Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von H. C. Diener R. Gugler K. Kochsiek F. Lammert E. Mutschler C. Unger Fidaxomicin bei C.-difficile-assoziierter Diarrhö Therapie von Blutungskomplikationen bei Antikoagulanzientherapie Multiple Sklerose: Alemtuzumab und Dimethylfumarat in der klinischen Prüfung SPS3-Studie: Sekundärprävention bei lakunären Insulten Lymphomtherapie mit Brentuximab Vedotin Therapieansätze bei chronischer Hepatitis C Notizen

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

SSN 0723-6913
0. Jahrgang · Heft 11
lovember 2012

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg Prof. Dr. med. Frank Lammert, 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,

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung) Dr. Tanja Liebing Birait Hecht Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart Telefon (0711) 25 82-234 Telefax (0711) 25 82-283

E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Internet: http://www.arzneimitteltherapie.de

Beirat

Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt/M. Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln

Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn Prof. Dr. med. Markus M. Lerch. Greifswald

Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz

Prof. Dr. med. Hartmut Lode. Berlin

Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner. Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Bremen

Prof. Dr. med. Michael Weller. Zürich

Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg	
Visionen in der Diabetologie	331
Neue Arzneimittel in der Diskussion	
Juliane Bolbrinker und Ralf Stahlmann, Berlin	
Fidaxomicin – neue Therapiemöglichkeit bei	
Cdifficile-assoziierter Diarrhö	333

Übersicht

Corina Epple und Thorsten Steiner, Frankfurt am Main

Therapie von Blutungskomplikationen bei **Antikoagulanzientherapie**



Zertifizierte Fortbildung

Referiert & kommentiert

Aus Forschung & Entwicklung

Schlaganfall: Tenecteplase zur Behandlung des akuten ischämischen Insults – MS: Alemtuzumab, eine neue Therapieoption in der klinischen Prüfung – Dimethylfumarat (BG-12): Orale Therapie der schubförmigen MS – Chronische Hepatitis C: HCV-Genotypen 2, 3 und 4 künftig besser zu behandeln?

355 Therapiehinweise

Chronische Hepatitis C: Kein Effekt von Silymarin per os bei Interferon-resistenter HCV-Infektion - Antikoagulation bei Herzinsuffizienz: Warfarin oder ASS bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus? – Schlaganfallprävention bei lakunären Infarkten: ASS plus Clopidogrel nicht besser wirksam als ASS-Monotherapie – Ischämischer Schlaganfall: Lyse unter subtherapeutischem Warfarin – Subakutes lumbosakrales Reizsyndrom: Epidurale Glucocorticoide, Etanercept oder physiologische Kochsalzlösung?

Kongresse, Symposien, Konferenzen

360

349

351

ACS: Sekundärprophylaxe mit Ticagrelor – Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab und Adalimumab im Vergleich - Atypisches HUS: Eculizumab verhindert lebensbedrohliche thrombotische Mikroangiopathien – Lymphomtherapie: Brentuximab Vedotin - Chronische Hepatitis C: Patienten mit Genotyp-1-Infektion profitieren von Dreifachtherapie - Hepatozelluläres Karzinom: Tyrosinkinase- und Angiogenese-Hemmer zur Therapie – Lebensqualität bei Hämophilie: Aktuelle Ergebnisse der HERO-Studie – Schwere Sepsis: Vorschau auf die neue Leitlinie der "Surviving Sepsis Campaign"

371

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

370 **Impressum**

Visionen in der Diabetologie

Trotz gewisser Fortschritte können diabetische Folgeschäden bei Typ-1-Diabetikern nicht komplett verhindert werden. Auch bei guter Stoffwechseleinstellung entwickelt jeder zweite Typ-1-Diabetiker Spätschäden an Gefäßen, Retina, Nieren und Nervensystem. Ziel der Diabetes-Forschung ist es deshalb, mit neuen Therapiestrategien die funktionelle Insulinsekretion wieder herzustellen oder zu erhalten. In diesem Zusammenhang werden, wie die zahlreichen Präsentationen im Rahmen der 47. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) (16. bis 19. Mai 2012 in Stuttgart) zeigten, die Stammzelltherapie und Möglichkeiten der Immunintervention im Sinne einer "Diabetes-Impfung" intensiv erforscht.

Stammzellen: Pro und contra

Der Ersatz der zugrunde gegangenen Betazellen durch Stammzellen ist ein hochinteressantes und sehr ehrgeiziges Forschungsprojekt. Bisher gibt es allerdings noch keine wissenschaftlichen Daten dafür, dass dieses Konzept auch funktioniert. Für eine Stammzelltherapie kommen grundsätzlich embryonale oder adulte Stammzellen in Frage. Da die Forschung an embryonalen Stammzellen ethisch umstritten und deshalb in Deutschland verboten ist, konzentriert sich die Forschung auf die adulten Stammzellen, die keine ethischen Probleme aufwerfen. Doch der Weg von der adulten Stammzelle zur funktionierenden Betazelle ist schwieriger und aufwendiger als zunächst gedacht; denn diese Zellen haben bereits einen gewissen Differenzierungsvorgang durchlaufen und müssen deshalb zu einer multipotenten Zelle mit hohem Proliferationspotenzial reprogrammiert werden. Damit dieses Therapiekonzept gelingen kann, benötigt man homogene Insulin-produzierende Zellpopulationen, die eine ausreichende Biosynthese von reifem Insulin und C-Peptid ebenso garantieren wie eine Glucose-induzierte Insulinfreisetzung.

Das Konzept der Stammzelltherapie ist mit einer Reihe von bisher ungelösten Problemen behaftet. Deshalb ist nicht absehbar, ob diese Strategie überhaupt die klinische Reife erreichen kann. Das wichtigste Problem bei solchen reprogrammierten Zellen ist das teratogene und kanzerogene Risiko; denn im Rahmen der Zellprogrammierung werden auch Tumorgene in die Stammzellen integriert, die man bisher nicht mit letzter Sicherheit eliminieren konnte. Es ist deshalb wohl kaum vertretbar, einem jüngeren Patienten als Alternative für die bewährte etablierte Insulinsubstitution eine Stammzelltherapie anzubieten. Auch sind die Programmierungs- und Differenzierungsvorgänge sehr komplex und schwer steuerbar, so dass bisher kein Verfahren mit ausreichender Effizienz entwickelt werden konnte.

Eine eventuell praktikable Alternative zur Stammzelltherapie ist die Gentherapie. Dabei versucht man beispielsweise, mit viralen Vektoren das Insulin-Gen in Leberzellen zu bringen, wodurch eine hepatische Insulinexpression möglich

Das Fazit zur Stammzelltherapie lautet derzeit: Es gibt noch eine Reihe offener Fragen zur Effektivität und Sicherheit, so dass zumindest in absehbarer Zeit aus dieser Vision keine Realität werden dürfte.

"Diabetes-Impfung" zur Prävention

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die zu einer Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen führt. Wenn es gelänge, eine Immuntoleranz gegenüber Betazell-Antigenen zu etablieren, so könnte damit eventuell die Manifestation der Erkrankung verhindert werden. "Ziel solcher Strategien ist es deshalb, die Betazelle vor ihrer Zerstörung zu schützen, das heißt, die Inselautoimmunität zu verhindern beziehungsweise zu kontrollieren und eventuell auch die Regeneration der Betazellen zu fördern", sagte Dr. Peter Achenbach vom Institut für Diabetesforschung in München.

Doch wie lässt sich eine Immuntoleranz gegenüber Betazell-Antigenen wieder herstellen? Dies könnte in Form einer Impfung erfolgen, wobei Antigene appliziert werden, die antigenspezifische regulative T-Zellen induzieren, die wiederum autoreaktive Effektor-T-Zellen in ihrer Aktivität unterdrücken beziehungsweise kontrollieren. Diese hochselektive Form der Immunsuppression ist nur gegen Immunzellen gerichtet, die in den lokalen Autoimmunprozess involviert sind. Dadurch wird die allgemeine Immunabwehr gegen Infektionserreger nicht beeinträchtigt und die induzierten regulativen T-Zellen vermitteln eine langfristige Immuntoleranz gegenüber ihrem Zielantigen. Entsprechende Untersuchungen konnten zeigen, dass eine solche Immuntoleranz besonders effektiv gegenüber solchen Antigenen induziert werden kann, die über die Schleimhaut resorbiert werden und zuerst mit dem lokalen Immunsystem in Kontakt kommen. Mit anderen Worten, eine orale oder intranasale Applikation des Antigens dürfte am sinnvollsten sein.

Insulin ist das wichtigste Autoantigen in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes, also das primäre Ziel der autoimmunologischen Mechanismen. Voraussetzung für die Manifestation der Erkrankung ist eine entsprechende HLA-genetische Prädisposition. Eine erfolgreiche Prävention des Typ-1-Diabetes setzt voraus, entsprechend gefährdete Kinder zu identifizieren. Ein besonders hohes Risiko tragen HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8-positive Kinder, wenn zusätzlich ein Verwandter 1. Grades erkrankt ist. Bei solchen Kindern hofft man, mit einer entsprechenden "Insulin-Impfung" primär die Entstehung der Inselautoimmunität verhindern zu können. Zu diesem Zweck wurde die Pre-POINT-Studie initiiert, wobei Kinder mit einem sehr hohen Risiko für einen Typ-1-Diabetes im Alter von zwei bis sieben Jahren eine orale Schluckimpfung mit Insulin erhalten. Voraussetzung ist, dass bei diesen Kindern mit entsprechenden HLA-Genotyp und entsprechender Familienanamnese noch keine Autoantikörper nachweisbar sind.

In einer anderen Studie (INIT-2-Studie) wird die Möglichkeit einer Sekundärprävention untersucht. Aufgenommen in diese Studie werden Autoantikörper-positive Verwandte von Patienten mit einem Typ-1-Diabetes. In dieser Studie erfolgt die "Diabetes-Impfung" mit einem Insulin-Nasenspray. Ziel dieser Sekundärprävention ist es, bei Kindern mit bereits nachweisbarer Autoimmunität die Manifestation des Typ-1-Diabetes zu verhindern.

Ob und wann diese neuen Präventions- und Therapiestrategien in den klinischen Alltag Einzug halten werden, kann bisher niemand sagen. Somit ist und bleibt für den Typ-1-Diabetiker zunächst die Insulin-Substitution die einzige Therapieoption.

> Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

AMT

Fidaxomicin – neue Therapiemöglichkeit bei C.-difficile-assoziierter Diarrhö

Juliane Bolbrinker und Ralf Stahlmann, Berlin

Das im Dezember 2011 von der EMA zugelassene Makrocyclin-Antibiotikum Fidaxomicin hemmt die bakterielle RNS-Polymerase und weist eine hohe bakterizide Aktivität hauptsächlich gegen Clostridium difficile auf. Es ist indiziert zur oralen Therapie der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö (CDAD) bei Erwachsenen in einer Dosierung von 2-mal 200 mg täglich. Da es nach oraler Gabe kaum aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, lassen sich hohe Konzentrationen in den Fäzes erzielen. In zwei kontrollierten Studien war Fidaxomicin ebenso wirksam wie die Standardtherapie mit 4-mal 125 mg täglich oral Vancomycin. Die Häufigkeit von Rezidiven war nach einer Behandlung mit Fidaxomicin signifikant niedriger im Vergleich zur Rezidivrate unter Vancomycin. Beide Antibiotika waren gut verträglich. Fidaxomicin stellt bei Patienten mit CDAD eine gut wirksame Alternative zu der Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol dar. Die in zwei Studien beobachtete geringere Rezidivrate bei einer Therapie mit Fidaxomicin muss als ein klarer Vorteil angesehen werden. Unklar ist derzeit, ob Fidaxomicin zudem bei Patienten mit multiplen Rezidiven eine bessere Effektivität zeigt.

Arzneimitteltherapie 2012;30:333-6.

Das klinische Problem der Clostridiumdifficile-assoziierten Diarrhö

Etwa 20 bis 30% aller Diarrhöen, die im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie stehen, werden durch den grampositiven, anaeroben Sporenbildner Clostridium difficile verursacht [14, 15]. Die klinische Manifestation einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö (CDAD) geht von einer symptomlosen Trägerschaft über eine milde bis moderate Diarrhö bis hin zu schweren Verläufen mit dem Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis. Therapeutisch standen bisher mit Vancomycin (z.B. Vancomycin Enterocaps®) und Metronidazol (z.B. Arilin®) zwei antibakteriell wirksame Stoffe zur Verfügung. Die beiden Arzneistoffe unterscheiden sich sowohl in ihrem Wirkungsmechanismus als auch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften voneinander. Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID) empfiehlt bei leichter CDAD Metronidazol (500 mg 3-mal täglich oral für 10 Tage) und bei schweren Infektionen Vancomycin in einer Dosierung von 125 mg 4-mal täglich oral für 10 Tage [2]. Gleiche Empfehlungen gelten für die USA [4]. Die Empfehlung für einen Therapiebeginn mit Metronidazol begründet sich dabei vornehmlich in dem Bestreben, durch den restriktiveren Gebrauch von Vancomycin das Auftreten Vancomycin-resistenter Enterokokken zu reduzieren [4]. Infektionen durch Clostridium difficile haben in den vergangenen Jahren in den USA und Europa stark zugenommen [11, 15]. Aus Daten des nationalen Überwachungssystems

für nosokomiale Infektionen, das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), geht hervor, dass während eines Krankenhausaufenthalts das Risiko für eine neuerworbene CDAD höher ist als für eine Infektion mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA) [12]. Bedenklich ist darüber hinaus die Tatsache, dass die Infektionen heute oftmals einen schwereren Verlauf zeigen und Rezidive häufiger auftreten als früher. Dies hängt unter anderem mit dem Auftreten hypervirulenter Stämme zusammen, wobei zum Beispiel der NAP1/BI/027-Stamm besondere Beachtung gefunden hat [15]. In einer neueren europäischen Studie wurden vor allem die Ribotypen 018 und 056 mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert [3]. Rezidive, die typischerweise innerhalb von drei Monaten nach der initialen Therapie auftreten, werden bei 5 bis 47% aller Fälle beobachtet [7, 15]. Auch Verläufe mit multiplen Rezidiven über Monate und Jahre werden beobachtet, vermutlich bedingt durch die Kombination aus einer nachhaltig gestörten Standortflora, dem Persistieren von Clostridium-difficile-Sporen sowie einer verminderten Immunabwehr [9].

Da nach einer Behandlung mit beiden Wirkstoffen häufig Rezidive vorkommen, besteht ein Bedarf für bessere Arzneimittel zur Behandlung der potenziell tödlich verlaufenden Erkrankung.

Prof. Dr. Ralf Stahlmann. Dr. Juliane Bolbrinker. Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Luisenstraße 7, 10 117 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de

Fidaxomicin

Fidaxomicin (Dificlir®) ist ein neu zugelassenes Makrocyclin-Antibiotikum, das auch als OPT-80 oder Lipiarmycin bekannt geworden ist. Die Erstbeschreibung durch eine italienische Arbeitsgruppe erfolgte bereits vor etwa 40 Jahren, der Name Lipiarmycin wurde gewählt, weil der produzierende Actinoplanes-Stamm am 29. Februar 1972, also in einem Schaltjahr (leap year), isoliert wurde. Im Mai 2011 wurde Fidaxomicin von der amerikanischen (FDA) und im Dezember 2011 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) für die Therapie der CDAD bei Erwachsenen zugelassen [19]. Eine Übersicht wesentlicher pharmakologischer Eigenschaften im Vergleich mit Metronidazol und Vancomycin gibt Tabelle 1.

Die chemische Struktur des Antibiotikums weist Ähnlichkeiten mit der von Makroliden auf, es besitzt jedoch einen 18-gliedrigen Laktonring als Grundstruktur (Abb. 1), während die meisten Makrolide einen 14-gliedrigen Ring besitzen. Auch der Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich: Während Makrolide die Proteinbiosynthese hemmen, inhibiert Fidaxomicin die bakterielle RNS-Synthese [8, 10].

