dann zielgerichtete Therapieempfehlungen sowie zusätzliche Hinweise zu Maßnahmen, die eher ungeeignet oder sogar schädlich erscheinen [2]. Der aktuellen Studienevidenz folgend wird *Rifaximin* in der deutschen Leitlinie

zur symptomatischen Behandlung des Reizdarmsyndroms empfohlen, wenn Blähungen im Vordergrund stehen. Einer 2011 erschienenen Phase-III-Studie zufolge ist die dreimal tägliche Gabe von 550 mg Rifaximin über 14 Tage in der Behandlung aller Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ohne Obstipation der Placebo-Therapie überlegen [3]. Diese Studie ist in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt worden. In Deutschland ist eine niedrigere Dosierung von Rifaximin von 550 mg oder 200 mg über 14 Tage zweimal täglich gebräuchlich, die sich an 2009 publizierten Daten orientiert [4].

Da gerade die Behandlung mit einem Antibiotikum gelegentlich auf Vorbehalte stößt, wurden nun studienübergreifende zusätzliche Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit publiziert.

Studie

Rifaximin wurde in der Indikation Reizdarmsyndrom bisher in den USA und in Kanada in einer Phase-IIb- und in zwei

Phase-III-Studien klinisch geprüft. In allen Studien wurden volljährige Patienten eingeschlossen, bei denen ein Reizdarmsyndrom ohne Obstipation nach den Rom-II-Kriterien gesichert diagnostiziert wurde. Eine der beiden Phase-III-Studien ging darüber hinaus und hat nur Patienten eingeschlossen, bei denen das Leitsymptom Diarrhö vorlag. In allen drei Studien wurde Rifaximin im Vergleich zu Placebo in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign untersucht. Studienübergreifend kamen verschiedene Dosierungen und unterschiedlich lange Therapien zum Einsatz. In der Phase IIb-Studie erhielten die Probanden entweder über zwei Wochen zweimal täglich 275 mg, 550 mg oder 1100 mg Rifaximin und anschließend über zwei Wochen zweimal täglich Placebo oder über vier Wochen zweimal täglich 550 mg Rifaximin oder zweimal täglich Placebo. In der Phase-III-Studie nahmen die Patienten entweder dreimal täglich 550 mg Rifaximin oder dreimal täglich Placebo über zwei Wochen ein. Unerwünschte Ereignisse wurden sowohl in der Behandlungsphase als auch in der Nachbeobachtungsphase von 12 beziehungsweise 10 Wochen erfasst. In der nun publizierten Analyse wurden die beobachteten unerwünschten Ereignisse zusammengefasst und studienübergreifend analysiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1940 Patienten in das Phase-II/III-Studienprogramm eingeschlossen, davon 674 in der Phase II und 1258 in den Phase-III-Studien. Von diesen Patienten erhielten in der Phase-II-Studie 479 und in den Phase-III-Studien 624 Rifaximin. Die Rifaximin-Gruppe und die Placebo-Gruppe waren aus demographischen Aspekten vergleichbar; das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 46 Jahren, der Anteil der Frauen bei 74,9 (Rifaximin) bzw. 71,2% (Placebo). Das Sicherheitsprofil von Rifaximin war gegenüber der Placebo-Behandlung nicht signifikant unterschiedlich. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in der gepoolten Verum-Gruppe als leicht oder moderat eingestuft. Leichte unerwünschte Ereignisse wurden bei 24,3% und moderate unerwünschte Ereignisse bei 22,3% der Studienteilneh-

Tab. 1. Rate unerwünschter Ereignisse bei verschiedenen Dosierungen von Rifaximin [1]

Unerwünschtes Ereignis	Rifaximin						Placebo
	2 ×/Tag 275 mg 2 Wochen	2 ×/Tag 550 mg 2 Wochen	2 ×/Tag 550 mg 4 Wochen	3 ×/Tag 550 mg 2 Wochen	2 ×/Tag 1100 mg 2 Wochen	gepoolt	
Gastrointestinale Beschwerden	13,7%	15,3%	9,4%	10,9%	16,3%	12,2%	12,2%
Infektionen	16,8%	11,6%	9,4%	5,1%	15,3%	8,5%	9,5%

mer erfasst (Placebo: 20,4% bzw. 25,8%). Über schwere unerwünschte Ereignisse wurde bei 5,7% der Patienten der Rifaximin-Gruppe im Vergleich zu 6,4% in der Placebo-Gruppe berichtet. Die unerwünschten Ereignisse umfassten unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen (5,3% in der Verum-Gruppe gegenüber 6,2% in der Placebo-Gruppe) oder Atemwegsinfekte (4,5% vs. 5,7%) und gastrointestinale Beschwerden, hier am häufigsten Übelkeit (4,4% vs. 3,7%). Fälle von Clostridium-difficile-Kolitiden wurden nicht beobachtet. Bei einem mit Rifaximin behandelten und zwei mit Placebo behandelten Patienten wurde die Studienteilnahme wegen eines schweren unerwünschten Ereignisses, bei dem ein Zusammenhang mit dem eingenommenen Medikament vermutet wurde, abgebrochen. Todesfälle im Zusammenhang mit den Studien gab es keine. Nennenswerte Laborwertveränderungen kamen bei den mit Rifaximin behandelten Patienten nicht vor. Generell traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse wie Infektionen und gastrointestinale Beschwerden in der Verum- und der Placebo-Gruppe gleich häufig auf und die Subgruppenanalyse der Rifaximin-Gruppe ergab keine direkte Dosisabhängigkeit der Schwere und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse (Tab. 1).

Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ohne Obstipation mit Rifaximin ist eine in drei klinischen Studien belegte, wirksame Option. Rifaximin ist ein darmselektives, nicht resorbierbares Antibiotikum. Aktuell ist Rifaximin zur Behandlung des Reizdarmsyndroms nicht zugelassen, wird aber von der deutschen Leitlinie empfohlen, sodass die Therapie off-label erfolgt. Gerade die schwierig zu behandelnden Patienten mit Blähungen bei Reizdarmsyndrom scheinen von Rifaximin zu profitieren. Die denk-

baren Mechanismen von Rifaximin, die zur Verbesserung der Symptome bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom führen, sind jedoch unklar und bedürfen weiterer Studien zur Klärung. Gerade weil Rifaximin ein Antibiotikum ist, bestehen Bedenken in Bezug auf die Sicherheit der langfristigen Einnahme. Zum einen erfolgt ein Eingriff in die Darmflora, und zum anderen besteht die Möglichkeit, dass Rifaximin, wie andere Antibiotika auch, die Entstehung einer Clostridium-difficile-Kolitis begünstigt. In diesem Zusammenhang sind die vorliegenden Daten beruhigend: Es finden sich keine schweren Nebenwirkungen, die Rifaximin zugeschrieben werden. Dies wird auch durch Studien, in denen Rifaximin bei anderen Indikationen getestet wurde, bestätigt. Das Profil der unerwünschten Ereignisse liest sich wie das des zum Vergleich gewählten Placebos und insbesondere Clostridium-difficile-Kolitiden traten nach einer Rifaximin-Behandlung nicht auf. Was steht nun einer breiteren Verwendung von Rifaximin zur Behandlung des Reizdarmsyndroms ohne Obstipation im Wege? Eigentlich wenig, wünschenswert wäre aber schon, dass die Indikation auch zugelassen wird, um die Last der Off-Label-Verwendung bei dieser Volkskrankheit zu nehmen.

Literatur

1. Schoenfeld P, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1161–8.
2. Layer P, et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011;49:237–93.
3. Pimentel M, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
4. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:349–58.

Prof. Dr. Martin Storr,
München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Colitis ulcerosa**Infliximab-Azathioprin-Kombinationstherapie ist den Monotherapien überlegen**

Das Biologikum Infliximab und das Immunsuppressivum Azathioprin sind in der Therapie der Colitis ulcerosa etablierte Arzneimittel. Die Kombination der beiden Arzneistoffe wird in der Therapie in Einzelfällen angewendet. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie wurde bisher noch nicht mit der Wirksamkeit der Monotherapien verglichen und ein direkter Vergleich der beiden Monotherapien untereinander ist bisher auch noch nicht erfolgt. Panaccione et al. haben in der Zeitschrift Gastroenterology die Daten einer klinischen Studie zu einer solchen Kombinationstherapie vorgestellt [1].



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Martin Storr, München

Die Colitis ulcerosa gehört zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und geht mit gastro-intestinalen Symptomen und einer Einschränkung der Lebensqualität einher. Für die Arzneimitteltherapie stehen Aminosalicylate, Glucocorticoide, Immunsuppressiva und biologische Therapien zur Verfügung [2]. Als primäre Therapieziele sind die Induktion einer Remission sowie der Remissionserhalt bedeutend. Sekundäre Therapieziele, die sich insbesondere in klinischen Studien etabliert haben, sind klinisches Ansprechen und Mukosaheilung. Patienten mit einer schweren Erkrankung, häufigen Schüben oder Glucocorticoid-resistenten bzw. -refraktären Verläufen werden zu meist mit Azathioprin oder mit Anti-TNF-Arzneimitteln behandelt. Dabei kommen bei der Colitis ulcerosa TNF-Blocker wie Infliximab, Adalimumab, Certolizumab oder Golimumab im Wesentlichen erst nach einem Therapieversagen unter Azathioprin zum Einsatz [3]. Der Vergleich von Azathioprin und Infliximab allein oder in Kombinationstherapie ist hierbei eine klinisch außerordentlich interessante Frage und wird nun erstmals in einer klinischen Studie untersucht.