Antibakterielle Eigenschaften

Ähnlich wie Rifampicin (z.B. Rifa®) wirkt Fidaxomicin auf die RNS-Polymerase. Dies geschieht durch Bindung an spezifische Untereinheiten der RNS-Polymerase im DNS/Polyme-

Tab. 1. Arzneimittel zur Therapie von Clostridium-difficile-Infektionen

	Metronidazol	Vancomycin	Fidaxomicin
Applikation	Oral	Oral	Oral
Dosis	500 mg 3 x tgl.	125 mg 4 x tgl.	200 mg 2 x tgl.
Therapiedauer	10 Tage	10 Tage	10 Tage
MHK ₉₀	2,0-4,0 μg/ml	2,0 μg/ml	$0,25$ - $0,5 \mu g/ml$
Bioverfügbar- keit*	>90%	<1%	Gering
$C_{\text{max}^{\star}}$	8-13 μg/ml	?	0,01 μg/ml
t _{max*}	1-2 h	?	1,75 h
t _{1/2*}	6-10 h	?	8-10 h
Elimination*	Vorwiegend hepatisch, < 10 % unverändert renal*	Überwiegend mit dem Stuhl, <1% renal*	>92 % unver- ändert mit dem Stuhl*
Unerwünschte Wirkungen	U. a. Übelkeit, metalli- scher Geschmack, bit- teres Aufstoßen, Zun- genbelag, Glossitis, Stomatitis, Erbrechen, Durchfall	Übelkeit	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Interaktionen	Möglich mit Stoffen, die den oxidativen Stoffwechsel beein- flussen (z. B. Barbi- turate, Phenytoin, Cimetidin) Interaktionen sind auch bekannt mit Lithium und oralen Antikoagulanzien		P-gp-Substrat und Inhibitor (s. Text)

^{*} Daten von gesunden Probanden

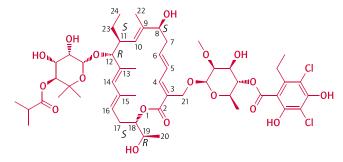


Abb. 1. Fidaxomicin, ein Makrocyclin

rase-Komplex [24, 25]. Es ist bakterizid wirksam und besitzt ein schmales antibakterielles Spektrum [13].

Die Hemmung der RNS-Polymerase von Clostridien tritt in einer Konzentration ein, die etwa 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von E. coli. Die minimale Hemmkonzentration (MHK90) von Fidaxomicin gegenüber Clostridium difficile liegt bei 0,25 bis 0,5 mg/l und ist damit deutlich niedriger als die von Vancomycin (MHK₉₀: 2,0 mg/l). Im Rahmen der zwei großen Zulassungsstudien wurde bisher keine Resistenzentwicklung gegenüber Fidaxomicin beobachtet. Bei einem Patienten wurde zum Zeitpunkt eines Infektionsrezidivs ein Stamm mit einer erhöhten MHK von 16 mg/l isoliert; diese liegt jedoch immer noch deutlich unter den zu erwartenden intestinalen Konzentrationen von Fidaxomicin [13]. Fidaxomicin hemmt die Sporulation von Clostridium difficile in vitro [1, 10, 25] und reduziert in vivo die Reexpression von Cytotoxin B (C.-difficile-Toxin B) im Anschluss an die Behandlung [16]. Als weiterer Vorteil im Vergleich zu Vancomycin gilt die minimale Beeinflussung der protektiven, physiologischen Standortflora [15, 16, 23].

Pharmakokinetik

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, denn es wird kaum aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Zur Behandlung systemischer Infektionen ist es nicht geeignet. Nach einer Einmalgabe von Fidaxomicin finden sich über 90% der Dosis im Stuhl wieder, davon etwa zwei Drittel in Form des Metaboliten OP-1118. Aufgrund der minimalen Resorption sind die detektierbaren Plasmaspiegel bei gesunden Erwachsenen sehr niedrig. So beträgt die Maximalkonzentration (C_{max}), die nach etwa zwei Stunden (t_{max}) erreicht wird, nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 10 ng/ml [10, 22]. Bei Patienten mit CDAD liegen die maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 insgesamt höher als bei gesunden Erwachsenen [25]. Bei den Patienten der beiden Zulassungsstudien wurden beispielsweise mittlere Fidaxomicin-Plasmaspiegel von 22,8±26,7 ng/ml nach der ersten Gabe bestimmt mit einer großen Variabilität der Werte von 0,4 bis 197 ng/ml [21]. Als Grund für diese starken interindividuellen Schwankungen in der systemischen Exposition ist die unterschiedlich stark ausgeprägte, infektionsbedingte Schleimhautschädigung bei den untersuchten Patienten anzunehmen.

Die Konzentrationen in den Fäzes sind sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten hoch und übertreffen die minimale Hemmkonzentration des Erregers um den Faktor 1000 oder mehr [21, 22].

Der Hauptmetabolit OP-1118 wird durch Hydrolyse des Isobutyrylesters gebildet. OP-1118 hat eine etwa 8- bis 16-fach niedrigere antibakterielle Aktivität als Fidaxomicin. Es ist nicht bekannt, wie systemisch verfügbares Fidaxomicin eliminiert wird. Bei Probanden wurde für die Elimination aus dem Serum eine Halbwertzeit von 11,7 Stunden ermittelt [10, 25, 27].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als häufige, Arzneimittel-bedingte unerwünschte Wirkungen treten gastrointestinale Störungen auf wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation [10]. Ein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen Vancomycin und Fidaxomicin war in den Vergleichsstudien nicht erkennbar [5, 10, 17]. Die Abbruchraten für die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrugen im Fidaxomicin-Arm 5,9% und bei den mit Vancomycin behandelten Patienten 6,9% [26]. Schwindel trat in der Studie von Louie signifikant häufiger unter Fidaxomicin auf (4% vs. 1,2% unter Vancomycin), ebenso Hautausschlag mit 3% vs. 0,6%. Die genannten Ereignisse wurden jedoch als nicht Arzneimittel-bedingt gewertet. Zudem zeigten sich signifikant mehr Auffälligkeiten in Laborwerten unter Fidaxomicin (4,7% vs. 1,2%); von den insgesamt 19 berichteten Veränderungen wurde in drei Fällen (Hyperurikämie, erhöhte Spiegel von Alanin-Aminotransferase [ALT] und Aspartat-Aminotransferase [AST]) ein Kausalzusammenhang mit der Fidaxomicin-Behandlung als wahrscheinlich angenommen [26, 27].

Wechselwirkungen

Die Biotransformation von Fidaxomicin zum Metaboliten OP-1118 verläuft in vitro unabhängig von Cytochrom-P450-Enzymen. Fidaxomicin und OP-1118 sind Substrate des P-Glykoproteins (P-gp). Fidaxomicin ist zudem ein Hemmstoff dieses Effluxtransporters. Die gleichzeitige Gabe des P-gp-Inhibitors Ciclosporin führte bei gesunden Probanden zu einem Anstieg der Cmax von Fidaxomicin um den Faktor 4 und des Metaboliten OP-1118 nahezu um den Faktor 10. Auch die AUC-Werte (Flächen unter den Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven) der beiden Substanzen waren erhöht. Ob diese Interaktion klinische Relevanz besitzt, ist derzeit nicht bekannt. Eine Komedikation mit Hemmstoffen des Transportproteins wie zum Beispiel Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Verapamil und Amiodaron wird jedoch nicht empfohlen [10]. Vorsicht scheint zudem geboten bei einer Komedikation mit P-gp-Substraten, die eine niedrige Bioverfügbarkeit und/oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, beispielsweise dem oralen Antikoagulans Dabigatranetexilat. Ein hoher pH-Wert reduziert in vitro die Aktivität von Fidaxomicin, sodass theoretisch eine Interaktion mit beispielsweise Protonenpumpen-Inhibitoren denkbar ist; Interaktionsstudien dazu stehen jedoch aus [27].

Klinische Studien

Die therapeutischen Eigenschaften von Fidaxomicin wurden in zwei Zulassungsstudien in Nordamerika und Europa bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektionen untersucht (OPT-80-003 und OPT-80-004) [5, 17]. In beiden Studien wurde bei jeweils mehr als 500 Patienten die Einnahme von zweimal täglich 200 mg Fidaxomicin mit der oralen Gabe von viermal täglich 125 mg Vancomycin über 10 Tage hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Primärer Endpunkt war jeweils die Heilung nach klinischen Kriterien, sekundäre Endpunkte waren Rezidivrate und nachhaltiges Ansprechen auf die antibiotische Therapie.

Bezüglich der Heilung nach klinischen Kriterien war Fidaxomicin in beiden Studien gleich gut wirksam wie Vancomycin. Bei den Patienten aus der nordamerikanischen Studie OPT-80-003 lag die Heilungsrate bei der modifizierten Intention-to-treat-Auswertung bei 88,2% mit Fidaxomicin gegenüber 85,8% im Vancomycin-Arm [17]. Fast identische Ergebnisse wurden bei der transatlantischen Studie OPT-80-004 ermittelt (87,7 vs. 86,8%) (Abb. 2). Bei den europäischen Patienten, die etwa zwei Fünftel der OPT-80-004-Studienpopulation ausmachten, ergaben sich Heilungsraten von 89,0% unter Behandlung mit Fidaxomicin und 83,7% für Vancomycin [5].

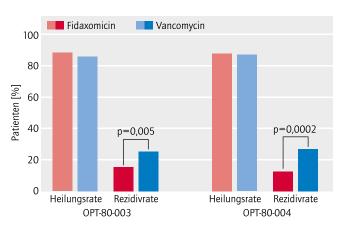


Abb. 2. Heilungs- und Rezidivraten der beiden Zulassungsstudien (Angaben jeweils nach dem "modified intention-to-treat"-Protokoll) [mod. nach 5, 17]

Bei den Patienten aus den USA und Kanada wurde der hypervirulente Stamm NAP1/BI/027 deutlich häufiger isoliert als bei den Europäern (38,1% bzw. 45,9% versus 10,4%). Auch in dieser Subgruppe zeigte Fidaxomicin mit etwa 79 bzw. 83% eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Vancomycin-Behandlung hinsichtlich der Heilungsrate.

In Bezug auf die Rezidivrate war die Wirkung von Fidaxomicin in beiden Studien nachhaltiger: Signifikant weniger Patienten erlitten nach einer Therapie mit Fidaxomicin ein Rezidiv. In dem Studienarm aus Europa traten Rezidive bei 9% der Patienten unter Fidaxomicin im Vergleich zu 23,2% unter Vancomycin auf (Nordamerika: etwa 15% vs. 25,3%

In der Patientengruppe mit nachgewiesenem NAP1/BI/027 kam es bei etwa jedem dritten bis vierten Patienten zum Rezidiv; für dieses Patientenkollektiv zeigte sich keine niedrigere Rezidivrate durch Fidaxomicin.

In einer gemeinsamen Subgruppenanalyse der oben genannten Studien bei den Patienten mit einem ersten Rezidiv der Infektion (n=128) waren die Heilungsraten für Fidaxomicin und Vancomycin ebenfalls vergleichbar (93,7% und 91,6%). Nach einer Behandlung mit Fidaxomicin trat darüber hinaus nur bei 19,7% der Patienten ein zweites Rezidiv auf im Vergleich zu 35,5% im Vancomycin-Arm. Dieser Unterschied war statistisch nur in der Per-Protocol-Population signifikant [6]. Sicherlich müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, auch aufgrund der geringen Patientenzahl. Erste Fallberichte zur Anwendung von Fidaxomicin bei Patienten mit multiplen Rezidiven scheinen die Hoffnung auf eine bessere Effektivität in diesen Fällen im Vergleich zur Standardtherapie bisher nicht zu bestätigen [18].

Kosten der Therapie

Das Präparat Dificlir® mit dem Wirkstoff Fidaxomicin ist zwar von der zuständigen europäischen Behörde EMA zugelassen, wird aber in Deutschland noch nicht vermarktet. In den USA ist ein entsprechendes Medikament unter dem Namen Dificid® bereits seit einiger Zeit im Handel. Die Akzeptanz und Verbreitung des neuen Medikaments wird unter anderem auch von den Therapiekosten abhängen, insbesondere im Vergleich zu einer Behandlung mit Vancomycin. Da eine Therapie mit Fidaxomicin nach den Daten aus der klinischen Prüfung die Zahl der Rückfälle deutlicher verhindern kann als Vancomycin, müssen auch die Kosten für solche Rezidive, das heißt im Wesentlichen die Kosten für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, berücksichtigt werden. Eine entsprechende Berechnung ist zurzeit für Deutschland nicht möglich, da die Preise für Dificlir® bisher nicht bekannt sind. Trotzdem sollen einige Anmerkungen dazu gemacht werden.

Die klinischen Vergleichsstudien mit Fidaxomicin wurden mit einer Dosierung von viermal täglich 125 mg Vancomycin oral durchgeführt. Eine Vancomycin-Zubereitung zur oralen Therapie (Vancomycin Enterocaps®) ist in Deutschland nur in einer Dosierung von 250 mg pro Kapsel im Handel, die empfohlene Dosierung beträgt 500 mg bis 2,0 g in 3 oder 4 Teilgaben. Möglich wäre auch die orale Gabe einer Vancomycin-Lösung. Die Kosten für Vancomycin - ohne Berücksichtigung des Krankenhausaufenthalts - liegen dann bei 10-tägiger Therapie bei etwa 570 Euro (30 Kapseln à 250 mg), bzw. 188 Euro (10-mal 500 mg in Lösung [z.B. Vancomycin "Lederle"[®]], jeweils aufgeteilt in vier Einzeldosen). Die Preise für Dificid®, das Fidaxomicin-haltige Präparat in den USA, liegen bei 280 US-Dollar pro Tag und damit deutlich über den Kosten für Vancomycin in Kapselform oder in Lösung. Trotz dieses deutlich höheren Preisniveaus kommen US-amerikanische Pharmakoökonomen in einer ausführlichen Berechnung unter Einbeziehung der Krankenhauskosten zu dem Ergebnis, dass der hohe Preis für das neue Antibiotikum gerechtfertigt sei, weil die zusätzlichen Krankenhauskosten für eine C.-difficile-Infektion bei einem Rezidiv mit etwa 10000 bis 15000 US-Dollar berücksichtigt werden müssen [20]. Wie diese Berechnung für die Situation in Deutschland ausfällt, bleibt abzuwarten. Zudem sind derartige Berechnungen bei Infektionskrankheiten besonders problematisch, weil zum Beispiel bei Änderungen der Resistenzsituation andere Ergebnisse resultieren können.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- 1. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, et al. Fidaxomicin inhibits spore production in Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S162-9.
- 2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15:1067-79.
- 3. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377:63-
- 4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55.
- 5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA; a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12:281-9.
- 6. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, et al. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: Fidaxomicin versus Vancomycin. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S154-61.
- 7. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011;155:839-47.
- 8. Duggan ST. Fidaxomicin: in Clostridium difficile infection. Drugs 2011;71:2445-56.
- 9. DuPont HL. The search for effective treatment of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:473-5
- 10. EMA, European Medicines Agency. Dificlir: EPAR Product Information. 19-12-2011. (accessed at www.ema.europa.eu).
- 11. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev 2010;23:529-49.
- 12. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). Dtsch Arztebl Int 2011;108:87-93.
- 13. Goldstein EJ, Babakhani F, Citron DM. Antimicrobial activities of fidaxomicin. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S143-8.
- 14. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against Clostridium difficile infections. Clin Ther 2012;34:1-13.
- 15. Lo VA, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:1-9.
- 16. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S132-42.
- 17. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.
- 18. Orenstein R. Fidaxomicin failures in recurrent Clostridium difficile infection: A problem of timing. Clin Infect Dis 2012, doi:10.1093/cid/ cis495
- 19. Parenti F, Pagani H, Beretta G. Lipiarmycin, a new antibiotic from Actinoplanes. I. Description of the producer strain and fermentation studies. I Antibiot (Tokyo) 1975:28:247-52.
- 20. Sclar DA, Robison LM, Oganov AM, Schmidt JM, et al. Fidaxomicin for Clostridium difficile-associated diarrhoea: epidemiological method for estimation of warranted price. Clin Drug Investig 2012;32:e17-24
- 21. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, et al. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S116-20.
- 22. Shue YK, Sears PS, Shangle S, Walsh RB, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. Antimicrob Agents Chemother 2008:52:1391-5.
- 23. Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. Microbiology 2010;156:3354-9.
- 24. Tupin A. Gualtieri M. Legnetti IP. Brodolin K. The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into the RNA polymerase catalytic site. EMBO J 2010;29:2527-37.
- 25. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2012:54:568-74.
- 26. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 2012;55(Suppl 2):S110-5.
- 27. Whitman CB, Czosnowski QA. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infections. Ann Pharmacother 2012;46:219-28.

- Bücherforum -

New Trends in Allergy and Atopic Fczema

Von J. Ring, U. Darsow und H. Behrendt (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2012. Band 96 der Reihe "Chemical Immunology and Allergy". XII, 146 Seiten, 24 Abbildungen, davon 8 farbige Abbildungen, 6 Tabellen. Gebunden. 137.- Euro.

Der Band stellt eine Zusammenstellung von englischsprachigen Artikeln dar, die auf Vorträgen beruhen, die beim internationalen Symposium New Trends in Allergy VII zusammen mit dem 6th Georg Rajka Symposium on Atopic Dermatitis in München im Juli 2010 gehalten wurden, beides sehr renommierte, traditionsreiche Veranstaltungen. Die lange Autorenliste liest sich wie ein Who's who der Forschung im Bereich des atopischen Ekzems. Die Einzeldarstellungen sind zu ausgezeichneten Übersichten, das jeweilige Thema betreffend, ausgearbeitet. Das Themenspektrum reicht von Allergie und Umwelt über die Immunpathogenese hin zu klinischen Aspekten und der Therapie des atopischen Ekzems.

Im Bereich Allergie und Umwelt geht es im Beitrag über Allergie in der Evolution darum, dass keineswegs nur Hygieneaspekte für die Zunahme atopischer Erkrankungen relevant sind. Beim Beitrag über den Klimawandel und Umwelteinflüsse wird hervorgehoben, dass Pollen nicht nur Träger von Allergenen sind, sondern ihrerseits einen Einfluss auf die allergische Immunantwort ausüben. Im Referat über die Hygienehypothese wird herausgestellt, dass sie für das atopische Ekzem weniger relevant ist. Bei den molekulargenetischen Aspekten

des atopischen Ekzems wird auf die Bedeutung von Filaggrinmutationen eingegangen, aber auch auf Polymorphismen, die die Expression von Zytokinen beeinflussen.

Im Bereich der Immunpathogenese werden die Mechanismen der Immuntoleranz am Beispiel der Immuntherapie sehr schön erläutert. Neuere T-Zell-Subpopulationen wie Th17- und Th22-Zellen werden in einem eigenen Beitrag gewürdigt, ebenso der Einfluss von Interleukin 25 speziell im Hinblick auf die Barrierefunktion. Spezielle Beiträge befassen sich mit der Angiogenese bei der atopischen Dermatitis und den Aspekten, die uns Hunde über dieses Krankheitsbild lehren können. Abgeschlossen wird dieser Bereich durch Beiträge über Superantigene und den Einfluss von Entzündung auf die Hautbarriere. Im Bereich der klinischen Aspekte wird der Juckreiz thematisiert mit speziellem Bezug zum Histamin-H₄-Rezeptor und zu Interleukin 31. Das Eczema herpeticatum und seine Therapie wird eigenständig behandelt. Weiterhin finden sich Beiträge zur Knochendichte, die bei einem Drittel der Patienten erniedrigt ist (insbesondere bei Männern), aber wohl keine Korrelation zum Gebrauch von Glucocorticoiden zeigt. Im letzten Beitrag dieses Bereichs wird der Effekt von Prolactin-induced Protein auf die Unterdrückung von Ekzemen ausgeführt. Im Bereich Therapie und Management geht es im ersten Beitrag um die Testung auf Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit atopischem Ekzem, wobei eine relativ niedrige Vorhersagekraft von spezifischen IgE-Bestimmungen konstatiert wird.



Ein weiterer Beitrag thematisiert die Besiedlung mit Staphylokokken und MRSA und neue Behandlungsstrategien dagegen. Im Beitrag über die Anti-IL4-Therapie wird ausgeführt, dass sie wohl nur effektiv in Form eines Muteins sei, das auch gleichzeitig den IL-13-Rezeptor blockiere. Im Beitrag über neue Ziele der pharmakologischen Therapie wird über die Behandlung mit Rituximab und Alefacept berichtet. Der letzte, der insgesamt 20 Beiträge, befasst sich ebenfalls mit neueren Therapiemöglichkeiten, unter anderem mit der oralen Gabe von Vitamin D. Der Band ermöglicht somit eine sehr schöne Übersicht über aktuelle Erkenntnisse der Forschung zum atopischen Ekzem von den Grundlagen bis hin zu den klinischen Anwendungen und ist daher mit großem Gewinn zu lesen für jeden, der sich mit der Erforschung des atopischen Ekzems im Besonderen, aber auch mit allergischen und entzündlichen Erkrankungen im Allgemeinen beschäftigt.

> Prof. Dr. med. Stephan Grabbe und Prof. Dr. med. Joachim Saloga, Mainz

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

http://www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der "Arzneimitteltherapie" mit Volltextzugriff

Therapie von Blutungskomplikationen bei Antikoagulanzientherapie

Corina Epple und Thorsten Steiner, Frankfurt am Main

Über viele Jahre standen lediglich Vitamin-K-Antagonisten als orale Antikoagulanzien zur Verfügung. Bekannter Nachteil der Therapie ist die schlechte Steuerbarkeit, die trotz regelmäßiger Kontrollen der Gerinnungsparameter häufig zu einer Unter- oder Überdosierung führt. Mittlerweile liegen zahlreiche Studien vor, in denen der direkte Thrombin-(Faktor-II-)Inhibitor Dabigatran und die beiden Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban für die Indikationen der primären und sekundären Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern, der Prävention und Behandlung venöser Thrombembolien und der Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz als sichere und gleichermaßen wirksame Alternative zu Warfarin gezeigt wurden. Die neuen direkten oralen Antikoagulanzien (DOAC) versprechen, durch die einheitliche Dosierung und kaum vorhandenen Nahrungs- bzw. Arzneimittelinteraktionen, die langfristige gerinnungshemmende Therapie zu vereinfachen. Peak-Spiegel werden bei den drei Substanzen nach etwa zwei bis vier Stunden erreicht. Die Elimination erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß renal, sodass das Kumulationsrisiko bei Niereninsuffizienz in der Reihenfolge Dabigatran, gefolgt von Rivaroxaban und Apixaban abnimmt. Dies führt zu substanzspezifisch unterschiedlichen Empfehlungen für die Anwendung bei Niereninsuffizienz. Zurzeit steht für keines der DOAC ein bettseitiges Testsystem zur Verfügung, mit dem eine exakte Spiegelbestimmung mit ausreichender Sensitivität und Spezifität möglich ist und mit dem die antikoaqulatorische Wirkung sicher abgeschätzt werden könnte. Für keines der DOAC existiert ein klinisch erprobtes spezifisches Antidot. Hieraus ergeben sich dringende Fragen zum Verfahren in Notfallsituationen, insbesondere zum Vorgehen bei Thrombolyse eines akuten Schlaganfalls, intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen und zum Stellenwert der in der Routine und Notfallsituation verfügbaren Gerinnungstests. Wir haben bezugnehmend auf aktuelle Veröffentlichungen Handlungsempfehlungen zur Therapie bei Blutungskomplikationen unter Therapie mit oralen Antikoagulanzien abgeleitet.

Arzneimitteltherapie 2012;30:338-48.

Die Indikation für Antikoagulanzien umfasst ein weites Spektrum, wie die Prävention und Therapie venöser Thromboembolien einschließlich tiefer Venenthrombosen und Lungenarterienembolien, die Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern und die Prävention bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Über viele Jahre standen lediglich Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) bzw. Warfarin (Coumadin®) als orale Antikoagulanzien zur Verfügung. Seit ihrer Entdeckung in den 1940er-Jahren gab es in der Therapie wenig Wandel, bis sich in den 1990er-Jahren die Behandlung mit niedermolekularem Heparin ausbreitete. In den letzten Jahren gab es erneut eine große Veränderung in den Therapiemöglichkeiten der oralen Antikoagulation. Phenprocoumon wirkt als kompetitiver Inhibitor des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reductase, wodurch eine geringere Menge an Vitamin K in reduzierter Form als Kofaktor für das Enzym γ-Glutamylcarboxylase zur Verfügung steht. Dadurch entstehen nicht oder nur teilweise carboxylierte Gerinnungsfaktoren, die dadurch inaktiv oder nur eingeschränkt aktiv sind. Die Wirkung setzt erst ein, wenn die

noch vorhandenen Gerinnungsfaktoren verbraucht sind. Bekannte Nachteile der Therapie sind unter anderem der langsame Wirkungseintritt und umgekehrt die lange Wirkungsdauer, das schmale therapeutische Fenster sowie zahlreiche Arzneimittelinteraktionen aufgrund von Enzyminduktionen und Beeinflussung der Wirkung durch Vitamin-K-haltige Nahrungsmittel, Arzneistoffe oder genetische Polymorphismen. Die schlechte Steuerbarkeit der Vitamin-K-Antagonisten aufgrund der unvorhersehbaren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik führt trotz regelmäßiger Kontrollen der Gerinnungsparameter häufig zu einer Unter- oder Überdosierung.

Die neuen direkten oralen Antikoagulanzien (DOAC) Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban versprechen, durch die einheitliche Dosierung und kaum vorhandenen Nahrungs- bzw. Arzneimittelinteraktionen die langfristige gerinnungshemmende Therapie zu vereinfachen (Abb. 1). Dabigatran

Corina Epple und Prof. Dr. Thorsten Steiner, Neurologische Klinik, Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6-8, 65929 Frankfurt, E-Mail: thorsten.steiner@klinikumfrankfurt.de

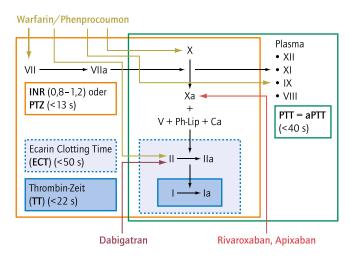


Abb. 1. Gerinnungssystem, neue orale Antikoagulanzien und Gerinnungstests (INR: International normalized Ratio, PTZ: Prothrombin-Zeit, PTT = aPTT: partielle Prothrombin-Zeit, TT: Thrombin-Zeit); die angegebenen Gerinnungszeiten sind orientierend zu verstehen. Sie hängen stark von der Messmethode und den verwendeten Reagenzien ab und variieren daher von Labor zu Labor

ist ein direkter Thrombin-(Faktor-II-)Inhibitor und wird als das Prodrug Dabigatranetexilat verabreicht, da Dabigatran stark polar und schlecht resorbierbar ist. "Etexilat" ist ein Kunstwort aus den beiden Reaktanten der Schutzgruppen Ethanol und Hexansäure. Nach Resorption entsteht im Plasma und in der Leber durch eine von Esterasen katalysierte Hydrolyse die wirksame Form Dabigatran. Dabigatran bindet kompetitiv und reversibel direkt an Thrombin und blockiert dessen Wirkung, sodass die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Gerinnselentstehung unterbleibt. Dabigatran verhindert somit auch die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation. Rivaroxaban und Apixaban sind direkte Inhibitoren des Faktors Xa, dem wichtigsten Katalysator bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Wesentliche klinisch-pharmakologische Eigenschaften der DOAC im Vergleich mit den Vitamin-K-Antagonisten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Dabigatran (Pradaxa®) ist seit September 2011, Rivaroxaban (Xarelto®) seit Dezember 2011 in Deutschland zur Schlaganfallprävention von Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und entsprechenden Risikofaktoren zugelassen. Die Zulassung für Apixaban steht zwar noch aus, die Kommission für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat aber schon eine Empfehlung für Apixaban zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor ausgesprochen. Rivaroxaban und Dabigatran wurden bereits 2008, Apixaban (Eliquis®) 2011 zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach orthopädischen Operationen (elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz) durch die Europäische Kommission zugelassen. Rivaroxaban ist seit Dezember 2011 zusätzlich für die Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen (DVT) sowie zur Prävention wiederkehrender DVT und Lungenarterienembolien nach einer akuten tiefen Venenthrombose zugelassen.

Eine Reduktion der Nierenfunktion führt zu steigenden Plasmaspiegeln der DOAC, die mit dem Grad der Einschränkung korrelieren und gegebenenfalls zur Kumulation führen können [1-3]. Deshalb ist die Nierenfunktion bei Anwendung der DOAC und die Empfehlungen zur Dosisreduktion bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion zu berücksichtigen (Tab. 1). Für Dabigatran wird ab einer mittelschwer eingeschränkten Nierenfunktion (Creatinin-Clearance [CrCl] 30-49 ml/min) eine Dosisanpassung auf 2-mal 110 mg empfohlen, für Rivaroxaban wird bei einer

Tab. 1. Auswahl verschiedener Charakteristika der direkten Antikoaqulanzien (DOAC) im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten

	Warfarin	Phenprocoumon	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkprinzip	Indirekt, reversibel	Indirekt, reversibel	Direkt, reversibel	Direkt, reversibel	Direkt, reversibel
Verabreicht als	Aktive Substanz	Aktive Substanz	Prodrug	Aktive Substanz	Aktive Substanz
Bioverfügbarkeit	>80%	60-80%	6,5 %	80%	50%
Ziel	Hemmt enzymatische Reduktion des Epoxids zu Vitamin K	Hemmt enzymatische Reduktion des Epoxids zu Vitamin K	Thrombin (FIIa), frei und Thrombus- gebunden	Faktor Xa, frei und Thrombus- gebunden	Faktor Xa, frei und Thrombus- gebunden
T _{max}	1-3 d	1-3 d	2-3 h	2-4 h	3-4 h
Plasmaeiweißbindung	99%	99%	35%	93%	87%
Halbwertszeit	37-50 h	150 h	12-14 h	7-12 h	8-14 h
Renale Elimination	0%	0%	80%	33%	27%
Dosis bei Vorhof- flimmern	Nach INR	Nach INR	2 × 150 mg [#] 2 × 110 mg ^{#,} *	1 × 20 mg 1 × 15 mg*	(2 × 5 mg) (2 × 2,5 mg)*
Dosierung bei Nieren- insuffizienz	Keine Anpassung erforderlich	Keine Anpassung erforderlich	Bei GFR 30–50 ml/ min Dosisreduktion auf 2×110 mg/Tag#, sofern zusätzliches Blutungs- risiko präsent	Vorsicht bei GFR 15–30 ml/min und Dosisreduktion auf 15 mg/Tag	Vorsicht bei GFR 15–30 ml/min und Dosisreduktion auf $2 \times 2,5$ mg/Tag, wenn 2 der 3 folgenden Punkte erfüllt: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumcreatinin $\geq 1,5$ mg/dl
Monitoring	INR/Quick	INR/Quick	Nein	Nein	Nein

INR: International normalized Ratio; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; # Dabigatranetexilat; * Dosierung bei Niereninsuffizienz



mittelschwer eingeschränkten Nierenfunktion (CrCl 15-49 ml/min) eine Dosisanpassung auf 15 mg 1-mal täglich empfohlen [4]. Für Apixaban wird eine Dosisreduktion ebenfalls bei einer Creatinin-Clearance von 15 bis 29 ml/ min empfohlen, und zwar auf 2-mal 2,5 mg/Tag, wenn bei Patienten zwei der folgenden drei Punkte erfüllt sind:

- Alter ≥80 Jahre
- Körpergewicht ≤60 kg
- Serumcreatinin ≥ 1,5 mg/dl

Bei sehr schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Dabigatran: CrCl < 30 ml/min; Apixaban und Rivaroxaban: CrCl < 15 ml/min) sind die DOAC kontraindiziert [4, 5].

Aufgrund der einfacheren Handhabung und des im Vergleich zu Warfarin günstigeren Nutzen-Risiko-Profils ist absehbar, dass die Anzahl der mit DOAC behandelten Patienten steigen wird.

Damit werden neue Herausforderungen an den behandelnden Arzt insbesondere in Notfallsituationen gestellt. Im Folgenden wollen wir besprechen, welche Aussagen Gerinnungstests bei Einnahme von DOAC liefern, welche Maßnahmen bei Blutungskomplikationen zu ergreifen sind und wann eine orale Antikoagulation nach einer Blutungskomplikation wieder begonnen werden kann.

Überblick über die Studienlage mit neuen oralen Antikoagulanzien

Es liegen mittlerweile zahlreiche große Studien vor, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAC bezüglich der verschiedenen Indikationen untersucht wurde. In diesen Vergleichsstudien wurden als Kontrollen meist das in Europa seltener verwendete Warfarin statt Phenprocoumon oder niedermolekulare Heparine verwendet. Im Folgenden wollen wir einen kurzen Überblick über die Studienlage mit den neuen oralen Antikoagulanzien geben.

Patienten nach orthopädischen Operationen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban bei Patienten nach orthopädischen Operationen im Vergleich zur Standardtherapie mit Enoxaparin untersuchten die 2008 abgeschlossenen vier Phase-III-Studien RECORD 1 bis 4. RECORD 1 und 3 verglichen 10 mg Rivaroxaban mit Enoxaparin 40 mg subkutan für die Dauer von 31 bis 39 Tagen nach einem Hüftgelenkersatz (RECORD 1) oder für die Dauer von 10 bis 14 Tagen nach Kniegelenkersatz (RE-CORD 3). In beiden Studien war Rivaroxaban signifikant wirksamer als Enoxaparin in der Verhinderung von venösen Thromboembolien (VTE), bei gleicher Sicherheit, wobei RECORD 3 zusätzlich eine signifikante Reduktion symptomatischer VTE zeigte, während sich in RECORD 1 hierfür nur ein Trend ergab [6, 7]. RECORD 4 verglich 10 mg Rivaroxaban mit Enoxaparin in der in Nordamerika üblichen Dosierung von 30 mg zweimal täglich für 10 bis 14 Tage nach Kniegelenkersatz. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von Rivaroxaban in der Verhinderung von VTE bei gleicher Sicherheit [8].