Mayo-Score

Setzt sich aus mehreren Parametern wie Stuhlfrequenz, rektaler Blutung oder Endoskopie-Befund zusammen. Der Mayo-Score reicht von 0 bis 12, wobei eine höhere Punktezahl einer höheren Krankheitsaktivität entspricht.

Studie

In einer dreiarmligen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie wurden Patienten mit einer Colitis ulcerosa über 16 Wochen mit einer Infliximab-Monotherapie, einer Azathioprin-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie behandelt. Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit einer moderaten oder schweren Colitis ulcerosa, mit einem Mayo-Aktivitätsscore von sechs bis acht bzw. neun bis zwölf Punkten (Kasten). Bei den eingeschlossenen Patienten musste ein Therapieversuch mit Glucocorticoiden (\pm Mesalazin) innerhalb der letzten zwölf Wochen erfolglos gewesen sein und die aktuelle Glucocorticoid-Therapie durfte 30 mg nicht überschreiten. Weiterhin war es erforderlich, dass die Patienten Anti-TNF-naiv und die letzten drei Monate nicht mit Azathioprin behandelt worden waren. Zum Zeitpunkt des Einschusses war eine Therapie mit Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, rektalen Glucocorticoiden, rektalem Mesalazin, Antibiotika, Laxanzien oder Loperamid unzulässig. Weitere wesentliche Ausschlusskriterien waren eine Hospitalisierung, eine Kolonresektion in der Vergangenheit, gastrointestinale Strikturen oder ein Hinweis auf eine Obstruktion.

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf Infliximab, Azathioprin oder eine Kombination aus beidem randomisiert. Infliximab wurde mit 5 mg/kg zu den Zeitpunkten 0, 2, 6 und 14 Wochen intravenös verabreicht. Azathioprin

wurde mit 2,5 mg/kg täglich p.o. dosiert. Je nach Studienarm erhielten die Patienten zu den entsprechenden Zeitpunkten zusätzlich zur Therapie Plazebo-Infusionen oder Plazebo p.o. Bei einem Nichtansprechen nach acht Wochen erhielten die Patienten in der Azathioprin-Gruppe zusätzlich Infliximab-Infusionen in den Wochen acht und zehn. Bei einem Nichtansprechen in der Infliximab- bzw. Infliximab/Azathioprin-Gruppe wurden zu den Zeitpunkten acht und zehn Wochen Plazebo-Infusionen verabreicht. Der primäre Studienendpunkt war die Glucocorticoid-freie Remission mit einem Mayo-Score von ≤ 2 Punkten. Sekundäre Endpunkte waren verschiedenste Definitionen eines klinischen Ansprechens. Aufgrund von schweren Infusionsreaktionen in einer anderen Studie mit Psoriasis-Patienten, die Infliximab-Infusionen erhielten, wurde die Colitis-ulcerosa-Studie vom Sponsor nach 239 randomisierten Patienten beendet.

Ergebnisse

Aufgrund des vorzeitigen Studienendes waren die Daten von acht Patienten nicht auswertbar, sodass 231 Patienten, die gleichmäßig über alle Gruppen verteilt waren, zur Auswertung kamen. 26 Patienten der Azathioprin-Gruppe zeigten ein Nichtansprechen in Woche acht und erhielten die zusätzlichen Infliximab-Infusionen. Signifikant mehr Patienten, die eine Kombination erhielten (39,7%), waren in Woche 16 in einer *Glucocorticoid-freien Remission*, verglichen zu 23,7% in der Azathioprin-Gruppe und 22,1% in der Infliximab-Gruppe. Der Unterschied der Ergebnisse bei einer Azathioprin-Monotherapie war verglichen mit einer Infliximab-Monotherapie nicht signifikant und dies änderte sich auch nicht wenn die Statistik bezüglich der Azathioprin-Patienten, die aufgrund eines Nichtansprechens in Woche acht zusätzliche Infliximab-Infusionen erhielten, korrigiert wurde.

Die Analyse der sekundären Endpunkte zeigte, dass *klinisches Ansprechen* und *Mukosaheilung* in den beiden Gruppen, die Infliximab erhielten, signifikant größer waren. Darüber hinausgehende statistische Signifikanzen wurden nicht gefunden. Die Subanalysen bezüglich der Lebensqualität spiegelten

die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts wider.

In der Azathioprin-Monotherapiegruppe traten die meisten unerwünschten Ereignisse auf, insbesondere Leberwertveränderungen, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen sind erwähnenswert. Insgesamt wurde nur eine Infusionsreaktion berichtet (Azathioprin-Gruppe). In der Azathioprin-Monotherapiegruppe brachen mit 8% doppelt so viele Patienten, verglichen zu den beiden anderen Gruppen, die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.



Kommentar

Sowohl Infliximab als auch Azathioprin sind nach Versagen auf eine Therapie mit Glucocorticoiden etablierte Arzneimittel in der Therapie der Coli-

tis ulcerosa. Aufgrund fehlender Studien, die diese beiden Arzneimittel vergleichen, wird aktuell Azathioprin in der Sekundärtherapie der Colitis ulcerosa häufig einer Therapie mit Infliximab vorgezogen [3]. Die aktuelle Studie zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie und es ist überlegenswert, ob im Sinne einer „Hit hard, step down“-Strategie nach Glucocorticoid-Versagen gleich eine Kombinationstherapie gewählt werden sollte. Die vorliegende Studie bietet dafür überzeugende Argumente. Zukünftige Studien sollten nun klären, wie der Stellenwert der beiden Monotherapien bzw. der Kombinationstherapie in der weiteren Therapie zu handhaben ist. Möglicherweise ist die Kombinationstherapie die geeignetste Möglichkeit zur Remissionsinduktion.

Für den Remissionserhalt nach solch einer Induktion gibt es aktuell aber keine Studien die das weitere Vorgehen lenken könnten. Sowohl die Fortsetzung der Kombinationstherapie als auch ein „Step down“ auf eine Monotherapie wären hier denkbar.

Literatur

1. Panaccione R, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392–400.
2. Dignass A, et al. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol* 2011;49:1276–341.
3. Dignass A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991–1030.

Prof. Dr. Martin Storr,
München

HCV-infizierte Patienten mit HIV-Koinfektionen

Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin

Das neue orale Nukleotidanalogen Sofosbuvir ermöglicht erstmals eine einfache, oral durchführbare sowie neben- und wechselwirkungsarme Behandlung von Hepatitis-C-Patienten, die mit HIV koinfiziert sind. Sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patienten erreichten unter der kombinierten Gabe von Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen hohe virologische Responderaten.

Patienten mit einer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion und zusätzlicher Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) haben ein erhöhtes Risiko für Leberfibrose und -zirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom und eine erhöhte Gesamtsterblichkeit. Die Behandlung der doppelt infizierten Patienten bei Vorliegen der HCV-Genotypen 1, 2 oder 3 erfolgt derzeit mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (z. B. Rebetol®) mit oder ohne einen HCV-NS3/4A-Serinproteasehemmer wie Telaprevir (Incivo®) oder Boceprevir (Victrelis®) über 24 bis 48 Wochen. Die Raten für eine anhaltende viro-

logische Response liegen in Studien bei 62% bis 74%. In der Praxis wurde die Behandlung allerdings durch das komplizierte Dosierungsschema der HCV-NS3/4A-Proteasehemmer, die zusätzliche s.c. Injektion von Interferon, die schlechte Verträglichkeit und die CYP3A4-vermittelten Interaktionen von Boceprevir oder Telaprevir mit den antiretroviralen Anti-HIV-Arzneimitteln stark limitiert [1, 2].

Die Behandlung mit dem neuen oralen HCV-NS5B-Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (Sovaldi®) plus Ribavirin verspricht eine deutliche Vereinfachung des Therapieschemas, ist ausschließlich oral durchführbar und zeigt wesentlich weniger CYP3A4-Interaktionen als Boceprevir oder Telaprevir. Die Kombination Sofosbuvir plus Ribavirin hat sich in Phase-III-Studien bei Patienten mit einer HCV-Monoinfektion bereits als wirksam erwiesen (Kasten). In der PHOTON-1-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombi-

nation bei HIV-HCV-doppeltinfizierten Patienten untersucht [1, 2].

Methodik

Für die offene, nicht-randomisierte und unkontrollierte Phase-III-Studie rekrutierte man an 34 Zentren in den USA und Puerto Rico Patienten mit einer nicht oder bereits vorbehandelten HCV-Genotyp-1-, -2- oder -3-Infektion und einer begleitenden HIV-Infektion. Patienten mit HIV-RNA-Werten von weniger als 50 Kopien/ml und einem CD4-T-Lymphozyten-Wert von mehr als 200 Zellen/ μ l sollten stabil auf eine antiretrovirale Medikation eingestellt sein, bei CD4-Werten von mehr als 500 Zellen/ μ l brauchte nicht antiretroviral therapiert zu werden. Behandlungsnaive Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp 2 oder 3 erhielten 400 mg Sofosbuvir und gewichtsadaptiert Ribavirin über 12 Wochen, therapie-naive Patienten mit HCV vom Genotyp 1 und vorbehandelte Patienten mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 dieselbe Behandlung über 24 Wochen. Primäres Studienziel war die Rate von Patienten, bei denen sich eine anhaltende virologische Response (sustained virologic response, SVR), definiert als Serum-HCV von weniger als 25 Kopien/ml, 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung nachweisen ließ.

Es stand in der AMT

Hepatitis C – Erfolg versprechende Ergebnisse mit Sofosbuvir. *Arzneimitteltherapie* 2013;31:244–5.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Ergebnisse

Eine SVR₁₂ 12 Wochen nach Therapieende (SVR₁₂) erreichten 87 von 114 therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 (76%, 95%-Konfidenzintervall [KI] 67–84%), 23 von 26 therapie-naiven Patienten mit Genotyp 2 (88%, 95%-KI 70–98%) und 28 von 42 therapie-naiven Patienten vom Genotyp 3 (67%, 95%-KI 51–80%). Bei den vortherapierten Patienten erreichten 22 von 24 mit Genotyp 2 (92%, 95%-KI 73–99%) und 16 von 17 mit Genotyp 3 (94%, 95%-KI 71–100%) das primäre Studienziel SVR₁₂. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Fatigue, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit, überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Nur sieben Patienten (3%) brachen die HCV-Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die HIV-Erkrankung beziehungsweise deren Behandlung

wurde durch Sofosbuvir plus Ribavirin nicht beeinflusst.

Diskussion

Eine rein orale Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 oder 24 Wochen führte bei therapie-naiven beziehungsweise vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion und begleitender HIV-Infektion zu hohen HC-virologischen Responderaten bei guter Verträglichkeit. Interaktionen zwischen der antiretroviralen HIV-Behandlung und der neuen HCV-Therapie bestanden nicht [1].

Mit der effektiven, neben- und wechselwirkungsarmen, rein oralen HCV-Therapie bei HIV-Koinfektionen ist mit den Ergebnissen der PHOTON-1-Studie ein neues Kapitel aufgeschlagen worden. Profitieren könnte nun die Mehrzahl der rund 70% HCV-/HIV-

koinfizierten Patienten, die für die bisherige Behandlung aufgrund komplizierter Einnahmeschemata oder zu starken Nebenwirkungen nicht infrage kamen. Der Preis von Sofosbuvir beträgt aktuell rund 700 Euro pro Tablette. Möglicherweise ändert sich das, wenn weitere, bereits klinisch geprüfte orale HCV-Polymeraseinhibitoren mit teilweise noch besseren Response-raten auf den Markt kommen und die Wettbewerbssituation zu neuen Regulierungen zwingt [2].

Literatur

1. Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353–61.
2. Saag MS. Quantum leaps, microeconomics, and the treatment of patients with hepatitis C and HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:347–8.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Schmerztherapie

Antiepileptika zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und der Fibromyalgie

Bei der Behandlung der diabetischen Neuropathie und der postzosterischen Neuralgie sind Gabapentin und Pregabalin besser wirksam als Placebo. Bei der Fibromyalgie besteht ein schwacher Therapieeffekt von Pregabalin. Die anderen Antiepileptika sind bei diesen Krankheitsbildern nicht wirksamer als Placebo.



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

Antiepileptika gehören zur Standardtherapie bei chronischen neuropathischen Schmerzen. In den letzten Jahren wurden sie auch zur Behandlung von Schmerzen bei der Fibromyalgie eingesetzt. Die Arbeitsgruppe von Andrew Moore hat in der Rubrik *Clinical Review & Education* der Zeitschrift *JAMA* zehn Cochrane-Reviews ausgewertet, die insgesamt 91 randomisierte doppelblinde Studien zusammenfassen. In der Regel erfolgt bei diesen Studien die Behandlung über einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen. Der primäre Endpunkt bei den meisten der Studien ist eine Schmerzreduktion von mindestens 50%. Die Autoren haben für die einzelnen Antikonvulsiva und Schmerzkrankungen die Dosierung, die Zahl der Studien, die Zahl der Teilnehmer, die Erfolgsquoten, den Ri-

sikoquotienten, der das Ausmaß der Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigt, und die Number needed to treat (NNT) berechnet.

Bei der *schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie* hat Gabapentin in Dosierungen zwischen 600 und 3600 mg am Tag einen Risikoquotienten von 1,8 mit einer Number needed to treat von 5,8. Pregabalin in Dosierung von 300 oder 600 mg ist geringfügig weniger wirksam, mit Risikoquotienten von 1,3 bzw. 1,5 und NNT von 11 bzw. 6,3. Lacosamid und Lamotrigin sind nicht wirksam.

Bei der *postzosterischen Neuralgie* wurden nur Gabapentin und Pregabalin untersucht. Gabapentin hat einen Risikoquotienten von 1,7 und eine NNT von 7,5. In Dosierungen von 300 bzw. 600 mg hat Pregabalin einen Risiko-

quotienten von 2,7 bzw. 2,8 und eine Number needed to treat von 5,3 bzw. 4,0. Bei *zentralen neuropathischen Schmerzen*, beispielsweise nach Rückenmarksverletzungen oder Schlaganfall, wurde nur Pregabalin 600 mg untersucht, hier beträgt der Risikoquotient 3,6 und die NNT 5,6.

Pregabalin wurde in Dosierungen von 300, 450 und 600 mg am Tag zur Therapie der *Fibromyalgie* untersucht. Hier liegen die Risikoquotienten zwischen 1,5 und 1,7 und die NNT zwischen 9,8 und 14.



Kommentar

Diese Zusammenfassung von randomisierten Studien zeigt, dass bei neuropathischen Schmerzen und Fibromyalgie nur Gabapentin und Pregabalin besser wirksam sind als Placebo. Der Therapieeffekt ist allerdings nicht sehr ausgeprägt und die Number needed to treat ist relativ hoch. In der klinischen Praxis werden aber in aller Regel bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen Gabapentin oder Pregabalin mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin und/oder retardierten Opioiden kombiniert.

Quelle

Moore A, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA* 2014;312:182–3.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Empagliflozin erhält Zulassung bei Typ-2-Diabetes

SGLT2-Hemmer erweitert die Optionen für die orale Behandlung

Seit dem 15. August 2014 können erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Empagliflozin, einem neuen oralen Diabetesmedikament, behandelt werden. Der SGLT2-Hemmer mindert die Glucoselast unabhängig von der Betazellfunktion, der Insulinresistenz und bereits bestehenden blutzuckersenkenden Therapien und ist sowohl zur Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit als auch zur Add-on-Therapie zugelassen. Die zugrunde liegenden Studiendaten wurden auf einer von Boehringer Ingelheim veranstalteten Pressekonferenz im Juli 2014 in Ingelheim referiert.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Roland Büttner, Bogen

Die meisten oralen Antidiabetika senken den Blutzucker, indem sie die Insulinausschüttung oder die Insulinwirkung beeinflussen; anders SGLT2-Hemmer wie Empagliflozin (Jardiance®). Sie reduzieren die Glucoselast im Blut durch Ausscheidung überschüssiger Glucose über den Urin. Die Substanzklasse hemmt den Natrium-Glucose-Cotransporter 2 im proximalen Nierentubulus und reduziert die Fähigkeit der Nieren zur Glucosereabsorption in den Blutkreislauf. Dadurch werden abgesehen von der Ausscheidung überschüssiger Glucose

über den Urin auch eine osmotische Diurese und eine Senkung von HbA_{1c}-Wert und Körpergewicht unabhängig von Betazellfunktion, Insulinresistenz und sogar unabhängig von einer bereits bestehenden blutzuckersenkenden Therapie erreicht (Abb. 1).

Studienlage

Empagliflozin wurde im Mai 2014 zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zugelassen, wenn durch Diät und Bewegung keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden kann. Basis waren zehn randomisierte Phase-III-Studien unter Einschluss von mehr als 13000 Teilnehmern. Darin war Empagliflozin in den Dosierungen 10 mg und 25 mg beispielsweise als Monotherapie versus Placebo [1], als Add-on-Therapie zu Metformin [2], zu Metformin plus Sulfonylharnstoff [3] sowie zu Basalinsulin [4] eingesetzt worden.

In der *Monotherapie* bewirkte Empagliflozin nach 24 Wochen gegenüber Placebo eine statistisch signifikant stärkere HbA_{1c}-Senkung von 0,74 Prozentpunkten (10 mg) bzw. 0,85 Prozentpunkten (25 mg). Insbesondere Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 8,5\%$ profitieren von einer effektiven HbA_{1c}-Senkung von 1,4 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert unter beiden Dosierungen.

Als *Add-on zur oralen Doppel- und Dreifach-Therapie* führte Empagliflozin zu einer

weiteren HbA_{1c}-Senkung und erzielte (25 mg) im Head-to-Head-Vergleich versus Glimperid (≤ 4 mg) – jeweils in Kombination mit Metformin – eine über zwei Jahre anhaltende Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert [5]. Dank seiner guten Wirksamkeit ist Empagliflozin vor allem bei Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle (HbA_{1c} > 10%) Mittel der Wahl. Hier wurden (open label) mit 25 mg in Monotherapie und add-on-adjustiert mittlere HbA_{1c}-Senkungen zwischen 2,9 und 3,7 Prozentpunkten vom Ausgangswert erreicht. Bei einer *Add-on-Gabe* zu *Basalinsulin* sanken die HbA_{1c}-Werte unter beiden Dosierungen rasch innerhalb von 12 Wochen um 0,8 Prozentpunkte und anhaltend über 78 Wochen (25 mg: -0,7; 10 mg: -0,4).