Die gleiche Indikation wurde für Dabigatran in den großen, randomisierten, doppelblinden, Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudien RE-NOVATE (elektiver totaler Hüftgelenkersatz) und RE-MODEL bzw. RE-MOBILZE (nach Kniegelenk-

Studienakronyme

ADVANCE: Study of an investigational drug for the prevention of thrombosis-related events following knee replacement surgery

AMPLIFY: Efficacy and safety study of apixaban for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE)

ARISTOTLE: Apixaban for the prevention of stroke in subjects with atrial fibrillation

AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment trial

INCH: International normalised ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages

RECORD: Regulation of coagulation in major orthopedic surgery reducing the risk of DVT and PE

RE-COVER: Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin for 6 month treatment of acute symptomatic venous thromboembolism

RE-MODEL: Dabigatran etexilate 150 mg or 220 mg once daily (o. d.) versus (vs.) enoxaparin 40 mg o.d. for prevention of thrombosis after knee surgery

RE-MOBILIZE: Dabigatran etexilate vs enoxaparin in prevention of venous thromboembolism (VTE) post total knee replacement

RE-LY: Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate

RE-NOVATE: Dabigatran etexilate in extended venous thromboembolism prevention after hip replacement surgery

ROCKET-AF: An efficacy and safety study of rivaroxaban with warfarin for the prevention of stroke and non-central nervous system systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

ersatz) geprüft. Die Studien zeigten, dass Dabigatran mit Dosierungen von 150 mg und 220 mg einmal täglich (mit postoperativem Beginn) einer Therapie mit Enoxaparin 40 mg subkutan einmal täglich (mit Beginn einen Tag präoperativ) nicht unterlegen ist, was die Verhinderung des Auftretens von VTE oder Tod bei gleicher Sicherheit betrifft [9-12].

Die ADVANCE-Studien verglichen Apixaban mit Enoxaparin zur Thromboseprophylaxe nach Kniegelenkimplantation (ADVANCE 1 und 2) oder Hüftgelenkimplantation (ADVANCE 3). In ADVANCE 1 (2-mal 2,5 mg/Tag vs. Enoxaparin 2-mal 30 mg/Tag) konnte eine Nicht-Unterlegenheit nicht nachgewiesen werden, es zeigten sich jedoch weniger Blutungskomplikationen. ADVANCE 2 zeigte eine Überlegenheit von Apixaban gegenüber Enoxaparin 40 mg einmal täglich. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte ADVANCE 3 [13-15].

Zusammenfassend zeigte sich bei Patienten nach orthopädischen Operationen (nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz) für Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban im Vergleich zur Standardtherapie mit Enoxaparin in der Verhinderung von venösen Thrombembolien die gleiche Wirksamkeit (teilweise sogar eine Überlegenheit) bei gleicher Sicherheit.

Behandlung von venösen Thromboembolien

Die Wirksamkeit und Effizienz von Rivaroxaban bei der Behandlung von venösen Thromboembolien wurde zunächst durch zwei Phase-IIb-Studien untersucht: ODIXa-DVT und



Abkürzun	gen
CHADS ₂	Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern (C =chronische Herzinsuffienz, H =Hypertonie, A =Alter über 75 Jahre, D = Diabetes mellitus, S = Schlaganfall)
DOAC	Direktes orales Antikoagulans
DNT	Door-to-Needle-Time (bei Schlaganfallpatienten: Zeitraum vom Betreten des Krankenhauses bis zum Beginn der Lysebehandlung)
DVT	Tiefe Beinvenenthrombose (deep vein thrombosis)
ECT	Ecarin-Gerinnungszeit (Ecarin clotting time)
ETP	Endogenes Thrombin-Potenzial
FFP	Fresh frozen Plasma
ICB	Intrakranielle Blutung (intracranial bleeding)
INR	International normalized Ratio
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale
ORW	Oberer Referenzwert
PCC	Prothrombin complex concentrate (= PPSB)
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PTT	(=aPTT) Partielle Prothrombinzeit (partial thrombin time)
PTZ	Prothrombinzeit
π	Thrombinzeit (thrombin time)
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thromboembolie

EINSTEIN-DVT. Beide Studien untersuchten Patienten mit einer akuten tiefen Beinvenenthrombose ohne symptomatische Lungenarterienembolie doppelblind mit Rivaroxaban im Vergleich zur Standardtherapie (wie niedermolekularem Heparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten) und ergaben bei großem Dosisspielraum (Rivaroxaban wurde in Dosierungen von 10, 20, 30 mg zweimal täglich oder 40 mg einmal täglich verabreicht) eine gute Wirksamkeit und Sicherheit [16, 17]. Die Phase-III-Studien EINSTEIN-DVT (bei tiefer Beinvenenthrombose) und EINSTEIN-PE (bei Lungenarterienembolie) untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von venösen Thromboembolien weiter. Hierbei erhielten die Patienten in den ersten drei Wochen 15 mg Rivaroxaban zweimal täglich und anschließend 20 mg einmal täglich für eine Dauer von 3, 6 oder 12 Monaten im Vergleich zu Enoxaparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten (mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0). Es zeigte sich eine Inzidenz einer erneuten VTE von 2,1% in der Rivaroxaban-Gruppe und 3% in der Warfarin-Gruppe. Die Blutungsrate lag in beiden Gruppen bei 8,1%. Es zeigte sich somit eine Überlegenheit in der Wirksamkeit bei gleicher Sicherheit. Kritisch bleibt anzumerken, dass Patienten der Warfarin-Gruppe nur zu 81% einen INR ≥2 hatten [17,

Die EINSTEIN-EXTENSION-Studie, eine randomisierte doppelblinde Überlegenheitsstudie, rekrutierte Patienten, die für 6 oder 12 Monate mit Rivaroxaban oder einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelt wurden, und setzte nach Randomisierung die Therapie doppelblind mit Rivaroxaban 20 mg oder Plazebo für weitere 6 oder 12 Monate fort. Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren gleich wie bei EINSTEIN-DVT (1,3% VTE oder VTE-assoziierter Tod bei Rivaroxaban und 7,1% in der Plazebo-Gruppe; p<0,001). Der primäre Sicherheitsendpunkt war "major bleeding" (0,7% in der Rivaroxaban-Gruppe und 0% bei Plazebo; p<0,001). Rivaroxaban zeigte somit eine Überlegenheit bei ähnlicher bzw. vertretbarer Blutungsrate. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass ein Vergleich mit Warfarin sicher sinnvoller und geeigneter gewesen wäre, um eine weiterführende Langzeitprophylaxe zu untersuchen, da Warfarin in vorangegangenen Studien bereits ähnliche Wirksamkeit im Vergleich mit Plazebo gezeigt hatte [19, 20].

Für Dabigatran (150 mg zweimal täglich) zeigte die RE-CO-VER-Studie im Vergleich zu Warfarin die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von akuten venösen Thromboembolien [21]. Die AMPLIFY-Phase-III-Studie untersucht bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und/ oder Lungenarterienembolie die Therapie mit Apixaban (2mal 10 mg/Tag für 7 Tage, gefolgt von 2-mal 5 mg/Tag für 6 Monate) im Vergleich zur Standardtherapie mit Enoxaparin gefolgt von Warfarin (Bridging-Therapie). Die Studie ist noch nicht abgeschlossen [22].

Vorhofflimmern

Drei Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit der drei neuen oralen Antikoagulanzien - Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban - im Vergleich mit dem oralen Vitamin-K-Antagonisten Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern: RE-LY (Dabigatran), ROCKET-AF (Rivaroxaban) und ARISTOTLE (Apixaban) (Tab. 2). Alle drei verfolgten das gleiche Ziel: Den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit der prophylaktischen Wirkung von Dabigatran, Rivaroxaban bzw. Apixaban gegenüber Warfarin bezüglich Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nichtvalvulä-

Tab. 2. Basisdaten der DOAC-Studien zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall

Akronym	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
Studienmedikament	Dabigatran	Dabigatran	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin
Stichprobengröße	6015	6076	6022	7131	7133	9120	9081
Dosis	110 mg (2 x/Tag)	150 mg (2 x/Tag)	INR: 2-3	20 mg (1 x/Tag)	INR: 2-3	5 mg (2 x/Tag)	INR: 2-3
Alter [Jahre]	71,4	71,5	71,6	73	73	70	70
CHADS ₂ -Score	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,1	3,4	3,4	2,1	2,1
Prim. Endpunkt: Schlaganfall, TIA, systemische Embolie [%]	19,9	20,3	19,8	54,9	54,6	19,2	19,2



Tab. 3. Blutungskomplikationen in DOAC-Studien

Akronym	Studien- medikation	Dosis	Stich- probe	Blutun Alle we	gen esentlichen	Lebens	bedrohliche	Gastroi	ntestinale	Intrakr	anielle
				n	%/Jahr	n	%/Jahr	n	%/Jahr	n	%/Jahr
RE-LY	Dabigatran	110 mg (2 x/Tag)	6015	342	2,87*	147	1,24*	137	1,15	27	0,23*
	Dabigatran	150 mg (2 x/Tag)	6076	399	3,32	179	1,49*	188	1,56**	38	0,32*
	Warfarin	INR (2-3)	6022	421	3,57	218	1,85	126	1,07	90	0,76
ROCKET	Rivaroxaban	20 mg	7111	395	3,6	27	0,4*	224	3,2**	55	0,8*
	Warfarin	INR (2-3)	7125	386	3,4	55	0,8	154	2,2	84	1,2
ARISTOLE	Apixaban	5 mg (2 x/Tag)	9088	327	2,13*	n. v.	n. v.	105	0,76	52	0,33*
	Warfarin	INR (2-3)	9025	462	3,09	n. v.	n. v.	119	0,86	122	0,8
AVERROES	Apixaban	5 mg (2 x/Tag)	2808	44	1,4	4	0,1	12	0,4	11	0,4
	Acetylsalicyl- säure	81-324 mg	2791	39	1,2	6	0,2	14	0,4	13	0,4
EINSTEIN-DVT	Rivaroxaban	3 Wo. 2 × 15 mg, dann 1 × 20 mg/Tag	1731	14	0,8%	1	<0,1 %	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
	Enoxaparin/ Warfarin	INR (2-3)	1718	20	1,2 %	5	0,3%	n. v.	n. v.	n. v.	n. v.
EINSTEIN-Ext.	Rivaroxaban	20 mg (1 x/Tag)	602	4	0,7%	0	0%	3	0,5%	0	0%
	Plazebo	Plazebo	595	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

^{*} Signifikant geringer als Warfarin; ** signifikant mehr als Warfarin; n. v.: nicht vergleichbar

rem Vorhofflimmern. Die drei Studien haben den gleichen primären Wirksamkeitsendpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie, wobei "Schlaganfall" ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle einschließt. Das Risikoprofil bei Aufnahme in die Studien war unterschiedlich und wurde mit dem CHADS2-Score gemessen [23-26]. Für jedes der drei DOAC wurde ein günstigeres Wirkungs-Risiko-Profil in der Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen. Dennoch traten sowohl ischämische Schlaganfälle als auch schwere, insbesondere intrakranielle und gastrointestinale, selten auch tödliche Blutungen auf (Tab. 3).

Welche Aussagen liefern Gerinnungstests bei Einnahme von DOAC?

Nach Einnahme der DOAC werden Peakspiegel im Serum nach etwa zwei bis vier Stunden mit geringen substanzspezifischen Unterschieden erreicht (Tab. 1). Aufgrund der individuell unterschiedlich raschen gastrointestinalen Aufnahme resultiert eine relativ weite Varianz bezüglich der Anstiegssteilheit der Plasmaspiegel und auch hinsichtlich der Peakzeitpunkte. Nach Erreichen der Peakspiegel sinken die Plasmaspiegel in Abhängigkeit von den substanzspezifischen Halbwertzeiten (Tab. 1), woraus aufgrund der 1-mal täglichen (Rivaroxaban) bzw. 2-mal täglichen (Dabigatran und Apixaban) Applikation Plasmaspiegelverläufe ähnlich denen von 1-mal täglich gegebenem Fondaparinux bzw. 2-mal täglich appliziertem niedermolekularem Heparin resultieren.

Die Elimination der Wirksubstanzen erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß renal, sodass das Kumulationsrisiko bei Niereninsuffizienz in der Reihenfolge Dabigatran gefolgt von Rivaroxaban und Apixaban abnimmt. Der unterschiedliche hepatische Metabolismus und mögliche Arzneimittelinteraktionen aufgrund substanzspezifischer Cytochrom-P450-Stoffwechselwege können ebenfalls zu Variationen der Plasmaspiegelverläufe führen.

In Tabelle 4 ist die Beeinflussung der im klinischen Alltag häufig verwendeten Gruppenteste der Gerinnung angegeben. Dabei gilt es zudem zu berücksichtigen, dass die in den verschiedenen Laboren und Studien eingesetzten Testsysteme keine einheitlichen Ergebnisse liefern. Die DOAC beeinflussen aber darüber hinaus auch viele funktionelle Gerinnungsteste, wie sie zur Bestimmung von Einzelfaktoren oder Inhibitoren eingesetzt werden. Im klinischen Alltag gilt dies auch für Point-of-Care-Messungen (Veränderungen des INR/Quick durch die DOAC).

Für den klinischen Alltag bedeutet dies - wie auch für viele bisher eingesetzte Antikoagulanzien –, dass durch substanzspezifisch geeignete Auswahl von allgemein verfügbaren Labormethoden praktisch relevante Abschätzungen der zum Blutabnahmezeitpunkt vorliegenden antikoagulanzienbedingten Hämostaseveränderungen zu gewinnen sind, aber keine präzisen Plasmaspiegelbestimmungen. Grundsätzlich kann der Dabigatran-Spiegel mit dem Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test bestimmt werden. Das Verfahren ist in der Routine jedoch nicht flächendeckend verfügbar. Unter Berücksichtigung des letzten Einnahmezeitpunkts kann aufgrund der grundsätzlich ähnlichen Plasmaspiegelverläufe der DOAC eine Projektion der weiteren Antikoagulationsintensität erfolgen. In aller Regel ist dabei davon auszugehen, dass jenseits von 3 bis 4 Stunden (Dabigatran) bzw. 4 bis 5 Stunden (Rivaroxaban, Apixaban) nach Einnahme Peakspiegel erreicht bzw. überschritten sind, sodass jenseits dieser Zeitfenster bei Pausieren der Medikamenteneinnahme der Spiegel gemäß der jeweiligen Halbwertszeit sinkt. Bei Nierengesunden resultieren damit 24 Stunden nach

Tab. 4. DOAC und ihre Effekte auf ausgewählte Labormethoden

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
аРТТ	$\uparrow \uparrow$	↑ (↑)	(↑)
Prothrombinzeit (PTZ)	↑	↑ bis ↑↑	↑
Quick	\downarrow	\downarrow bis $\downarrow\downarrow$	\downarrow
INR	(↑)	↑ bis ↑↑	↑
TT (Thrombinzeit)	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	\leftrightarrow	(↑)
ECT (Ecarin clotting time)	$\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$	\leftrightarrow	\leftrightarrow
Anti-Xa-Aktivität	\leftrightarrow bis \uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$
Für die Praxis empfohlene	er Test		
"Peakwert-Test" ¹	aPTT	Anti-Xa-Aktivität (PTZ, aPTT)	Anti-Xa-Aktivität (PTZ, aPTT)
"Talwert-Test" ²	Π	Anti-Xa-Aktivität	Anti-Xa-Aktivität
Substanzspezifisches Testsystem	Hemoclot [®]	Anti-Xa-Aktivität (kalibriert)	Anti-Xa-Aktivität (kalibriert)

- ↑: leicht erhöht; ↑↑: erhöht; ↑↑↑: deutlich erhöht; ↑↑↑↑: über Messbereich erhöht; ↓: leicht erniedrigt; ↓↓: erniedrigt; ↔: unverändert;
- ¹ Allgemein verfügbarer Labortest, der Peakspiegel messtechnisch erfassen und qqf. Kumulation zu Peakzeitpunkten belegen kann;
- ² Allgemein verfügbarer Labortest, der in der Regel ausreichend sensitiv ist, um nach 12 bis 24 Stunden Talspiegel bei Therapiedosierung von DOAC zu detektieren

letzter Einnahme Plasmaspiegel, die keine klinisch relevante blutungsrisikoerhöhende Wirkung mehr haben und auch keine Verlängerung von aPTT (für Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) oder PTZ (Quickwert, INR; nur Rivaroxaban, Apixaban) bewirken. INR oder PTZ sollte nicht für die Einschätzung von Dabigatran-Spiegeln genutzt werden [27, 28]. Liefern die substanzspezifisch auszuwählenden Labormethoden Normalwerte, so ist damit eine klinisch gerinnungshemmende Restaktivität des DOAC zum Blutentnahmezeitpunkt faktisch ausgeschlossen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass bei der Interpretation von Gerinnungstesten unter therapeutischer Behandlung mit den DOAC der Zeitpunkt der Blutentnahme in Relation zur Tabletteneinnahme berücksichtigt werden muss. Im klinischen Alltag sind ausgewählte allgemein verfügbare Routinemethoden geeignet, um Peakspiegel und eindeutig blutungsrisikoerhöhende Arzneistoffkonzentrationen zu erfassen sowie Kumulationseffekte bzw. Überdosierungen (eine normale Ausgangshämostase vorausgesetzt) zu detektieren (Tab. 4). Grundsätzlich sind Testsysteme zur zuverlässigen Plasmaspiegelbestimmung der DOAC verfügbar, aber nicht allgemein implementiert. Für den Nachweis einer therapeutischen Antikoagulation mit DOAC stehen derzeit auch keine sensitiven und spezifischen Bed-Side-Schnelltests zur Verfügung.