Als zusätzliche Effekte der Therapie nahmen die Studienteilnehmer – vor allem Patienten mit höheren Ausgangswerten – durchschnittlich 2,2 bis 2,5 kg Körpergewicht ab [1, 5] und der Blutdruck sank unabhängig von der Begleitmedikation [1, 2, 3].

Günstiges Verträglichkeitsprofil

Das Verträglichkeitsprofil des SGLT2-Hemmers war in den Studien günstig. Unerwünschte Ereignisse traten vergleichbar häufig wie unter Placebo auf [5]. Bei Patienten, die Empagliflozin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen bzw. Insulin erhielten, wurde als häufigste unerwünschte Wirkung eine auf den Kombinationspartner zurückzuführende Hypoglykämie beobachtet. Vor allem zu Beginn der Therapie kam es zu milden Harnwegsinfektionen und bei Frauen in den Verum-Gruppen häufiger zu Genitalinfektionen. Beide sind wahrscheinlich dem bei Patienten mit Typ-2-Diabetes per se und durch die Therapie mit dem SGLT2-Hemmer weiter erhöhten Zuckergehalt im Urin geschuldet und können in der Regel mit Standardtherapien gut behandelt werden [6].

Fazit der Vortragenden

Empagliflozin ist eine gute Therapieoption für Patienten mit HbA_{1c}-Werten < 8%, die gute Vorsätze für ein

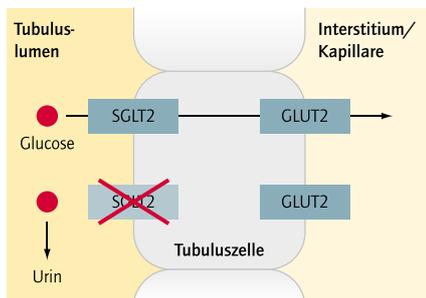


Abb. 1. Wirkungsmechanismus der SGLT2-Inhibitoren [mod. nach 7].

Glucose wird im proximalen Tubulus aus dem Primärharn über den Transporter SGLT2 rückresorbiert. Bei Blutzuckerwerten oberhalb der Nierenschwelle ist die Transportkapazität erschöpft und es kommt zu einer Glukosurie. Durch die Hemmung von SGLT2 wird dieser Zustand künstlich erzeugt, sodass die Nieren vermehrt Glucose ausscheiden. In der Folge sinkt der Blutzuckerspiegel.

SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter 2, GLUT2: Glucosetransporter 2.

gesünderes Leben und Gewichtsabnahme nicht umsetzen können und gegebenenfalls angesichts fehlender Therapieerfolge demotiviert sind.

Nicht geeignet sind SGLT2-Hemmer angesichts ihres Wirkungsmechanismus für Patienten mit Niereninsuffizienz und deshalb ab einer eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 45 ml/min kontraindiziert.

Es sollte mit einer Dosis von 10 mg Empagliflozin einmal täglich begonnen werden. Bei Patienten, die diese Dosis vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min haben und eine stärkere Blutzuckerkontrolle benötigen, empfiehlt es sich, die Dosis auf 25 mg einmal täglich zu erhöhen.

Quelle

Dr. med. Marcel Kaiser, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Stephan Matthaei, Quakenbrück; Launch-Pressveranstaltung „Empagliflozin – Reduktion der Glukoselast unabhängig von Insulin“, Ingelheim, 2. Juli 2014, veranstaltet von Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. Roden M, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208–19.
2. Häring HU, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes:

- a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; published ahead of print. Doi:10.2337/dc13-2105.
3. Häring HU, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396–404.
4. Rosenstock J, et al. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). Poster 1102-P, presented at the American Diabetes Association (ADA) 73rd Scientific Sessions, 21–25 June 2013, Chicago, IL, USA.
5. JARDIANCE® 10 mg/25 mg Fachinformation, Stand Mai 2014.
6. Geerlings S, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Prac* 2014;3:373–81.
7. Komorowski B, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520–6.

Ute Ayazpoor,
Mainz

Kommentar

Mit Empagliflozin wurde ein weiterer Vertreter der Substanzklasse der SGLT2-Inhibitoren zur klinischen Anwendung zugelassen. Das Präparat senkt ähnlich wie die Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren den HbA_{1c}-Wert im Mittel um etwa 0,5 bis 0,8 Prozentpunkte in Mono- und Kombinations-therapie – mit stärkerer Wirkung bei höheren Ausgangs-HbA_{1c}-Werten –

und hat ebenfalls kein relevantes Hypoglykämierisiko. Zusammen mit einem geringen Gewichtsverlust und Blutdruckreduktion erfüllt die Substanz damit viele Anforderungen, die an ein modernes Antidiabetikum gestellt werden. Die Abhängigkeit der Wirkung von einer weitgehend normalen renalen Filtrationsleistung und die häufigsten Nebenwirkungen, genitale Mykosen und Harnwegsinfektionen, ergeben sich aus dem Wirkprinzip, limitieren aber die Anwendung auf Patienten mit normaler Nierenfunktion (GFR > 45 ml/min), zuverlässiger Hydratation und guter persönlicher Hygiene. Daten zur wirklich langfristigen Therapiesicherheit, zum Beispiel im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen durch rekurrende Harnwegsinfekte oder die hierdurch nötigen Antibiotikatherapien sowie mögliche negative Effekte auf die Knochendichte durch Störungen der renalen Calciumreabsorption, liegen noch nicht vor. Damit sollte die Substanz aktuell Patienten vorbehalten bleiben, die die oben genannten Bedingungen erfüllen und trotz Standardtherapie den individuellen HbA_{1c}-Zielwert noch nicht erreichen.

Prof. Dr. Roland Büttner,
Bogen

Metabolisches Syndrom

Dick, aber nicht krank: das Konzept der „metabolisch gesunden Adipositas“

Das Konzept der metabolisch gesunden Adipositas (Metabolic healthy obesity, MHO) soll eines Tages dazu dienen können, für übergewichtige Patienten das genau passende Behandlungskonzept auszuwählen. Wie auf einem Symposium im Rahmen der diesjährigen Frühjahrstagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) im Mai 2014 in Berlin dargestellt wurde, ist aber noch viel Forschungsarbeit notwendig, bevor es Eingang in den klinischen Alltag finden kann.

Die Adipositas hat sich weltweit zu einer regelrechten Epidemie entwickelt. Sie führt nicht nur bei den Betroffenen zu gesundheitlichen Problemen, sondern verursacht außerdem immense Behandlungskosten. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei einem Teil der Fettleibigen kein erhöhtes Risiko für metabolische Komplikationen besteht. So stellte man beispielsweise in kleine-

ren Studien bei einem Teil der Übergewichtigen keine Insulinresistenz fest, obwohl normalerweise ein enger Zusammenhang zwischen ihr und dem Body-Mass-Index (BMI) existiert.

Mechanismen noch unzureichend geklärt

Die biologischen Grundlagen für die unterschiedlichen Adipositas-Typen

sind noch nicht ausreichend erforscht. Aus Tierstudien sind einige mögliche MHO-fördernde Mechanismen bekannt, die in Zusammenhang mit der Entwicklung von Adipozyten in verschiedenen Fettgeweben oder entzündungsrelevanten Mechanismen in Zusammenhang stehen. Beim Menschen stellt verschiedenen Studien zufolge vor allem der Fettgehalt der Leber einen Risikofaktor dar.

Kriterien zur Definition des MHO in epidemiologischen Studien [nach 1]

- BMI ≥ 30 kg/m²
- Bauchumfang im Normalbereich (Männer ≤ 102 cm, Frauen ≤ 88 cm)
- Keine Symptome des metabolischen Syndroms, d. h. normaler Blutdruck sowie normale Blutfett- und Blutzuckerwerte
- Keine Insulinresistenz
- Hohe körperliche Fitness

Noch keine umfassende Definition

Auch exakte Kriterien für die MHO gibt es noch nicht. Zurzeit werden MHO-Personen definiert als eine Subgruppe von Individuen, deren BMI zwar über der Grenze zur Fettleibigkeit ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) liegt, die aber dennoch als metabolisch gesund gelten, da sie keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen. Neben der Insulinresistenz werden derzeit auch der Taillenumfang und die körperliche Fitness als Diagnosekriterien herangezogen (Kasten).

Fazit

Eine genauere Definition der MHO würde unter anderem den Vorteil bringen, dass aufwendige und teure Interventionen zur Gewichtsreduktion (wie die bariatrische Chirurgie) auf die Subgruppe der am meisten gefährdeten Menschen beschränkt werden könnten.

Quelle

Prof. Dr. Norbert Stefan, Tübingen; „Adipositasphänotypen bei Gefäß- und Nierenerkrankun-

gen“, Vortrag auf dem Symposium „Crosstalk Typ-2-Diabetes – Wissenschaft trifft Praxis“, veranstaltet von Berlin-Chemie und MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 49. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), Berlin, 28. Mai 2014.