Im Folgenden fassen wir die Empfehlungen für die einzelnen Substanzen zusammen:

Gerinnungstests bei Dabigatran

■ Nach oraler Einnahme des FIIa-Inhibitors Dabigatran werden nach zwei bis drei Stunden Peak-Plasmaspiegel erreicht, die zu einer aPTT-Verlängerung (1,5- bis 2-faches des oberen Referenzwerts [ORW]) führen. Normalwerte

- der aPTT jenseits der dritten Stunde nach Einnahme schließen therapeutische Dabigatran-Spiegel, die zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Blutungsrisikos führen, weitestgehend aus. Messwerte der aPTT allein reichen nicht aus, um die Indikation zur Thrombolyse beim akuten Schlaganfall zu stellen.
- Mittels Ecarin-Gerinnungszeit (ECT), Thrombinzeit oder Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test lassen sich auch geringe antikoagulatorisch wirksame Dabigatran-Spiegel (z.B. 12-Stunden- bzw. 24-Stunden-Talspiegel) nachweisen. Normalwerte schließen blutungsrisikoerhöhende Plasmaspiegel mit großer Sicherheit aus.
- INR oder PTZ können nicht für die Einschätzung der Dabigatran-Spiegel genutzt werden

Gerinnungstests bei Rivaroxaban oder Apixaban

- Nach oraler Einnahme der Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban oder Apixaban werden nach zwei bis vier Stunden Peak-Plasmaspiegel erreicht, die zu einer Verlängerung von PTZ (1,2- bis 2-faches des oberen Referenzwerts mit deutlicher Abhängigkeit von den eingesetzten Reagenzien) und aPTT (1,2- bis 1,6-faches des oberen Referenzwerts) führen. Dabei wirken Peakspiegel von Rivaroxaban stärker PTZ-verlängernd als solche von Apixaban. Normalwerte der PTZ und aPTT jenseits der vierten Stunden nach Einnahme schließen therapeutische Rivaroxaban-Spiegel, die zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Blutungsrisikos führen, weitestgehend aus. Normalwerte dieser beiden Teste reichen nicht aus, um ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Thrombolyse beim Schlaganfall auszuschließen.
- Mittels Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest lassen sich sowohl Peakspiegel (mit deutlicher Abnahme der zusätzlichen Faktor-Xa-Hemmung bei hohen Spiegeln, z.B. im Rahmen einer Kumulation) als auch geringe antikoagulatorisch wirksame Rivaroxaban- oder Apixaban-Spiegel (z.B. 12-Stunden-bzw. 24-Stunden-Talspiegel) zuverlässig nachweisen. Normalwerte eines der Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstests (mit oder ohne spezifische Kalibrierung für das jeweilige DOAC) schließen blutungsrisikoerhöhende Plasmaspiegel mit großer Sicherheit aus.

Blutungskomplikationen unter Therapie mit oralen Antikoagulanzien

Intrakranielle Blutungen

Intrakranielle Blutungen (hierunter verstehen wir: intraparenchymatöse, subdurale und subarachnoidale Blutungen) bleiben die am meisten gefürchteten Komplikationen einer Therapie mit oralen Antikoagulanzien. Von intrakraniellen Blutungen, die unter Vitamin-K-Antagonisten auftreten, ist bekannt, dass sich das Volumen dieser Blutungen innerhalb der ersten Stunden vergrößern kann ("Nachblutung") [29]. Dies erklärt die hohe Letalität von intrakraniellen Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten von bis zu 70%. Deshalb wird empfohlen, bei VKA-assoziierten intrakraniellen Blutungen die Gerinnung so schnell wie möglich zu normalisieren [30]. In den internationalen Leitlinien gibt es jedoch unterschiedliche Empfehlungen, wie dies erreicht werden soll. Neben dem Absetzen der Vitamin-K-



PPSB

(Prothrombinkomplex; auch: Prothrombin-Konzentrat): Blutprodukt, das in konzentrierter Form die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren Prothrombin (Faktor II), Prokonvertin (Faktor VII), Stuart-Prower-Faktor (Faktor X) und antihämophiler Faktor B (Faktor IX) enthält, außerdem Protein C und Protein S sowie Antithrombin und Heparin

Antagonisten wird uneingeschränkt empfohlen, Vitamin K zu geben, um den Effekt der Cumarin-Wirkung längerfristig auszugleichen (Halbwertszeit von Phenprocoumon: 7 Tage, Warfarin: 2 Tage, Acenocoumarol: 9 Stunden) [31]. Gleichzeitig wird empfohlen, die Gerinnung bzw. den INR durch die Gabe von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zu normalisieren, wobei kritisch angemerkt werden muss, dass diese Empfehlungen lediglich auf Plausibilität, nicht aber auf evidenzbasierten Erkenntnissen beruhen. Bisher hat keine prospektive, randomisierte Studie die Überlegenheit der Therapie mit Prothrombinkomplex (PPSB), also Gerinnungsfaktoren in konzentrierter Form (siehe Kasten und Tab. 5), gegenüber einer Therapie mit unkonzentriertem Fresh frozen Plasma (FFP) oder dem rekombinanten aktivierten Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa) gezeigt. Der Vorteil der Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat liegt in der schnellen Normalisierung des INR ohne größere Volumenbelastung, bedingt durch die höhere Konzentration an Gerinnungsfaktoren, bei einem, wenn auch möglicherweise gering, erhöhten Thromboembolierisiko. Die aktuell noch andauernde INCH-Studie, eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, vergleicht die Therapie mit Fresh frozen Plasma mit der Anwendung von Prothrombinkomplex bei Patienten mit VKA-assoziierten intrakraniellen Blutungen, um die Frage der schnelleren INR-Normalisierung zu beantworten [32].

Intrakranielle Blutungen unter Therapie mit DOAC

Das optimale Management bei intrazerebralen Blutungen unter den DOAC ist nicht bekannt. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Unter Therapie mit Apixaban (zweimal 5 mg) ereigneten sich in ARISTOLE signifikant weniger intrakranielle Blutungen (n=52; 0,4%/Jahr) als unter Warfarin (n=122, 0,8%/Jahr) [25]. Dabigatran führte in RE-LY in einer Dosierung von zweimal 110 mg/Tag bei 27 (0,2%/ Jahr) und mit zweimal 150 mg/Tag bei 36 (0,3%/Jahr) Patienten zu intrakraniellen Blutungen, wohingegen unter Warfarin bei 87 (0,74%/Jahr) Patienten intrakranielle Blutungen auftraten. Die Unterschiede zu Warfarin waren statistisch signifikant [23]. Eine kürzlich veröffentlichte Post-hoc-Analyse der intrakraniellen Blutungen in der RE-LY-Studie ergab, dass intrazerebrale Blutungen nicht nur unter Warfarin, sondern auch unter Dabigatran eine hohe Letalität (bis 60%) haben [33]. Unter Rivaroxaban erlitten 55 (0,8%/ Jahr) Patienten eine intrakranielle Blutung - signifikant weniger als unter Warfarin mit 84 (1,2%/Jahr) Patienten [26]. Zum Vergleich: Unter Acetylsalicylsäure (ASS) betrug die Rate intrakranieller Blutungen 0,4% pro Jahr in der AVERROES-Studie, die Apixaban mit ASS verglich [34]. Bei all diesen Vergleichen ist zu berücksichtigen, dass bei den Studienpopulationen gewisse Unterschiede bezüglich der initialen Schweregrade des Schlaganfalls und der zerebralen Vorschädigung bestehen.

Tab. 5. Hämostyptika

Wirkstoff/Präparation	Handelsname [®] (Beispiel)
Prothrombinkomplex-Konzentrat	Beriplex
(PPSB)	Cofact
	Octaplex
	PPSB-human SD Nano 300/Nano 600
	Prothromplex NF600
Fibrinogen-Konzentrat	Haemocompletten
Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa); INN: Eptacog alfa (aktiviert)	NovoSeven

Ob es unter DOAC auch beim Menschen zu "Nachblutungen" kommt und wie in dieser Situation verfahren werden könnte, ist bislang ungeklärt. In einem Tierexperiment wurden Volumenzunahmen der intrazerebralen Blutungen mit zunehmenden Dosen von Dabigatran bei Mäusen nachgewiesen [35]. In einem anderen Tierexperiment fanden sich jedoch keine Blutvolumenzunahmen [36]. Bei mit Rivaroxaban behandelten Kaninchen fand sich die Blutungszeit (am Ohr gemessen) nach Gabe von rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) reduziert, allerdings hatte dies keinen Effekt auf den Blutverlust [37]. Außerdem verkürzten Prothrombinkomplex-Konzentrat und rekombinanter Faktor VIIa die partielle Prothrombinzeit (PTT) und die Gerinnungszeit im Thrombelastogramm.

Die Frage, wie im Falle einer intrakraniellen Blutung unter DOAC beim Menschen, eine Nachblutung verhindert werden könnte, ist offen. Derzeit gibt es für keines der DOAC ein spezifisches Antidot [38]. Für Dabigatran befinden sich Entwicklungen noch nicht in einem Stadium der praktischen Anwendung [3, 39, 40]. In einem Tierexperiment führte PPSB konstanter als Fresh frozen Plasma zu einer Reduktion der Nachblutungsrate unter Dabigatran [35]. Eine dosisabhängige Reduktion der Zeit bis zur Gerinnselbildung und des Blutverlusts fand sich bei mit Dabigatran behandelten Kaninchen nach Gabe von Prothrombin-Konzentrat [41]. Inwieweit diese Experimente auf die Situation beim Menschen übertragbar sind, ist nicht geklärt. Eine Reihe von In-vitro-/Ex-vivo-Experimenten und tierexperimentellen Untersuchungen zur Wirkung von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), Fibrinogenkonzentrat oder rekombinantem humanem aktivierten Faktor VII (rFVIIa) zeigen für die verschiedenen DOAC unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. So untersuchten beispielsweise Eerenberg und Mitarbeiter die Wirkung von Prothrombinkomplex (PPSB) und Plazebo auf verschiedene Gerinnungsparameter bei zwölf freiwilligen Versuchspersonen, die mit Dabigatran (zweimal 150 mg) oder Rivaroxaban (zweimal 20 mg) vorbehandelt worden waren [42]. Dabigatran führte zu einer signifikanten Verlängerung der PTT, zu einem Absinken der ETP(endogenes Thrombin-Potenzial)-Nachlaufzeit (lag time), zu einer Verlängerung der Thrombinzeit (TT; über die obere Nachweisgrenze von 120 Sekunden) und einer signifikanten Verlängerung der Ecarin-Gerinnungszeit (ECT). Keiner dieser Tests normalisierte sich unmittelbar nach Gabe von PPSB oder Plazebo. Die PTT normalisierte sich nach 24 Stunden. Eine Blutungszeit wurde in dieser

Arbeit nicht bestimmt. Dieser Test hätte möglicherweise Änderungen unter Dabigatran gezeigt. Rivaroxaban verlängerte signifikant die Prothrombin-Zeit (PTZ) und senkte signifikant die ETP. Nach Gabe von PPSB normalisierten sich sowohl die PTZ als auch die ETP (dieser Effekt war über 24 Stunden nachweisbar), wohingegen Kochsalzlösung keinen Effekt auf diese Parameter hatte.

Eine abschließende Bewertung und evidenzbasierte Empfehlung - möglicherweise zu einem substanzspezifischen Vorgehen - zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung der DOAC kann derzeit nicht erfolgen. Trotz dieser limitierten Datenlage zur Anwendung der genannten Medikamente erscheint es plausibel, die Behandlung mit einem Hämostyptikum durchzuführen, das schnell (intravenös) und ohne große Volumenbelastung eine Anhebung von relevanten Gerinnungsfaktoren bzw. Gerinnselbildung gewährleistet, wie dies beispielsweise bei PPSB der Fall ist. Letztlich wird im klinischen Alltag auch die kurzfristige Verfügbarkeit ausschlaggebend für die Wahl des Hämostyptikums

Flüssigkeitsgabe und Induktion der Diurese erscheinen zur Verbesserung der renalen Elimination der DOAC sinnvoll. Dabigatran kann prinzipiell durch Dialyse [43], Rivaroxaban und Apixaban aufgrund der hohen Eiweißbindung nur durch Plasmapherese aus dem Blut entfernt werden. Die Anwendung der Dialyse oder der Plasmapherese in der Akutsituation erscheint aus zwei Gründen eingeschränkt: Erstens ist die Dialyse oder Plasmapherese in der Akutsituation oft nicht zeitnah praktikabel oder nur spezialisierten Zentren vorbehalten [44]. Zweitens benötigt die Elimination etwa eine Stunde. Dies erscheint uns aufgrund der akuten Nachblutungsgefahr nicht akzeptabel - eine mögliche Hämostase-Verbesserung mit Hämostyptika wie PPSB erfolgt innerhalb von zwei Minuten [45].

Bei intrakraniellen Blutungen unter Therapie mit DOAC sollten - analog dem Akutvorgehen bei Vitamin-K-Antagonisten - folgende Maßnahmen erwogen werden:

- 1. Absetzen oder Pausieren der DOAC
- 2. Bei kurz zurückliegender Einnahme (<2 Stunden) von Dabigatran Hemmung der Aufnahme durch Aktivkohle-Einnahme. Auch bei Rivaroxaban kann der Einsatz von Aktivkohle in Betracht gezogen werden. Bei Apixaban wird die Anwendung von Aktivkohle nach einer Einnahme von bis zu 3 Stunden empfohlen [Fachinfo].
- 3. Einmalige intravenöse Gabe von PPSB 30 U/kg. Bei Rivaroxaban kann außerdem die Gabe eines aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrats (aPCC) oder ein rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) in Betracht gezogen werden [Fachinfo]. Bei Apixaban kann nach Gabe von Fresh frozen Plasma bei lebensbedrohlichen Blutungen ebenfalls die Gabe von rFVIIa in Erwägung gezogen werden [Fachinfo].
- 4. Senkung des systolischen Blutdrucks unter 140 mm Hg
- 5. Bei subarachnoidalen Blutungen ist ein Coiling oder Clipping gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zu erwägen, sobald die Gerinnung sich normalisiert hat (Dabigatran: TT < 4-facher ORW, ECT < 2-facher ORW oder Hemoclot® [< 50 ng Dabigatran/ml]; Rivaroxaban und Apixaban: Gerinnungszeit im Anti-Xa-Aktivitätstest [<2-facher ORW] im Plasma

- bzw. Plasmaspiegel <100 ng/ml für Rivaroxaban und <10 ng/ml für Apixaban bei kalibriertem Testsystem sowie Normalwerten für aPTT und PTZ).
- 6. Bei subduralen Hämatomen ist nach Normalisierung der Gerinnung (vgl. Punkt 5) eine Entfernung bzw. Entlastung des Hämatoms in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung zu erwägen.

Gastrointestinale Blutungen unter Therapie mit DOAC

Das Vorgehen unterscheidet sich grundsätzlich nicht gegenüber dem Verhalten nach Blutungen bei Vitamin-K-Antagonisten. Zunächst geht es um die Beurteilung der Schwere der Blutung und der Lokalisation im Gastrointestinaltrakt. Bei geringer Aktivität und Schwere der Blutung sowie stabilen Kreislaufverhältnissen genügt in Anbetracht der kurzen Halbwertszeit der DOAC das Absetzen oder Pausieren der Substanz bei klinischer Beobachtung des Patienten. Kommt die Blutung unter klinischen Gesichtspunkten darunter zum Stillstand, bedarf es aber in jeden Fall einer elektiven Abklärung der Lokalisation und Ätiologie der Blutung mittels Gastroskopie und Koloskopie. Ein Verdacht auf mittlere Gastrointestinalblutung (MGI-Blutung) wird am effektivsten durch die Kapselendoskopie und die Ballonendoskopie differenzialdiagnostisch abgeklärt. Kommt es nach erneuter Gabe der Substanz zu einer weiteren Blutung, so ist die Ösophagogastroskopie zwar in jedem Fall initial zu wiederholen, danach empfiehlt sich aber die Untersuchung des MGI-Trakts.

Bei schwerer akuter Blutung unter DOAC sollte der Patient umgehend in eine Klinik mit der Option der 24-Stunden-Notfallendoskopie eingewiesen werden [46]. Findet sich eine umschriebene Blutungsquelle, erfolgt direkt die endoskopische Blutstillung mittels Unterspritzung, Clipping oder Thermokoagulation. Bei diffusen Blutungen aus beispielsweise multiplen Erosionen ist der Versuch einer endoskopischen Blutstillung nicht sinnvoll und sollte unterlassen werden. Mittels endoskopischer Blutstillung lassen sich mehr als 90% aller Blutungen stoppen. Sollte dies im Ausnahmefall nicht gelingen bzw. eine diffuse schwere Blutung vorliegen, kann die Gabe von Hämostyptika (z.B. PPSB) erwogen werden. Eine angiographisch geleitete Embolisation oder gar eine chirurgische Maßnahme sollte bei einer medikamentös induzierten Blutung nur mit Zurückhaltung betrachtet und interdisziplinär diskutiert werden.

Ebenso wie bei der Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt sollten bei durch DOAC ausgelösten Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt (UGI) embolisierende Verfahren oder chirurgische Eingriffe nicht notwendig sein. Wird durch die Ileokoloskopie eine UGI-Blutung ausgeschlossen, ist bei fortgesetzter Blutung eine diagnostische Abklärung des Dünndarms mittels Ballonenteroskopie angezeigt. Bei umschriebener Blutungsquelle erfolgt wiederum die endoskopische Blutstillung, die grundsätzlich jetzt auch im Dünndarm mit allen gängigen Verfahren möglich ist. Findet sich keine Blutungsquelle, dann wird der tiefste erreichte Dünndarmabschnitt mit submukosaler Injektion von Tusche markiert. Nach entsprechender Vorbereitung (intensivierte Koloskopievorbereitung) erfolgt dann frühestens einen Tag später die Ballonenteroskopie auf analem Wege [47].



Zusammenfassend empfehlen wir bei gastrointestinalen Blutungen:

- Bei gastrointestinalen Blutungen unter Einnahme von DOAC müssen zunächst Ausmaß und Lokalisation der Blutung festgestellt werden.
- Bei stehenden oder nicht-Hb-wirksamen Blutungen kann zunächst abgewartet werden.
- Bei lebensbedrohlichen Blutungen muss die Blutungsquelle mit invasiven Methoden ausgeschaltet werden.

Empfehlungen zur Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten unter DOAC-Therapie

Wie soll bei einem Patienten verfahren werden, der regelmäßig ein neues DOAC einnimmt, einen akuten ischämischen Schlaganfall erleidet und bei dem prinzipiell die Indikation zur Thrombolyse besteht? Für die Indikationen, Ein- und Ausschlusskriterien zur intravenösen Thrombolyse nach akutem Schlaganfall (per Label oder aber auch off Label) verweisen wir auf die einschlägige Literatur [48, 49]. Relative Kontraindikationen wie Alter über 80 Jahre, Diabetes mellitus und Schlaganfall in der Vorgeschichte oder aber NIHSS-Grenzwerte (nach unten und oben) finden je nach institutionellen Protokollen Anwendung. Obwohl die deutschen und europäischen Leitlinien keine INR-Grenzwerte definieren und eine intravenöse (IV-) Lyse unter oraler Antikoagulation als "kontraindiziert" betrachtet wird, lehnen sich die meisten Kliniken an die Empfehlung der amerikanischen Leitlinien an, nach denen bei einem INR < 1,7 lysiert werden kann. Andererseits gibt es Daten aus kleineren Studien, nach denen subtherapeutische INR-Werte trotzdem ein erhöhtes Blutungsrisiko unter einer Lyse mit rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA; Alteplase [Actilyse®]) bedingen [50]. Da in den meisten Kliniken die Thrombolyse nicht durch das Abwarten der Laborwerte verzögert wird, wird in dem seltenen Fall einer signifikanten Thrombozytopenie erst während der bereits laufenden Verabreichung von Alteplase reagiert und die Thrombolyse dann abgebrochen. Somit wird zur Verkürzung der Tür-Nadel-Zeit (Door-to-Needle-Time, DNT) ein optimierter Ablauf propagiert, der nach klinischer und CT-Evaluation sowie Point-of-Care-Test für Blutzucker und INR die Thrombolyse ermöglicht, nicht selten mit einer DNT unter 30 Minuten. Für die DOAC ist die Datenlage beschränkt. Fälle einer Thrombolyse unter begleitender Therapie mit Rivaroxaban sind nicht publiziert. Bis heute wurden drei Fälle publiziert, in denen ein Patient trotz einer Behandlung mit Dabigatran eine Thrombolyse erhielt [51-53]. Ein wesentlicher Aspekt bei DOAC ist die Frage nach dem letzten Einnahmezeitpunkt vor der Entscheidung zu einer IV-Lyse mit Alteplase.

Wir leiten aus der aktuellen Datenlage [51-55] folgende Handlungsempfehlungen für die Situation ab, in der alle Kriterien für eine IV-Thrombolyse eines akuten Schlaganfalls im 4,5-Stunden-Zeitfenster erfüllt sind und ein Patient eine unbekannte Menge eines DOAC eingenommen hat:

1. Dabigatran: Sind TT oder ECT oder Hemoclot® verfügbar und normal, besteht kein relevanter Dabigatran-Spiegel und es kann nach diesbezüglicher Aufklärung lysiert werden.

- 2. Dabigatran: Bei leichter bis mäßiger Verlängerung von TT (<4-facher oberer Referenzwert), ECT (<2-facher oberer Referenzwert) oder Hemoclot® (<50 ng Dabigatran/ ml) oder fehlender Verfügbarkeit dieser Laborwerte, aber normaler aPTT kann eine Thrombolyse nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung aus nachfolgenden Gründen erwogen werden: TT, ECT und Hemoclot®-Test reagieren so sensitiv, dass sie auch dann noch "Dabigatran-positive Werte" anzeigen, wenn niedrige Dabigatran-Spiegel vorliegen, die kein klinisch relevant erhöhtes Blutungsrisiko darstellen. Dies wäre in etwa mit der Situation eines INR von <1,7 bei Phenprocoumon-Einnahme vergleichbar, bei der beispielsweise in den USA beim Schlaganfall thrombolysiert wird. Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Abschätzung sollten unter anderem die Schwere des Syndroms, prognostische Einschätzung des Lyseerfolgs bzw. Faktoren berücksichtigt werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko unter "normalen" Lysebedingungen darstellen.
- 3. Rivaroxaban und Apixaban: Ist nach Rivaroxaban- bzw. Apixaban-Einnahme der Anti-Xa-Aktivitätstest im Plasma normal, kann nach diesbezüglicher Aufklärung lysiert werden.
- 4. Rivaroxaban und Apixaban: Analog zu Punkt 2 kann bei leicht bis mäßig erhöhter Gerinnungszeit im Anti-Xa-Aktivitätstest (<2-facher oberer Referenzwert) im Plasma bzw. Plasmaspiegel < 100 ng/ml für Rivaroxaban und <10 ng/ml für Apixaban bei kalibriertem Testsystem sowie Normalwerten für aPTT und PTZ eine Thrombolyse nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden.
- 5. Wenn bekannt ist, dass ein Patient innerhalb der letzten 48 Stunden DOAC eingenommen hat oder wenn eine relevante Nierenfunktionseinschränkung (CrCl <30 ml/ min) vorliegt, soll vor intravenöser Thrombolyse über ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgeklärt werden.
- 6. Die Entwicklung von sensitiven, aber auch spezifischen Schnelltests für den Nachweis einer wirksamen Antikoagulation mit DOAC und eine Etablierung von Grenzwerten zur Durchführung einer Thrombolysetherapie unter vitaler Indikation ist notwendig.
- 7. Bei distalen Verschlüssen der A. carotis interna oder proximalen Verschlüssen der A. cerebri media kann – analog zum Vorgehen unter Vitamin-K-Antagonisten - eine mechanische Rekanalisation erwogen werden.

Wiederbeginn der oralen Antikoagulation

Ein schwieriges therapeutisches Dilemma ist die Frage nach dem Wiederbeginn einer Antikoagulation nach einer intrakraniellen Blutung (ICB), insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern oder bei Patienten mit mechanischen Herzklappen und dem damit verbundenen hohen Thromboembolierisiko. Bei Wiederbeginn einer Antikoagulation ist das Risiko einer Nachblutung erhöht, außerdem besteht das Risiko einer Rezidiv-ICB mit einer Letalität von bis zu 50% [56, 57]. Das Risiko einer erneuten Blutung hängt vom Alter des Patienten, der Lokalisation der Blutung, genetischen Dispositionen (z. B. Vorliegen von Apolipoprotein ε2 oder &4) und der Anzahl der im MRT sichtbaren Mikroblutungen ab [58, 59]. Der optimale Zeitpunkt zum Wiederbeginn der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nach intrakraniellen Blutungen ist eine Kernfrage, die kontrovers beurteilt wird. Die American Heart Association und American Stroke Association (AHA/ASA) empfehlen den Wiederbeginn der VKA-Therapie 7 bis 10 Tage nach einer intrakraniellen Blutung, wogegen die European Stroke Initiative (EUSI) dies erst nach frühestens 10 bis 14 Tagen empfiehlt und andere Empfehlungen den optimalen Zeitpunkt erst nach 10 bis 30 Wochen sehen [60]. Inwieweit die neuen DOAC eine Alternative bei Wiederaufnahme einer oralen Antikoagulation darstellen, kann aufgrund nicht ausreichender Erfahrungen bzw. Studienlage derzeit nicht beantwortet werden, und noch viel weniger die Frage, wie nach einer intrakraniellen Blutung unter einem der neuen DOAC zu verfahren ist. Mathematische Modellierungen kommen zu dem Schluss, dass sich das Verhältnis von Nutzen zu ICB-Risiko unter Einnahme von DOAC im Vergleich zu Warfarin verbessert [61].

Der postoperative Wiederbeginn einer Therapie mit DOAC hängt vor allem von der Art des Eingriffs ab und sollte bei Operationen mit erhöhten Nachblutungsrisiko (z.B. nach großen Bauch- oder Beckenoperationen, neurochirurgischen Eingriffen oder Herz/Thoraxoperationen) später erfolgen als bei kleineren Eingriffen. Allgemein sollte die Therapie mit den DOAC erst dann wieder begonnen werden, wenn bedenkenlos mit intravenösem Heparin behandelt werden könnte. Hier liegt ein Unterschied zum Wiederbeginn einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, da die DOAC in wenigen Stunden eine volle Antikoagulation bewirken. Demzufolge wird der Wiederbeginn einer oralen Antikoagulation mit DOAC nach weniger invasiven chirurgischen Eingriffen frühestens nach 24 bis 36 Stunden empfohlen, nach Operationen mit erhöhtem Nachblutungsrisiko frühestens nach 2 bis 5 Tagen [62].

Fazit

Die neuen oralen Antikoagulanzien sind zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach orthopädischen Eingriffen und bei der Behandlung venöser Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien) der jeweiligen Standardtherapie bei gleicher Sicherheit in der Wirksamkeit nicht unterlegen. Die Anzahl der mit direkten oralen Antikoagulanzien (DOAC) behandelten Patienten wird aufgrund der einfacheren Handhabung und des im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten oder Enoxaparin günstigeren Nutzen-Risiko-Profils zunehmen. Derzeit stehen keine sensitiven und spezifischen Schnelltests für den Nachweis einer therapeutisch wirksamen Antikoagulation mit DOAC zur Verfügung. Deshalb sind die Entwicklung solcher Tests und die Etablierung von Grenzwerten zur Durchführung einer Thrombolysetherapie notwendig. Momentan kann der antikoagulatorische Effekt von Dabigatran mittels Thrombinzeit (TT), Hemoclot® oder Ecarin-Gerinnungszeit (ECT) in der Akutsituation zuverlässig abgeschätzt werden. Sind diese Werte im Normbereich, kann eine Thrombolyse durchgeführt werden. Für Rivaroxaban und Apixaban kann der antikoagulatorische Effekt im Anti-Xa-Aktivitätstest sicher nachgewiesen werden. Bei Normalwerten ist eine Thrombolyse möglich. Normalwerte für Prothrombinzeit (PTZ) und aktivierte Prothrombinzeit (aPTT) reichen bei DOAC-Vorbehandlung alleine nicht aus, um die Indikation zur Thrombolyse zu stellen, sie kann aber nach eingehender individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erwogen werden.

Zur Vorbeugung einer Blutvolumenzunahme nach intrakranieller Blutung unter DOAC erscheint nach gegenwärtiger Datenlage nach Absetzen des Antikoagulans die Gabe von Hämostyptika wie Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) plausibel. Bei intrakranieller Blutung unter Phenprocoumon wird die Normalisierung des INR durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat und Vitamin K empfohlen. Bei gastroinstestinalen Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und DOAC sind Ausmaß und Lokalisation der Blutung festzustellen. Bei geringen oder sistierenden Blutungen kann zunächst abgewartet werden, bei protrahierten Blutungen ist die Blutungsquelle mit invasiven Maßnahmen auszuschalten.

Interessenkonflikterklärung

TS ist Mitglied des Pradaxa Advisory Board für Boehringer Ingelheim; Forschungsprojekte des Universitätsklinikum Heidelberg wurden unterstützt von der Firma Octapharma.

CE erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Treatment of bleeding complications associated with new direct oral anticoaquiants

For long time vitamin K antagonists were the only available oral anticoagulants for clinical use. Several studies are now available on the direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate, and the two factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban for the indication of primary and secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation, prevention and treatment of venous thrombembolism and thromboprophylaxis in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. The new direct oral anticoagulants (DOAC) seem to be a safe and more convenient replacement for warfarin. Questions arise how to manage emergency situations like the management of intracranial or gastrointestinal bleedings and the indication for thrombolysis in acute stroke. Peak plasma levels of apixaban, dabigatran and rivaroxaban occur about 2 to 4 hours after intake. Elimination is dependent on renal function. There is a risk of accumulation during renal impairment which is highest in dabigatran followed by rivaroxaban, and apixaban leading to different dosing recommendation in case of kidney insufficiency. To date no bed-side tests are available that reliably assess the anticoagulatory effect of DOACs, nor is there an antidote. We recommend the use of the following tests in case of unknown intake of DOAC: Dabigatran-associated bleeding risk is minimized or can be neglected if Ecarin clotting time (ECT), thrombin time (TT), or Hemoclot®-Test is normal. Apixaban and rivaroxaban effects are ruled out if anti-factor-Xa activity is normal. The decision on pro or contra thrombolysis is an individual decision; thrombolysis in these cases is an off-label use. In case of intracranial bleeding the use of procoagulant drugs for example of prothrombin complex concentrates (PCC) seems the most plausible treatment. In case of severe gastrointestinal bleeding with life-threatening blood loss the bleeding source needs to be identified and treated by invasive measures. The use of procoagulant drugs might also be considered. However, there is very limited clinical experience with these products in DOAC.

Key words: New oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, coagulation tests, side-effects, complications, stroke, intracranial bleeding, gastrointestinal bleeding, thrombolysis, recommendations



Literatur

Das nachfolgende verkürzte Literaturverzeichnis enthält die Autorennamen und die Fundstelle. Das ausführliche Literaturverzeichnis mit den Titeln der zitierten Arbeiten finden Sie im Internet (http://www.arzneimitteltherapie. de) unter "Archiv", "Literatur", Heft 11/2012.