Literatur

1. Stefan N. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:152–62; doi: 10.1016/S2213–8587(13)70062–7.

Dr. Claudia Bruhn,
Schmölnn

Begrenzte Lebenserwartung

Können CSE-Hemmer bei schwer Kranken abgesetzt werden?

Bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung unter einem Jahr kann eine Medikation mit CSE-Hemmern ohne Nachteil abgesetzt werden, so das Ergebnis einer amerikanischen Untersuchung mit 381 Patienten, die auf dem ASCO Annual Meeting 2014 in Chicago vorgestellt wurden.

Schwer kranke Patienten werden in der Regel mit einer Vielzahl von Arzneimitteln behandelt. Der Nutzen einer Dauertherapie von Komorbiditäten ist in dieser Situation jedoch unklar.

In einer vom National Institute of Nursing Research und den National Institutes of Health unterstützten Studie wurde deshalb untersucht, ob bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr CSE-Hemmer gefahrlos abgesetzt werden können. In der multizentrischen, nicht verblindeten Studie wurden 381 Patienten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr eingeschlossen, die seit mindestens drei Monaten einen CSE-Hemmer einnahmen. *Primärer Endpunkt* der Studie war zunächst das Gesamtüberleben. Eine Interimsanalyse ergab jedoch, dass hierzu der Einschluss von mindestens 30 000 Patienten erforderlich gewesen wäre. So wurde als neuer

primärer Endpunkt die Zahl der Todesfälle innerhalb von 60 Tagen festgelegt.

Das Durchschnittsalter der 381 Patienten lag bei 74 Jahren, 45% waren Frauen, 49% litten an einer Krebserkrankung und 69% nahmen seit mehr als fünf Jahren einen CSE-Hemmer. Randomisiert stoppten 189 Patienten die CSE-Hemmer-Therapie, 192 führten sie fort.

Von den Patienten, die keinen CSE-Hemmer mehr nahmen, starben innerhalb von 60 Tagen 23,8%, in der Gruppe mit fortgesetzter CSE-Hemmer-Einnahme waren es 20,3%. Das *mediane Überleben* lag nach Therapieabbruch bei 229 Tagen, bei fortgeführter CSE-Hemmer-Einnahme bei 190 Tagen ($p=0,6$) (Abb. 1). Auch die Zahl *kardiovaskulärer Ereignisse* unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit 13 nach CSE-Hemmer-Abbruch und 11 bei fortgesetzter Einnahme nicht.

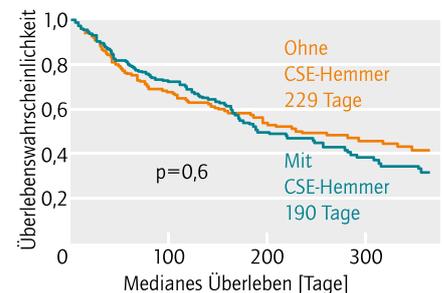


Abb. 1. Medianes Überleben von schwer kranken Patienten mit begrenzter Lebenserwartung nach Absetzen und nach Weiterführung einer Behandlung mit CSE-Hemmern [nach Abernethy]

Die *Lebensqualität* der Patienten ohne CSE-Hemmer war in der Tendenz besser als bei fortgesetzter Therapie. Die *Therapiekosten* waren ohne CSE-Hemmer ebenfalls niedriger.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung sollten Arzt und Patient mit begrenzter Lebenserwartung gemeinsam entscheiden, ob auf eine weitere Gabe von CSE-Hemmern verzichtet werden kann.

Quelle

Abernethy AP, et al. Managing comorbidities in oncology: A multisite randomized controlled trial of continuing versus discontinuing statins in the setting of life-limiting illness. *ASCO Annual Meeting*, Chicago, 30. Mai bis 3. Juni 2014 Abstract #LBA9514: <http://meetinglibrary.asco.org/content/135132-144>.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff

Multiple Sklerose

Rechtzeitig eine Eskalation der Therapie in Erwägung ziehen

Bestmögliche Freiheit von klinischer und subklinischer Krankheitsaktivität lautet das ambitionierte Ziel in der Behandlung von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS). Bei Patienten, die unter einer immunmodulatorischen Basistherapie weiterhin Krankheitsaktivität aufweisen, ist eine rechtzeitige Eskalation auf ein wirksameres Arzneimittel erforderlich. Besonders ausgeprägt ist der Einfluss einer Therapieoptimierung in der Frühphase der Erkrankung, noch bevor die Patienten einen EDSS(Expanded disability status scale)-Wert von 3 erreichen [1]. Die Daten wurden auf einem von Biogen Idec veranstalteten Pressegespräch im Juni 2014 in Frankfurt diskutiert.

Der Verlauf der MS lässt sich grob in zwei Phasen unterteilen: In der Frühphase (EDSS 0 bis 3, **Kasten EDSS**) sind die Krankheitsverläufe und die Entwicklung der Behinderungsprogression äußerst variabel [1]. Sobald die Patienten aber einen EDSS von 3 bis 4 erreicht haben, verläuft die weitere Behinderungsprogression unabhängig von der bisherigen Entwicklung mit einer interindividuell sehr ähnlichen Dynamik [1]. Dieser zweiphasige Verlauf der MS wird darauf zurückgeführt, dass in den beiden Phasen unterschiedliche Pathomechanismen ablaufen. Während in der ersten Phase inflammatorische Prozesse das Krankheitsgeschehen dominieren, gewinnen im weiteren Verlauf entzündungsunabhängige Prozesse die Oberhand, die dann in eine irreversible Neurodegeneration münden [1]. Daher wird die frühe Phase der MS (bis EDSS 3) als ein therapeutisches Zeitfenster angesehen, in dem das Krankheitsgeschehen am effektivsten beeinflusst werden kann [1].

Wegen der besonderen prognostischen Bedeutung der frühen MS-Phase einerseits und der Verfügbarkeit hochwirksamer MS-Therapeutika andererseits sollten Patienten unter Basistherapie ohne ausreichende Wirkung rechtzeitig auf eine *Eskalationstherapie* umgestellt werden [2]. Das Therapieziel ist eine bestmögliche Freiheit von klinisch relevanter und messbarer Krankheitsaktivität [2]. Vor allem Patienten mit hochaktiver, schubförmiger MS, bei denen eine immunmodulatorische Basistherapie keine ausreichende Wirkung erzielt, können von einer Eskalation auf Substanzen wie Natalizumab (Tysabri®) profitieren [2].

MSDM: Integrierte Bewertung von Krankheitsaktivität

Die Entscheidung für oder gegen eine Umstellung von einem Basis- auf ein Eskalationstherapeutikum macht es erforderlich, die Zunahme der Krankheitsaktivität rechtzeitig zu detektieren. Mit dem Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM) wurde

ein Mehrfaktorenmodell entwickelt, das neben den Domänen Schubrate, Behinderungsprogression und Magnetresonanztomographie (MRT) auch neuropsychologische Parameter wie Fatigue, Depression und Kognition in die Bewertung von relevanter Krankheitsaktivität einbezieht [3]. MSDM soll Ärzten eine zeitökonomische und standardisierte Handlungsbasis für das Therapiemonitoring sowie eine rechtzeitige Therapieanpassung in der Frühphase der MS, in der sich die Krankheitsprogression mit der EDSS allein nicht adäquat erfassen lässt, bieten. Die Umsetzung des MSDM-Modells in den Praxisalltag muss noch evaluiert werden [3].

Eskalation auf Natalizumab

Der monoklonale *Anti-Integrin-Antikörper Natalizumab* ist indiziert für die krankheitsmodifizierende Monotherapie der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden MS, das heißt für MS-Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität unter Basistherapie sowie für Patienten mit rasch fortschreitender MS (≥ 2 Schübe/Jahr) ohne vorherige Basistherapie [4]. In der zulassungsrelevanten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie AFFIRM sank die Schubrate in der Natalizumab-Gruppe nach zwei Jahren um 68% ($p < 0,001$ vs. Placebo) [5]. Das Risiko für eine über 24 Wochen anhaltende Behinderungsprogression wurde um 54% reduziert ($p < 0,001$ vs. Placebo) [5]. Zudem nahm sowohl die psychische als auch die körperliche Lebensqualität in der Natalizumab-Gruppe zu ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$), während sie sich unter Placebo verschlechterte [6].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Expanded disability status scale (EDSS)
 Skalensystem (0–10) zur systematischen Erfassung der Behinderung von MS-Patienten. Ein hoher Grad entspricht einer starken Behinderung.
 Die Angabe bezieht sich auf die Untersuchung der folgenden Bereiche:

- Pyramidenbahnen
- Kleinhirn
- Sensorium
- Blasen- und Mastdarmfunktionen
- Sehfunktionen
- Zerebrale Funktionen