- 1. Harenberg J, Erdle S, Marx S, Kramer R. Semin Thromb Hemost 2012;38: 178 - 84
- 2. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Clin Pharmacokinet 2010;49: 259-68.
- 3. van Ryn J, Litzenburger T, Waterman AD, Canada K, et al. ACC11, 60th Ann Sci Sess and Expo and i2 Summit "Innovation in Intervention" of the American College of Cardiology. New Orleans, 2011.
- 4. Bayer HealthCare. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®: Xarelto. 2012. 29.11.2010.
- 5. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapseln, April 2012.
- 6. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, et al. N Engl J Med 2008; 358:2765-75.
- 7. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, et al. N Engl J Med 2008; 358:2776-86.
- 8. Turpie AG, Bauer KA, Davidson B, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:35.
- 9. Burness CB, McKeage K. Drugs 2012;72:963-86.
- 10. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, et al. Thromb Haemost 2011;105:721-9.
- 11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, et al. J Thromb Haemost 2007;5:2178-85.
- 12. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, et al. J Arthroplasty 2009;24:1-9.
- 13. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, et al. N Engl J Med 2010;363:2487-98. 14. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, et al. Lancet 2010;375:807-15.
- 15. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, et al. N Engl J Med 2009;361:594-604
- 16. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Circulation 2007;116:180-7.
- 17. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. Blood 2008;112:2242-7.
- 18. EINSTEIN-Investigators T. N Engl J Med 2010;363:2499-510.
- 19. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. N Engl J Med. 2003;349:631-9.
- 20. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. N Engl J Med 2003;348:1425-
- 21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, et al. N Engl J Med 2009:361:2342-52
- 22. Bristol-Myers Squibb. A safety and efficacy trial evaluating the use of apixaban in the treatment of symptomatic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. NCT00643201.
- 23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. N Engl J Med 2009:361:1139-51.
- 24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, et al. N Engl J Med 2010;363:1875-6.
- 25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.
- 26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. N Engl J Med 2011;365:883-91.
- 27. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Am J Med 2012;125:417-20.
- 28. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Thromb Haemost 2010;103:1116-27
- 29. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, et al. Neurology 2004;63:1059-64.
- 30. Steiner T, Forsting M, Haman G, Schwab S, et al. Intrazerebrale Blutungen. In: Diener H-C, Putzki N, Berlit P, Hacke W, et al. (eds.). Leitlinien für Diagnose und Therapie neurologischer Krankheiten. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008: 317-33.
- 31. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijdicks EF, et al. Stroke 2011;42:2333-5.

- 32. Steiner T, Freiberger A, Griebe M, Hüsing J, et al. Int J Stroke
- 33. Hart RG, Diener H-C, Yang S, Connolly SJ, et al. Stroke 2012;43:1511-7.
- 34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al. N Engl J Med 2011:364:806-17.
- 35. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, et al. Stroke 2011;42:3594-9.
- 36. Lauer A, Cianchetti FA, Van Cott EM, Schlunk F, et al. Circulation 2011:124:1654-62.
- 37. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, et al. Anesthesiology 2012;116:94-102.
- 38. Bauer KA. Am J Hematol 2012;87(Suppl 1):S119-26. Doi:10.1002/ ajh.23165.
- 39. van Ryn J, Litzenburger T, Waterman AD, Canada K, et al. An antibody selective to dabigatran safely neutralizes both dabigatran-induced anticoagulant and bleeding activity in in-vitro and in-vivo models (Abstract). ISTH 2011, 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) and 57th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC). Kyoto, 2011.
- 40. van Ryn J, Litzenburger T, Waterman AD, Canada K, et al. An antibody selective to dabigatran safely neutralizes both dabigatran-induced anticoagulant and bleeding activity in in-vitro and in-vivo models (Poster). ISTH 2011, 23rd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) and 57th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC). Kyoto, 2011.
- 41. Zeitler S, Pragst I, Dörr B, Kaspereit F, et al. Beriplex P/N restores haemostasis after dabigatran overdosing in an acute rabbit bleeding model. 16th World Congress on Heart Disease, Annual Scientific Session, Vancouver, 2011.
- 42. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, et al. Circulation 2011;124:1573-9
- 43. Wagner F, Peters H, Formella S, Wiegert E, et al. Circulation 2011;124:Abstract A13303.
- 44. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. N Engl J Med 2011;365:2039-40.
- 45. Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, et al. Intensive Care Med 2007;33:721-5
- 46. Lim LG, Ho KY, Chan YH, Teoh PL, et al. Endoscopy 2011;43:300-6.
- 47. May A, Farber M, Aschmoneit I, Pohl J, et al. Am J Gastroenterol 2010;105:575-81.
- Thomalla G, Kohrmann M, Rother J, Schellinger PD. Fortschr Neurol Psychiatr 2007;75:343-50.
- 49. Thomalla G, Ringleb P, Kohrmann M, Schellinger PD. Nervenarzt 2009;80:119-20, 22-4, 26 passim.
- 50. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijdicks EF, et al. Stroke 2011;42:2333–5.
- 51. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, et al. Cerebrovasc Dis 2010;30:533-4.
- 52. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, Buisan J, et al. Thromb Haemost 2011:106:178-9.
- 53. Naranjo IC, Portilla-Cuenca JC, Caballero PEJ, Calle Escobar ML, et al. Cerebrovasc Dis (Switzerland) 2012;32:614-5.
- 54. Dempfle CE, Hennerici MG. Cerebrovasc Dis 2010;30:203-5.
- 55. Dempfle CE, Hennerici MG. Cerebrovasc Dis 2011;32:616-9.
- 56. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, et al. Stroke 2003;34:1710-1.
- 57. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Stroke 2010;41:2108-29
- 58. Broderick JP, Connolly ES, Feldman E, Hanley D, et al. Stroke 2007:38:e391-413.
- 59. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, et al. Stroke 2004;35:1415–20.
- 60. Majeed A, Kim Y, Roberts R, Holmström M, et al. Stroke 2010;41:
- 61. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011:4:14-21.
- 62. Alberts JM, Bernstein R, Naccarelli G, Garcia D. Stroke 2012;43:271-9.

Blutungskomplikationen unter **Antikoaqulanzien**

Fragen zum Thema

1. Welcher Wirkungsmechanismus ist falsch?

- A Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hemmen die Synthese mehrerer Gerinnungsfaktoren
- B Dabigatran ist ein direkter Inhibitor des Faktor IIa
- C Rivaroxaban hemmt Faktor Xa direkt und reversibel
- D Apixaban hemmt Faktor Xa indirekt, aber irreversibel

2. Wofür ist keines der neuen oralen Antikoagulanzien zugelassen?

- A Prophylaxe venöser Thromboembolien nach orthopädischen Operationen (elektiver Hüft-/Kniegelenkersatz)
- B Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern
- C Behandlung tiefer Beinvenenthrombosen
- D Langzeit-Antikoagulation nach akutem Koronarsyndrom

3. Einfluss auf Gerinnungstests: Was ist falsch?

- A Ein multipler Mangel an Gerinnungsfaktoren bewirkt eine Erhöhung der International normalized Ratio (INR)
- B Eine Hemmung des Faktor IIa bewirkt eine Erhöhung der Ecarin-Clotting-Time (ECT) und der Thrombinzeit (TT)
- C Eine Hemmung des Faktors Xa bewirkt eine Erhöhung des INR-Werts und der Prothrombinzeit (PTZ)
- D Bei Faktor-Xa-Hemmung ist die Anti-Xa-Aktivität erniedrigt

4. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist falsch?

- A VKA haben eine Halbwertszeit von mehreren Tagen
- B Dabigatran wird zu 80% renal eliminiert
- C Rivaroxaban hat eine Bioverfügbarkeit von 80%
- D Apixaban hat eine Plasma-Halbwertszeit von nur 4 h

5. Beurteilung der Wirkung der neuen direkten oralen Antikoagulanzien (DOAC): Was ist richtig?

- A Für den Nachweis einer therapeutischen Antikoagulation durch DOAC gibt es geeignete Bed-Side-Schnelltests
- B Für keines der DOAC gibt es ein Verfahren zur Bestimmung der Wirkstoff-Konzentration im Plasma
- C Nach Erreichen der Spitzenspiegel ist bei Pausieren der Einnahme mit einem Nachlassen der Wirkung zu rechnen
- D Bei Nierengesunden ist 12 h nach der letzten Einnahme nicht mehr mit einer relevanten Wirkung zu rechnen

6. Intrakranielle Blutungen (ICB): Was ist falsch?

- A ICB unter VKA haben eine Letalität von bis zu 70%
- B Bei Auftreten von ICB unter VKA soll das Antikoagulans abgesetzt und Vitamin K gegeben werden
- C Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) war unkonzentriertem Fresh frozen Plasma noch in keiner prospektiven, randomisierten Studie zur Therapie von ICB überlegen
- D In der INCH-Studie wird PPSB mit rekombinantem Faktor VIIa bei VKA-assoziierten ICB verglichen

7. ICB unter DOAC: Was ist richtig?

A ICB sind unter DOAC gleich häufig wie unter Warfarin

- B ICB unter DOAC zeigen anders als ICB unter VKA keine Tendenz zum Nachbluten und haben daher eine wesentlich bessere Prognose
- C Zum Einsatz von Hämostyptika bei Blutungen unter DOAC gibt es bislang nur sehr wenige klinische Daten
- D Bei Auftreten einer ICB unter DOAC wird als erste Notfallmaßnahme eine Entfernung des Antikoagulans durch Dialyse oder Plasmapherese empfohlen

8. Gastrointestinale (GI-) Blutungen unter DOAC: Was ist falsch?

- A Wie bei GI-Blutungen unter VKA muss zunächst die Schwere und Lokalisation der Blutung beurteilt werden
- B Bei leichten Blutungen genügt es oft, das Antikoagulans abzusetzen und den Patienten zu beobachten
- C Bei lebensbedrohlichen Blutungen muss eine Notfallendoskopie durchgeführt werden
- D Gelingt bei schweren Blutungen keine endoskopische Blutstillung, ist eine chirurgische Intervention unumgänglich

9. Intravenöse Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall: Was ist falsch?

- A Unter VKA kann bei einem leicht erhöhten INR < 1,7 lysiert werden, wobei das Blutungsrisiko erhöht ist
- Wenn der ECT-Wert unter Dabigatran- bzw. die Anti-Xa-Aktivität bei Rivaroxaban- und Apixaban-Therapie normal sind, kann eine Thrombolyse erfolgen
- C Bei der Entscheidung über eine Thrombolyse sind der Zeitraum seit der letzten Einnahme eines DOAC und die Nierenfunktion zu berücksichtigen
- D Alter > 80 Jahre und Diabetes mellitus gelten als absolute Kontraindikation für eine Thrombolyse

10. Welche Aussage zum Wiederbeginn ist falsch?

- A Zum Wiederbeginn einer Therapie mit VKA nach ICB gibt es unterschiedliche Empfehlungen
- B Wann eine Therapie mit DOAC nach ICB wieder aufgenommen werden soll, ist noch relativ unklar
- C Der Wiederbeginn einer Therapie mit DOAC nach Operationen hängt von der Art des Eingriffs ab
- D Postoperativ kann wieder mit einem DOAC begonnen werden, wenn der Patient auch bedenkenlos mit einem VKA behandelt werden könnte

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 9/2012

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Blutungskomplikationen unter Antikoagulanzien

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2011/395; 1.1.2012-15.1.2013) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung 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		Abo	nnentennur	nmer*			
Straße							
PLZ/Ort							
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu hab	en. Datum, Unterschrift						
oder auf Ihrer Rechnung. Unleserlich oder nicht eindeu	e Abonnentennummer finden Sie a tig ausgefüllte Fragebögen können		oeitet werd	en.	der zwo	eiten R	aute (#)
Ihr Fortbildungspunkt			Antwo (nur ei		ort pro Fr	age)	
Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum:	Γ	٦	1	Α	В	С	D
 November 2012 bis Dezember 2012) 	L		2				
13. Determed 2012)	AMT-Redaktion, Stuttgart		3				
Datum	Unterschrift		4				
			5				
	gen zusammen mit einem adressi bis zum 15. Dezember 2012 (Eing		6				
			7				
			8				
Arzneimitteltherapie Postfach 101061			9				
			10				

70009 Stuttgart

Aus Forschung & Entwicklung

Schlaganfall

Tenecteplase zur Behandlung des akuten ischämischen Insults

In einer kleinen Phase-IIb-Studie war Tenecteplase klinisch besser wirksam als Alteplase und führte zu einem höheren Prozentsatz zu einer Reperfusion der verschlossenen intrakraniellen Arterie.

Die thrombolytische Therapie mit rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) in Form von Alteplase (Actilyse®) ist die einzig verfügbare kausale Therapie des ischämischen Insults. Tenecteplase (Metalyse®) ist eine genetische Variante von Alteplase und hat eine längere Halbwertszeit. Es ist zur thrombolytischen Therapie bei Herzinfarkt zugelassen. In Hinblick auf einen möglichen Einsatz bei ischämischem Schlaganfall wurde die vorliegende Dosisfindungsstudie durchgeführt.

Studiendesign

In die Phase-IIb-Studie wurden 75 Patienten mit akutem ischämischem Insult aufgenommen. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten pro Kilogramm Körpergewicht entweder 0,9 mg Alteplase oder Tenecteplase in einer Dosierung von 0,1 mg oder 0,25 mg. Alteplase wurde als einstündige Infusion mit einem initialen Bolus von 10% der Gesamtdosis verabreicht, Tenecteplase als Bolusinfusion. Das Zeitfenster für die Therapie betrug sechs Stunden.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem hemisphärischen Insult, die einen Wert auf der NIHSS (National Institute of Health stroke scale) von mindestens 4 von 42 möglichen Punkten aufwiesen. Außerdem wurden Kriterien der Computertomographie (CT) verwendet: Die Patienten mussten einen in der CT-Angiographie nachweisbaren Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie haben; Patienten mit akuten Verschlüssen der Arteria carotis interna oder mit vertebrobasilären Verschlüssen wurden ausgeschlossen. In der CT-Perfusionsmessung musste die Region mit mangelhafter

Perfusion, das sogenannte Perfusionsdefizit, mindestens 20% größer sein als der Kern des Infarkts und mindestens 20 ml umfassen.

Es gab zwei primäre Endpunkte: zum einen den Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu einer Reperfusion kam (gemessen mit der Kernspintomographie nach 24 Stunden), zum anderen die Verbesserung des klinischen Befunds nach 24 Stunden, gemessen mit der NIHSS. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 90 Tagen und eine Besserung der neurologischen Ausfälle um mindestens 8 Punkte auf der NIHSS.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel etwa 70 Jahre alt und hatten einen mittleren NIHSS-Score von 14. Das Zeitfenster bis zum Behandlungsbeginn betrug im Schnitt drei Stunden. Die meisten Patienten hatten einen proximalen oder distalen Mediaverschluss.

Die Rückbildung des Perfusionsdefizits betrug in der Alteplase-Gruppe 55% und in der Tenecteplase-Gruppe 79%, der Unterschied war statistisch signifikant (p=0,004). Die Verbesserung auf der NIHSS-Skala nach 24 Stunden betrug 3 Punkte bei Alteplase und 8 Punkte bei Tenecteplase (p<0,001). Symptomatische intrakranielle Blutungen gab es 3-mal bei Alteplase- und 2-mal bei Tenecteplase-Behandlung. Eine sehr gute oder gute Erholung, definiert als mRS-Score von 0 bis 2, nach 90 Tagen hatten in der Alteplase-Gruppe 11 (44%) und in der Tenecteplase-Gruppe 36 (72%) Patienten (p=0,02). Einen mRS-Score von 0 oder 1 hatten 10 bzw. 27 Patienten (p=0,25). Innerhalb der beiden Dosierungen von Tenecteplase war die höhere Dosis signifikant wirksamer als die niedrige Dosis.

Kommentar

Diese kleine Phase-IIb-Studie aus Australien ist sehr ermutigend, da sie nahelegt, dass bei Patienten mit Perfusionsdefizit und CT-angiographischem Nachweis eines intrakraniellen Gefäßverschlusses Tenecteplase besser wirksam ist als Alteplase. Dieser Therapieerfolg wird nicht durch eine höhere Rate von zerebralen Blutungen erkauft. Es muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Patientenzahlen in dieser Phase-IIb-Studie sehr klein sind, was insgesamt die Übertragbarkeit der Studie in den klinischen Alltag beeinträchtigt. Grund für die kleine Patientenzahl waren die sehr engen Einschlusskriterien, die dazu führten, dass von 2768 Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn gescreent wurden, nur 127, also weniger als 5%, für die Studienteilnahme infrage kamen. Zunächst müsste noch eine große Phase-III-Studie mit einem Vergleich der hohen Dosis von Tenecteplase und Alteplase erfolgen, bevor sich die systemische Thrombolyse bei akutem ischämischem Insult ändert. Positiv anzumerken ist, dass die Autoren Patienten ausgewählt haben, die überhaupt von einer Thrombolyse profitieren können, nämlich Patienten mit nachgewiesenem Verschluss einer intrakraniellen Arterie und Perfusionsdefiziten in der CT-Perfusionsmessung.

Quelle

Parsons M, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2012;366:1099-107.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Multiple Sklerose

Alemtuzumab, eine neue Therapieoption in der klinischen Prüfung

Die verfügbaren Optionen zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) werden in naher Zukunft sehr wahrscheinlich durch weitere, noch in der klinischen Entwicklung befindliche Medikamente erweitert. Vielversprechende Studienergebnisse zur MS-Therapie mit Alemtuzumab wurden bei einer von Bayer HealthCare veranstalteten Pressekonferenz in Berlin präsentiert [1].