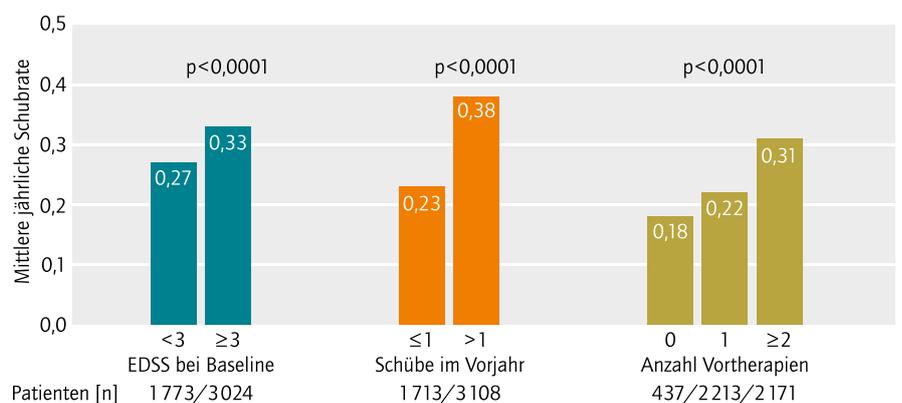


Abb. 1. TOP-Studie: Schubrate unter Natalizumab – ausgewertet nach Baseline-Faktoren [mod. nach 8]. Interimsanalyse nach fünf Jahren (n=4821 Patienten; mittlere Therapiedauer 4,1 Jahre). EDSS: Expanded disability status scale

Es stand in der AMT

Progressive multifokale Leukenzephalopathie unter Natalizumab: Prävention, Diagnose und Therapie Arzneimitteltherapie 2014;32:227–32.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Wie die Sechs-Jahres-Daten der offenen Beobachtungsstudie STRATA (Safety of Tysabri® redosing and treatment) zeigen, bleibt die Wirksamkeit von Natalizumab langfristig erhalten. An der Langzeitstudie nahmen Patienten aus dem Phase-III-Studienprogramm teil. Bei den initial mit Natalizumab behandelten Patienten sank die Schubrate weiter auf 0,13 Schübe pro Jahr; bei Patienten, die initial Placebo erhalten hatten, lag die jährliche Schubrate bei 0,19 [7]. Auch die Ergebnisse der aktuellen Fünfjahres-Interimsanalyse der TOP-Studie (Tysabri® observational program), einer prospektiven, multizentrischen Anwendungsbeobachtung bei 4821 Patienten, bestätigen die nachhaltige Wirksamkeit von Natalizumab. Im Jahr zwei bis fünf der Behandlung lag die jährliche Schubrate zwischen 0,21 und 0,25 [8]. Patienten mit einem EDSS <3 erlitten während

des fünfjährigen Beobachtungszeitraums signifikant ($p < 0,0001$) weniger Schübe als Patienten mit höherem Behinderungsgrad. Zudem zeigen die Interimsdaten, dass die jährliche Schubrate in der Subgruppe der therapie-naiven MS-Patienten signifikant ($p < 0,0001$) stärker reduziert war als in der Subgruppe, die bereits mehrere Vortherapien erhalten hatte (Abb. 1).

Therapiemonitoring unter Natalizumab

Aufgrund des erhöhten Risikos für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML, **Kasten „Es stand in der AMT“**), ist eine sorgfältige Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Natalizumab-Therapie erforderlich [4]. Wesentliche Risikofaktoren sind das Vorliegen von JC-Virusantikörpern, eine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva und eine zunehmende Therapiedauer (vor allem bei einer Behandlung über zwei Jahre) [4]. Anhand dieser drei Risikofaktoren kann ein individuelles Risikoprofil eines Patienten erstellt werden. Um das Risiko zu minimieren, sollten die Patienten in MS-Zentren engmaschig kontrolliert und ausführlich über das potenzielle PML-Risiko aufgeklärt werden.

Quelle

Dr. Boris Kallmann, Bamberg, Prof. Dr. Sven Meuth, Münster, Priv.-Doz. Dr. Björn Tackenberg, Marburg; Pressegespräch „Multiple Sklerose: Von Therapieeinstellung bis Langzeitbehandlung: Effektives Therapiemanagement mit Natalizumab“, Frankfurt, 3. Juni 2014, veranstaltet von Biogen Idec.

Literatur

1. Leray E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–13.
2. Gold R, et al. Therapeutic goals of baseline and escalation therapy for relapsing remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2012;39:342–50.
3. Stangel M, et al. Multiple sclerosis decision model (MSDM): Development of multifactorial model to monitor treatment response and disease course in relapsing remitting multiple sclerosis. *Akt Neurol* 2013;40:486–93.
4. Fachinformation Tysabri®, Stand Oktober 2013.
5. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
6. Rudick RA, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62:335–46.
7. Rudick R, et al. Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study. *ECTRIMS* 2013; Poster P539.
8. Butzkueven H, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Feb 14; doi: 10.1136/jnnp-2013-306936. [Epub ahead of print].

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Clostridium-difficile-Infektion**Durch Fidaxomicin mehr Patienten anhaltend geheilt**

Bei steigender Inzidenz werden durch Clostridium difficile ausgelöste Diarrhöen zu einem immer größeren Problem. Mit Fidaxomicin steht seit Januar 2013 eine Alternative zur Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin zur Verfügung, die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) bereits in ihre Empfehlungen aufgenommen wurde. Ein Vorteil des Antibiotikums, das die natürliche Darmflora kaum beeinflusst: Rückfälle treten seltener auf als nach Behandlung mit Vancomycin. Experten diskutierten die neue Therapieoption auf einer von Astellas Pharma veranstalteten Pressekonferenz.



Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Berlin

Die häufigste Ursache einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) sind durch Antibiotika ausgelöste Störungen der gesunden Darmflora, die der

Besiedelung und Überwucherung des Dickdarms mit C. difficile den Boden bereiten können. Das Spektrum der klinischen Manifestationen reicht von

der symptomlosen Trägerschaft über eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Diarrhö bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen.

Mehrkosten von 7000 Euro pro Patient

CDI gefährden nicht nur Patienten, sie belasten auch das Gesundheitssystem erheblich. Nach Daten einer Fall-Kontroll-Studie mit Patienten der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) verlängerte eine CDI den Krankenhausaufenthalt im Median um sieben Tage [1]. Die Zusatzkosten pro Patient beliefen sich auf rund 7000 Euro gegenüber jenen ohne CDI. Bei CDI-Rezidiven ist von höheren Kosten auszugehen als bei Erstepisoden [2].

CDI im ambulanten Sektor

Die vor allem durch den verlängerten Krankenhausaufenthalt entstehen

den Kosten sind auch vor dem Hintergrund weltweit steigender Inzidenzen zu sehen. In Deutschland verdoppelte sich die Zahl der CDI von 2004 bis 2006 [3]. In der EUCLID-Studie wurden 2013 in deutschen Krankenhäusern 9,3 Fälle pro 10 000 Patientenbett-Tage registriert [4]. Etwa 40% der Infektionen wurden aber nicht im Krankenhaus erworben, sondern bei Aufnahme von den Patienten „mitgebracht“ [5]. Auch im ambulanten Bereich ist deshalb eine CDI in Betracht zu ziehen, wenn ein Patient Antibiotika einnimmt und anhaltenden wässrigen Durchfall bekommt. Dies gilt insbesondere für Cephalosporine und Fluorchinolone. Prinzipiell können aber alle Antibiotika eine CDI verursachen. Weitere, im ambulanten Sektor relevante Risikofaktoren für eine CDI sind [6, 7]:

- Fortgeschrittenes Lebensalter
- Schwere Grunderkrankungen
- Geschwächtes Immunsystem
- Längerer Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung
- Einnahme eines Protonenpumpenhemmers

ESCMID-Empfehlungen

Die ESCMID empfiehlt bei leichter CDI Metronidazol und bei schweren Verläufen Vancomycin [8]. Hierunter erleiden bis zu 25% der zunächst erfolgreich behandelten Patienten innerhalb von 30 Tagen einen Rückfall [9]. Mit dem Makrocyclin-Antibiotikum Fidaxomicin (Difclir®) steht jedoch eine alternative Therapieoption zur Verfügung, die die Rezidivrate gegenüber Vancomycin um 46% reduziert [10]. Bei zunächst vergleichbaren Ansprechraten führt sie entsprechend häufiger zu einer anhaltenden Heilung. In der 2014 publizierte Aktualisierung der ESCMID-Leitlinie wird Fidaxomicin bei schwer verlaufender CDI, erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf sowie bei multiplen Rezidiven als ein Arzneistoff der ersten Wahl genannt [8]. Zweite Rezidive verhinderte es in den Zulassungsstudien signifikant wirksamer als Vancomycin ($p=0,045$) [10].

Bei multiplen Rezidiven empfiehlt die ESCMID auch die Stuhltransplantation. Das Verfahren ist jedoch nicht standardisiert. Auch sind die Folgen ungewiss, wenn Darmzellen von einem auf den anderen Menschen übertragen werden.

Fidaxomicin beeinflusst die Zusammensetzung der protektiven, physiologischen Darmflora weniger als Vancomycin [11, 12]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Fidaxomicin bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten CDI einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vancomycin attestiert [13].

Quelle

Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Priv.-Doz. Dr. Hans-Jörg Epple, Berlin, Dr. Christian Lanckohr, Münster; Pressekonferenz „Gezielt gegen Clostridium-difficile-Infektionen (CDI): ESCMID, G-BA und Behandler empfehlen Fidaxomicin“, München, 27. Mai 2014, veranstaltet von Astellas Pharma GmbH.

Literatur

1. Vonberg RP, et al. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008;70:15–20.
2. Ghantaji SS, et al. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. J Hosp Infect 2010;74:309–18.
3. RKI-Ratgeber für Ärzte „Clostridium difficile“.
4. Davies KA, et al. Second report from the European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). ECCMID 2014, Poster P0753.
5. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ), Modul CDAD-KISS Referenzdaten, 2013.
6. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 1998;40:1–15.
7. Howell MD, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010;170:784–90.
8. Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 2):1–26.

Hepatitis-C-Therapie

Der erste NS5A-Replikationskomplex-Inhibitor ist auf dem Markt

Die Dreifachtherapie aus Peginterferon, Ribavirin und den Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir wird nicht mehr als Standardbehandlung bei Hepatitis C empfohlen. Grund dafür geben neue Kombinationstherapien, die an verschiedenen Punkten im Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus (HCV) angreifen und damit virologische Ansprechraten von bis zu 100% in einem Zeitraum von 12 Wochen erreichen. Teil einer solchen Kombinationstherapie ist Daclatasvir, das beschleunigt zugelassen wurde. Ende 2014 wird bereits der zweite NS5A-Inhibitor erwartet.

Männer sind häufiger von einer HCV-Infektion betroffen. HIV-infizierte, Drogenabhängige und Dialyse-Patienten stellen Risikogruppen dar. Bei

9. Bauer MP, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79.
10. Crook DW, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S93–103.
11. Louie TJ et al. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:261–3
12. Vrieze A, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. J Hepatol 2014;60:824–31.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin. 4. Juli 2013.

Dr. rer. nat. Matthias Herrmann,
Berlin

Kommentar

Fidaxomicin wurde bereits vor vier Jahrzehnten entdeckt und als OPT-80 oder Lipiarmycin bekannt. Erst nach langer Latenzzeit avancierte es zum Mittel der Wahl bei schwer verlaufender CDI. Bleibt zu hoffen, dass die positiven Ergebnisse der klinischen Studien auch bei einer breiten Anwendung Bestätigung finden und die neue Option möglichst lange von Resistenzproblemen verschont bleibt. Eine Prognose für die nächsten vierzig Jahre wird aber wohl niemand geben können.

Prof. Dr. Ralf Stahlmann,
Berlin

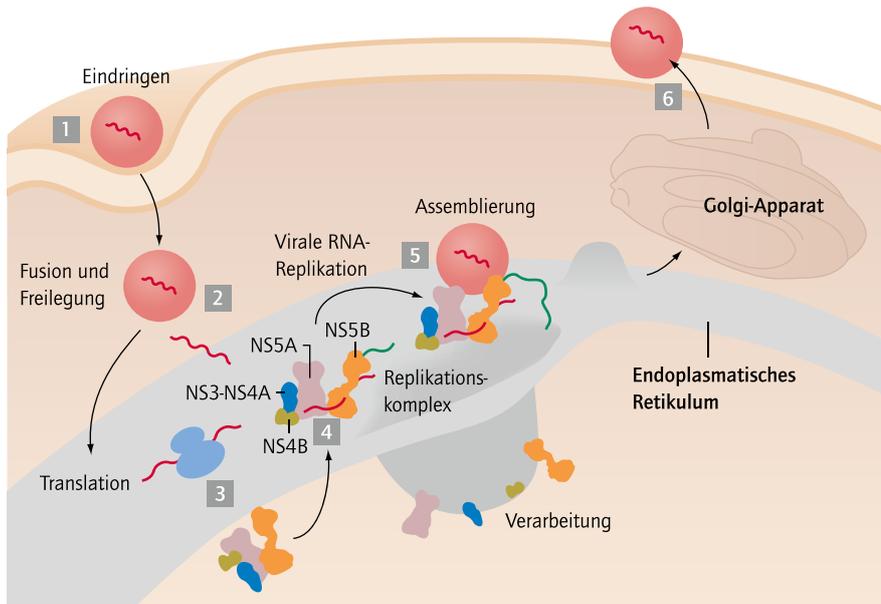


Abb. 1. Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus

(1) Das einsträngige RNA-Virus gelangt durch Endozytose in die Zelle. (2) Die RNA wird freigesetzt. (3) An den Ribosomen der Zelle entstehen erste Virusproteine. (4) Aus den Proteinen bildet sich ein Replikationskomplex. Von der (+)RNA wird ein Negativstrang als Matrize erstellt und weitere Kopien der (+)RNA gebildet, die wiederum zur Translation genutzt werden. Die neuen Viren werden zusammengesetzt (5) und über den Golgi-Apparat (6) ausgeschleust.

punkte für die Therapie definiert werden:

- Protease-Inhibitoren (*-previr*, z. B. Simeprevir, Genotyp 1 und 4, niedrige Resistenzbarriere)
- Polymerase-Inhibitoren (*-buvir*, z. B. Sofosbuvir, alle Genotypen, hohe Resistenzbarriere)
- NS5A-Inhibitoren (*-asvir*, z. B. Daclatasvir, niedrige Resistenzbarriere, Genotypen 1–4)

NS5A spielt eine wichtige Rolle beim Replikationskomplex zur Vervielfältigung der viralen RNA (Abb. 1). Das Therapieziel ist die Eradikation der HCV-Infektion zur Verhinderung von Leberzirrhose, Dekompensation der Zirrhose, Leberzellkrebs und Tod. Nach Sofosbuvir (Sovaldi®) und Simeprevir (Olysio®) steht nun auch Daclatasvir (Daklinza®) zur einmal täglichen oralen Einnahme zur Verfügung. Die Substanzklassen zeigen aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte keine Kreuzresistenzen.

Es stand in der AMT

Hepatitis C – Erfolg versprechende orale Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:98–9.

Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** www.arzneimitteltherapie.de!

Daclatasvir hat eine hohe antivirale Aktivität, ein pan-genotypisches Potenzial (d. h. die Wirkung ist unabhängig vom Genotyp) und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es zeigt wenige Arzneimittelwechselwirkungen, was insbesondere für die gleichzeitige Therapie eines HIV-infizierten oder multimorbiden älteren Patienten hilfreich sein dürfte.

Der NS5A-Inhibitor wurde an 5500 Patienten untersucht und ist sehr gut verträglich mit sehr geringen Abbruchraten (< 1%).

Daclatasvir zeigt im Vergleich zu Sofosbuvir eine niedrigere Resistenzbarriere. Daher kombiniert man beide Substanzen, um Resistenzbildung und Rückfällen vorzubeugen.

Studiendesign

Die Zulassung erfolgte aufgrund von Ergebnissen verschiedener klinischer Studien, zu denen auch eine randomisierte Open-Label-Studie über Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit Genotyp 1, 2 und 3 zählt (**Kasten**). In Deutschland kommt der Genotyp 1 am häufigsten vor. In dieser Studie waren auch Patienten, die nicht auf eine Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir angesprochen hatten,

sowie Patienten mit fortgeschrittener Fibrose eingeschlossen.

Der primäre Studienendpunkt war ein anhaltendes virologisches Ansprechen (HCV-RNA < 25 I.E./ml) 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12, sustained virologic response).

Die Therapie erfolgte bei unterschiedlichen Genotypen, mit Regimen mit oder ohne Ribavirin. Es erhielten jedoch alle Patienten Daclatasvir und Sofosbuvir.

Ergebnisse

Daclatasvir zeigte in Kombination mit Sofosbuvir (\pm Ribavirin) ein anhaltendes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen (was einer Heilung entspricht)

- bei 98% (124/126) der nicht vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1,
- bei 98% (40/41) der Genotyp-1-Patienten nach Proteasehemmer-Ver sagen,
- bei 91% (40/44) der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 (zuvor unbehandelt).

Zulassung

Daclatasvir wurde im August 2014 zur Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3 und 4 bei Erwachsenen beschleunigt zugelassen; eine Monotherapie ist nicht möglich. Die Empfehlung zur Therapie des Genotyps 4 beruht auf In-vitro-Daten. Man geht von einer ähnlichen Wirksamkeit wie beim Genotyp 1 aus.

Die Kosten der Kombinationsbehandlung Sofosbuvir plus Daclatasvir betragen für 12 Wochen Behandlung etwa 100 000 Euro [Lauer-Taxe, Apothekenverkaufspreis, Stand 28.10.14].

Quelle

Prof. Thomas Berg, Leipzig; Prof. Michael P. Manns, Hannover; Pressegespräch „Zulassung von Daclatasvir (Daklinza®): Heilung für fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion – sogar für diejenigen mit hohem therapeutischem Bedarf“, Leipzig, 18. September 2014, veranstaltet von der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.

Literatur

1. Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–21.
2. Fachinformation Daklinza®. Bristol-Myers Squibb (Stand August 2014).

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Afamelanotid (Scenesse, Clinuvel): Das synthetische Peptidhormon soll zur Prävention der Phototoxizität bei Erwachsenen mit erythropoetischer Porphyrie (EPP) als Orphan-Drug zugelassen werden. Das synthetische Analogon des alpha-Melanocyten-stimulierenden Hormons regt die Bildung von Melanin in der Haut an, führt so zu einer verstärkten Pigmentierung und verringert die Lichtempfindlichkeit. Für Patienten mit EPP ermöglicht dies eine längere Verweildauer an Sonnen- und Tageslicht und kann so die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die Zulassung erfolgte unter besonderen Umständen, erstmals wurden Patienten eingeladen, direkt von ihren Erfahrungen zu berichten. Eine Placebo-kontrollierte Studie kann in diesem Fall nicht durchgeführt werden, weil den Patienten mit Placebo eine entsprechende Lichtexposition nicht zumutbar ist.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für konjugierte Estrogene/Bazedoxifen (Duavive, Pfizer): Die fixe Kombination aus dem Estrogenrezeptor-Modulator Bazedoxifen und konjugierten Estrogenen soll zur Linderung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen zugelassen werden, für die eine Gestagen-haltige Therapie nicht geeignet ist. Die Frauen sollen eine Gebärmutter haben und seit mindestens zwölf Monaten keine Menstruation mehr gehabt haben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, begrenzt sind. Die konjugierten Estrogene ersetzen den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindern die postmenopausalen Beschwerden. Die Zugabe von Bazedoxifen, das als Estrogen-Rezeptor-Antagonist in der Gebärmutter wirkt, reduziert das Estrogen-induzierte Risiko einer Endometriumpherplasie.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für Nonacog gamma (Rixubis, Baxter): Der Blutgerinnungsfaktor IX soll zur Behandlung und Prävention von Blutungen bei

Patienten mit Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) zugelassen werden. Dabei können Patienten jeder Altersstufe behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für Olaparib (Lynparza, AstraZeneca): Der PARP(Poly-[ADP-ribose]-Polymerase)-Inhibitor soll für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom zugelassen werden. Die Erkrankung sollte auf eine Platin-basierte Therapie ansprechen (Platin-sensitives Rezidiv), es müssen BRCA-Mutationen (Breast-Cancer-Tumorsuppressorgene) somatisch im Tumorgewebe oder in der Keimbahn nachgewiesen sein und es muss sich um ein hochgradiges seröses, epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primäres Peritonealkarzinom handeln.

Olaparib hemmt die zellulären DNA-Reparaturenzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3. Diese sind neben BRCA1 und -2 für die Reparatur von geschädigter DNA zuständig. Fällt ein Mechanismus aus, können DNA-Schäden normalerweise durch einen anderen Mechanismus repariert werden. Allerdings funktioniert bei Zellen mit mutierten BRCA1- oder -2-Genen der Reparaturmechanismus nicht mehr. Wird bei diesen Zellen zusätzlich PARP gehemmt, sterben die Zellen ab.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungserweiterung für Enzalutamid (Xtandi, Astellas Pharma) *empfohlen*: Das Antiandrogen soll zukünftig auch bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt werden, die nach einer Hormontherapie symptomatisch (auch leicht symptomatisch) sind und für die eine Chemotherapie bisher nicht klinisch indiziert ist. Bisher wurde Enzalutamid erst nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Hinweise zu Polymyxin-haltigen Antibiotika (Colistin und Colistimethat): Polymyxin-basierte Antibiotika wurden bereits in den 1960er-Jahren entwickelt, sind aber wegen ihrer neuro- und nephrotoxischen Wirkung und ihrer ausschließlich parenteralen Verfügbarkeit bald wenig eingesetzt worden. In der

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Folge haben sich nur wenige Resistenzen gegen Polymyxine entwickelt. In den letzten Jahren wurden sie wieder vermehrt als Reserveantibiotika gegen multiresistente Erreger eingesetzt. Das CHMP weist darauf hin, dass die Anwendung nur als Reservemedikament bei Patienten erfolgen soll, bei denen andere Antibiotika keine Wirkung zeigen, und dass Dosierungsangaben immer in I.E. erfolgen sollten.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Warnhinweis zu Ponatinib (Iclusig, Ariad): Zunächst stellte das PRAC ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel und Verstopfung von Arterien bei der Therapie mit Ponatinib fest, dennoch überwiegt der Nutzen die Risiken bei der Behandlung von Patienten mit CML und ALL. Patienten und Ärzte sollen jedoch deutlich auf das erhöhte Risiko für arterielle Thrombosen hingewiesen werden. Die Daten legen nahe, dass das Risiko dosisabhängig ist. Daher empfiehlt das CHMP, bei Patienten in der chronischen Phase einer CML, die gut auf die Therapie ansprechen, die Möglichkeit einer Dosisreduktion zu

prüfen. Bei Patienten, bei denen nach drei Monaten keine komplette Remission erreicht wurde, sollte die Therapie abgesetzt werden. Die Startdosis soll weiterhin 45 mg pro Tag betragen.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014, Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Risikobewertung zu Testosteron-haltigen Arzneimitteln: Das PRAC kommt nach einem EU-weiten Review zu dem Schluss, dass durch Einnahme Testosteron-haltiger Arzneimittel kein erhöhtes kardiales Risiko bei Männern besteht. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen überwiegt der Nutzen von Testosteron nach wie vor die Risiken.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014

Anwendungsbeschränkung von Valproinsäure für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter *empfohlen:* Das PRAC empfiehlt Valproinsäure nicht zur Behandlung von Epilepsien oder Bipolarstörungen bei Mädchen und Frauen, die schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, einzusetzen, außer wenn andere Therapien nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Dann müssen jedoch eine wirksame Empfängnisverhütung und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Ledipasvir in Kombination mit **Sofosbuvir** (Harvoni, Gilead): Die fixe Kombination wurde zur Behandlung der chronischen Hepatitis C als Breakthrough-Therapie zugelassen. Es ist die erste zugelassene Therapie, die nicht mit Interferon oder Ribavirin kombiniert werden muss.

Mitteilung der FDA vom 10.10.2014

Zulassung für Netupitant in Kombination mit **Palonosetron** (Akynto, Eisai): Die fixe Kombination aus dem Neurokinin-1(NK1)-Rezeptorantagonisten Netupitant und dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron wurde zur Behandlung von akuter Übelkeit beziehungsweise akutem Erbrechen, induziert durch Chemotherapie, zugelassen. Im Vergleich mit oralem Palonosetron allein hat sie eine höhere Effektivität.

Mitteilung der FDA vom 10.10.2014

Zulassung für Nintedanib (Ofev, Boehringer Ingelheim): Der Multikinase-Inhibitor wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose als Orphan-Drug zugelassen. Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Kinaseaktivität von VEGFR1–3, PDGFR alpha und beta sowie von FGFR1–3 hemmt, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen und perivaskulären Zellen wichtig sind. Nintedanib verringert bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose signifikant den Abfall der Vitalkapazität im Vergleich zu Placebo.

Mitteilung der FDA vom 15.10.2014

Zulassung für Pirfenidon (Esbriet, InterMune): Pirfenidon wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose als Orphan-Drug zugelassen. In der EU ist die Substanz bereits seit März 2011 als Orphan-Drug zugelassen. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig bekannt, es wurden antifibrotische und antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen In-vitro-Systemen und Tiermodellen beobachtet. Die Therapie mit Pirfenidon verringert den Abfall der forcierten Einsekundenkapazität im Vergleich zu Placebo signifikant.

Mitteilung der FDA vom 15.10.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Aceclofenac (Beofenac, Almirall) wegen Anpassung der Gegenanzeigen und Warnhinweise: Das nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatikum Aceclofenac ist Diclofenac strukturell ähnlich und wird auch zu Diclofenac verstoffwechselt. Die systemische Anwendung von Diclofenac war kürzlich Gegenstand eines europaweiten Risikobewertungsverfahrens, in dem insbesondere die kardiovaskulären Risiken überprüft wurden. Als Ergebnis wurden für Diclofenac dieselben kardiovaskulären Vorsichtsmaßnahmen wie für selektive COX-2-Hemmer in die Produktinformation aufgenommen. Nun wurden auch die Produkt- und die Fachinformation von Aceclofenac aktualisiert. Aceclofenac ist jetzt kontraindiziert bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzkrankheit, peripherer

Gefäßkrankheit, zerebrovaskulärer Krankheit oder kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II–IV). Patienten mit diesen Erkrankungen sollten auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA I), signifikanten Risikofaktoren für Herzkreislaufereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) oder mit zerebrovaskulären Blutungen in der Vorgeschichte sollte eine Behandlung mit Aceclofenac nur nach sorgfältiger Abwägung eingeleitet werden.

Da sich die kardiovaskulären Risiken von Aceclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung erhöhen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2014 vom 9.10.2014

UAW-Meldungen wegen schwerer Hyperphosphatämie nach Anwendung von **Phosphat-haltigen Klistieren** bei Säuglingen (z.B. Klistier, Fresenius Kabi; 1xKlysmo salinisch, Baxter Healthcare): Der AkdÄ wurden zwei Fälle von schwerer Hyperphosphatämie im Zusammenhang mit der Applikation Phosphat-haltiger Klistiere bei Säuglingen gemeldet. Wie in den Gebrauchsinformationen aufgeführt, dürfen Phosphat-haltige Klistiere bei Säuglingen und Kleinkindern (unter sechs Jahren) nicht angewendet werden. Wenn solche Präparate z.B. bei anatomischen Veränderungen länger im Darm verbleiben, kann eine vermehrte Resorption von Natrium und Phosphat mit potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen resultieren. Die berichteten Fälle weisen darauf hin, dass trotz der Anwendungsbeschränkungen phosphat-haltige Klistiere bei kleinen Kindern eingesetzt werden – vermutlich aus Unkenntnis der Risiken. Für Säuglinge und Kleinkinder zugelassene Alternativen sind je nach Indikation z.B. Glycerol-haltige Zäpfchen oder Rektallösungen mit Natriumcitrat und Sorbitol.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27–2014 vom 10.10.2014

Bettina Christine Martini, Legau