Alemtuzumab (Campath-1H, Kasten) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet ist. Dieses wird auf zahlreichen Zellen des Immunsystems exprimiert, unter anderem auf B- und T-Lymphozyten. Der Antikörper bewirkt eine Komplementvermittelte Depletion CD52-positiver Immunzellen, was unter anderem dazu führt, dass CD4-positive T-Zellen sehr lange unterdrückt werden. Man geht heute davon aus, dass diese T-Zellen bei der multiplen Sklerose als Initiatoren der Entzündung jenseits der Blut-Hirn-Schranke eine wichtige Rolle spielen.

Erste Hinweise auf eine ausgeprägte Wirksamkeit des CD52-Antikörpers bei multipler Sklerose lieferte eine 48-wöchige "Proof-of-Concept"-Studie (58 Patienten), in der Alemtuzumab die jährliche Schubrate bei Patienten mit schubförmiger MS gegenüber dem Ausgangswert um etwa 90% verringerte; bei Patienten mit sekundär progredienter MS ging sie von 0,7 auf 0,001 zurück (jeweils p < 0.001) [2].

5-Jahres-Ergebnisse aus Phase II

In die daraufhin initiierte dreiarmige Phase-II-Studie CAMMS223 (Campath-1H in multiple sclerosis 223) wurden 334 nicht vorbehandelte Patienten mit früher schubförmiger MS eingeschlossen [3]. Geprüft wurden zwei Dosierungen des Antikörpers sowie eine aktive Therapie mit dreimal wöchen-

Es stand in der AMT

Multiple Sklerose. Alemtuzumab versus Interferon beta-1a in frühen Stadien der multiplen Sklerose. AMT 2009;27:286-7. Abonnenten finden diesen Beitrag auch auf der Homepage der AMT!

tich 44 µg Interferon beta-1a subkutan (Rebif®). Alemtuzumab wurde als Zyklustherapie gegeben: Initial erhielten die Patienten an fünf aufeinander folgenden Tagen jeweils eine Infusion. Nach zwölf Monaten folgte ein zweiter Zyklus, bestehend aus jeweils einer Infusion an drei aufeinander folgenden Tagen. Ein Teil der Patienten erhielt zu Beginn des dritten Jahres einen weiteren Zyklus mit drei Infusionen.

Über einen Zeitraum von drei Jahren reduzierte Alemtuzumab die jährliche Schubrate gegenüber dem Interferon um etwa 75% (p<0,001; beide Dosierungen gepoolt). Obwohl ein Großteil der mit Alemtuzumab behandelten Patienten aus Sicherheitsgründen nach dem zweiten Zyklus keine weiteren Infusionen erhalten hatte, hielt die Wirkung des Antikörpers bis zum Ende des dreijährigen Studienzeitraums an. Daten aus der Nachbeobachtungsphase zeigen, dass der Anteil der Patienten bestätigter Behinderungsprogression unter Alemtuzumab nach insgesamt fünf Jahren mit 13% noch immer signifikant geringer war als unter der Interferon-Therapie mit 38% (p<0,0001) [4]. Im Mittel war der Behinderungsgrad bei den mit Alemtuzumab behandelten Patienten nach fünf Jahren sogar leicht rückläufig ein in der MS-Therapie bislang einmaliges Ergebnis.

Fast 30% der mit Alemtuzumab behandelten Patienten entwickelten eine Schilddrüsenfehlfunktion, die mit einer oralen Standardtherapie in der Regel gut beherrschbar war. Bei sechs Patienten trat eine idiopathische thrombozytopenische Purpura auf. Sie endete in einem Fall tödlich, vier Patienten konnten erfolgreich behandelt werden und ein weiterer benötigte keine Therapie.

Alemtuzumab wurde in Europa 2001 unter dem Handelsnamen MabCampath® zur Behandlung von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) zugelassen. Im August 2012 nahm der Hersteller Genzyme (Sanofi-Aventis-Gruppe) das Medikament allerdings freiwillig vom Markt zurück. Als Begründung gab der Hersteller an, er wolle sicherstellen, dass Alemtuzumab bei Patienten mit multipler Sklerose nur im Rahmen von klinischen Prüfungen angewendet wird. Nach Ansicht der AkDÄ hat die Marktrücknahme rein kommerzielle Gründe (siehe Notizen AMT 10/2012).

Red.

Phase III

In der 24-monatigen Phase-III-Studie CARE-MS I (Comparison of alemtuzumab and Rebif® efficacy in multiple sclerosis I, CAMMS323) verringerte Alemtuzumab die jährliche Schubrate im Vergleich zu subkutanem Interferon beta-1a um 55% (p<0,0001) [5]. Hinsichtlich des Gesundheitszustands ergab sich für Alemtuzumab im MSFC(Multiple sclerosis functional composite)-Score ebenfalls ein signifikanter Vorteil (p=0.012).

Eine weitere Phase-III-Studie (CARE-MS II, CAMMS324) ist inzwischen ebenfalls abgeschlossen. Erste Ergebnisse wurden im April 2012 auf dem Jahreskongress der American Academy of Neurology (AAN) vorgestellt [6].

Eine ausführliche Veröffentlichung beider Phase-III-Studien steht noch aus.

Ouellen

- 1. Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln, Dr. med. Sven Schippling, Zürich. Pressekonferenz "Innovationen, Kooperationen und Visionen in der Neurologie", Berlin, 2. März 2012, veranstaltet von Bayer HealthCare.
- Coles AJ, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. Evidence from monoclonal antibody therapy. J Neurol 2006;253:98-108.
- The CAMMS223 Trials Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1786-801.
- Coles AJ, et al. Alemtuzumab long-term safety and efficacy: five years of the CAMMS223 trial. ECTRIMS 2010, Poster 410.
- Coles AJ, et al. Efficacy and safety results from CARE MS-1: a phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon beta-1a. ECTRIMS 2011. Poster 151
- 6. Genzyme, a Sanofi Company. Pressemitteilung vom 24.4.2012.

Dr. rer. nat. Matthias Herrmann, Berlin

Dimethylfumarat (BG-12)

Orale Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose

Oral verabreichtes Dimethylfumarat reduzierte bei Patienten mit schubförmiger MS die Schubrate, das Ausmaß der Behinderungsprogression und die Zahl der Läsionen im Kernspintomogramm (MRT). Dies ergaben zwei Phase-III-Studien, die Ende September 2012 publiziert wurden.

Dimethylfumarat (BG-12) wird als magensaftresistente Zubereitung zur oralen Applikation klinisch geprüft. BG-12 und sein wichtigster Metabolit Monomethylfumarat aktivieren den Nrf2(Nuclear factor E2-related)-Transkriptionsweg. Dieser ist für oxidative Stressreaktionen und die Immunhomöostase wichtig. Die Aktivierung des Nrf2-Stoffwechselwegs schützt Oligodendrozyten und Neuronen vor entzündlichen und metabolischen Schäden. Zusätzlich kann Dimethylfumarat die Entzündung verringern oder beseitigen, indem es die Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen hemmt. In zwei Phase-III-Studien wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von BG-12 bei Patienten mit schubförmiger ("relapsing-remitting") multipler Sklerose untersucht.

DEFINE-Studie

In der doppelblind durchgeführten Phase-III-Studie DEFINE (Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting MS) [1] erhielten 1234 Patienten mit schubförmiger MS randomisiert

- BG-12 2-mal täglich 240 mg (n=410),
- BG-12 3-mal täglich 240 mg (n=416)
- Plazebo (n=408).

Die Patienten hatten in den vorangegangenen 12 Monaten im Mittel 1,3 Schübe gehabt. Etwa 40% der Patienten hatten schon einmal eine MSspezifische Pharmakotherapie (meist ein Interferon) erhalten.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit erneutem Schub innerhalb von zwei Jahren gemäß Schätzung aus der Kaplan-Meier-Analyse. Zu den weiteren Endpunkten gehörten die jährliche Schubrate, die Zeit bis zur bestätigten Progression der Behinderung und MRT-Befunde.

In den beiden BG-12-Gruppen kam es mit 27 bzw. 26% bei signifikant we-

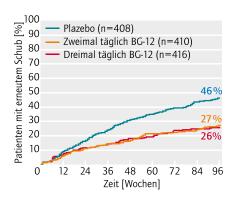


Abb. 1. Primärer Endpunkt der DEFINE-Studie: Die Schubrate wurde durch BG-12 im Vergleich zu Plazebo signifikant verringert [nach 1]

niger Patienten innerhalb von zwei Jahren zu einem Schub als in der Plazebo-Gruppe mit 46% (Abb. 1). Das Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall) betrug

- bei zweimal täglicher Gabe (480 mg) 0,51 (0,40-0,66); p<0,001,
- bei dreimal täglicher Gabe (720 mg) 0,50 (0,39-0,65); p<0,001.

BG-12 reduzierte somit das Schubrisiko im Vergleich zu Plazebo um 49% bzw. um 50%. In beiden Verum-Gruppen wurde die Zeit bis zum ersten Schub mit 87 bzw. 91 Wochen signifikant verlängert im Vergleich zu Plazebo (38 Wochen). Die jährliche Schubrate betrug unter zweimal täglich BG-12 0,17, unter dreimal täglich BG-12 0,19 und unter Plazebo 0,36, sie wurde also durch die BG-12-Behandlung um 53% bzw. 48% verringert (p < 0,001).

Eine Progression der Behinderung erfuhren in der Plazebo-Gruppe 27% der Patienten. Durch BG-12 wurde das Risiko der Behinderungsprogression um 38% (2-mal täglich; p=0,005) bzw. um 34% (3-mal täglich; p=0,01) gesenkt.

CONFIRM-Studie

In der Phase-III-Studie CONFIRM (Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) [2] erhielten 1417 Patienten mit schubförmiger MS randomisiert

- \blacksquare BG-12 2-mal täglich 240 mg (n=359),
- \blacksquare BG-12 3-mal täglich 240 mg (n = 345),
- Glatirameracetat 20 mg/Tag s.c. (n=350; verblindet für das Studienpersonal, nicht für Patienten) oder
- Plazebo (n=363).

Die Patienten hatten in den vorangegangenen 12 Monaten im Mittel 1,4 Schübe gehabt. Etwa 30% der Patienten waren vorbehandelt.

Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate. Der Anteil der Patienten mit erneutem Schub innerhalb von zwei Jahren wurde als sekundärer Endpunkt erfasst; auch die weiteren Endpunkte waren ähnlich wie in der DEFINE-Studie.

Die jährliche Schubrate betrug 0,22 unter zweimal täglich und 0,20 unter dreimal täglich BG-12 sowie 0,40 unter Plazebo, was einer Verringerung durch BG-12 um 44 bzw. 51% entsprach (p<0,001). Glatirameracetat senkte die jährliche Schubrate um 29% im Vergleich zu Plazebo (p=0,01). Die Gabe von 480 mg/Tag BG-12 reduzierte das Schubrisiko um 34% (p=0,002), mit 720 mg/Tag sank es um 45% (p<0,001) und mit Glatirameracetat um 29% (p=0,01) im Vergleich zu Plazebo.

Das Risiko der Behinderungsprogression wurde in allen drei Verum-Gruppen im Vergleich zu Plazebo (Progression bei 17% der Patienten) nicht signifikant verringert.

Gute Verträglichkeit

Die Substanz war gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in beiden Studien waren gastrointestinale Beschwerden (ca. 40%), Gesichtsrötung und Flush (ca. 35%) sowie eine leichte Lymphopenie.

Fazit

Die Befunde der beiden Studien weisen darauf hin, dass BG-12 eine geeignete orale Initialtherapie für Patienten mit schubförmiger MS oder eine Alternative zu den derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten sein könnte.

Quellen

- 1. Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-107.
- Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen



Chronische Hepatitis C

HCV-Genotypen 2, 3 und 4 künftig besser zu behandeln?

Die Heilungschancen einer Infektion mit den Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotypen 2 oder 3 galten bislang als vergleichsweise günstig. Seit Einführung der Dreifachtherapie für den Genotyp 1 hinken die Therapieoptionen bei den Non-1-Genotypen jedoch hinterher. Immerhin sind etwa 30 bis 40 % aller chronischen HCV-Träger in Deutschland den Genotypen 2 und 3 zuzuordnen, davon 90% dem ungünstigeren Genotyp 3.

Klinisch ist Genotyp 3 assoziiert mit einer beschleunigten Fibroseprogression und Genotyp 2 mit Kryoglobulinämie. Mit Heilungsraten von etwa 70 bis 90% ist der Verbesserungsbedarf der Therapie beim Genotyp 2 nicht so ausgeprägt wie beim Genotyp 3, wo die Heilungsraten um 5 bis 10 Prozentpunkte niedriger liegen. In der Erwartung neuer Therapieoptionen sollte eine Therapieentscheidung vor allem bei Nonrespondern sorgsam abgewogen werden.

Ein rasches Ansprechen (RVR, rapid virological response) sowie weitere Risikofaktoren ermöglichen eine differenzierte Entscheidung über die Dauer der Therapie. Eine besondere Risikogruppe mit schlechtem Therapieansprechen sind Genotyp-3-Patienten mit hoher initialer Viruslast (über 800 000 I.U./ml).

In der Pipeline

Aktuelle Daten mit dem oralen HCV-Polymerasehemmer PSI-7977 [1] deuten auf hohe Heilungsraten bei nicht vorbehandelten HCV-Trägern mit Genotyp 2/3 hin. Eine hohe Wirksamkeit wurde in einer vierarmigen Phase-II-Pilotstudie sogar dann beobachtet, wenn die Substanz lediglich in Kombination mit Ribavirin, also ohne Interferon, angewendet wurde. Bereits ab Woche 4 und bis zur Woche 24 waren und blieben alle Patienten virusfrei. Zudem gab es keine Hinweise auf eine relevante Toxizität im gesamten Verlauf in der - mit insgesamt 40 Patienten allerdings sehr kleinen - Studie. Einschränkend kam hinzu, dass weder Patienten mit Zirrhose noch mit Komorbiditäten, Adipositas oder Non-Response eingeschlossen waren. Diese rein orale Option wird günstigstenfalls ab 2014 zur Verfügung stehen.

Wenige klinische Daten verfügbar

Die bereits verfügbaren HCV-Proteasehemmer Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®) sind bei Genotyp 2/3 nicht ausreichend wirksam. Anders könnte dies bei neueren Vertretern dieser Substanzklasse sein. So hat etwa MK 5172 (MSD) zumindest in vitro und auch in vivo eine relativ gute Aktivität gegen Genotyp 3. Der Polymerasehemmer TMC 435 (Janssen/Tibotec) wiederum wirkt nicht gegen Genotyp 3, aber gegen Genotyp 4. Andere Polymerasehemmer wie RG 7128 (Roche) wirken unabhängig vom Genotyp und könnten eine weitere Option darstellen. Klinische Daten zu diesen Substanzen fehlen aber noch weitgehend.

Genotyp-3-Infektionen

Was ist aktuell bei Genotyp-3-Infektionen zu empfehlen? Kommt es unter Dualtherapie nicht zu einem raschen Ansprechen, sollte wegen der zu erwartenden Einführung neuer Substanzen abgewartet werden. Andernfalls ist zu erwägen, die Patienten im Rahmen der vom Kompetenznetzwerk HEP-NET initiierten OPTEX-Studie weiterzubehandeln, in der der Nutzen einer verlängerten Dualtherapie bei Genotyp 3 untersucht wird. Aufgrund der teilweise sehr langen Therapiedauer ist die Compliance oft schlecht. Daher wird versucht, die Therapie wo immer möglich zu verkürzen. Die Chance hierfür bietet sich nach älteren Daten [2] etwa bei niedriger Ausgangs-Viruslast (unter 800 000 I.U.) in Kombination mit schnellem virologischen Ansprechen (RVR zu Woche 4). Patienten mit diesen Charakteristika hatten nach Randomisierung auf eine anschließend nur noch 16-wöchige Kombitherapie mit PEG-Interferon/Ribavirin zu 93% ein anhaltendes Ansprechen (SVR, sustained virological response).

Gegen eine Verkürzung sprechen allerdings eine fortgeschrittene Leberfibrose/-zirrhose, ein Alter über 40 bis 45 Jahren oder eine Adipositas mit einem BMI über 30. Auch das Fehlen eines RVR schließt eine Therapieverkürzung aus, dagegen erwies sich der IL28B-Genotyp für die Frage der Therapieverkürzung (zumindest bei RVR-Patienten) als nicht aussagekräf-

Genotyp 4

Stiefkind der HCV-Therapie bleibt der Genotyp 4. Die Strategie bei diesem in Nordafrika häufigsten Genotyp wird - ähnlich wie bei Genotyp 1 - durch den IL28B-Genotyp beeinflusst. Im Mittel wird mit der dualen Therapie eine SVR-Rate von gut 60% erzielt, wobei derzeit keine Therapieverkürzung empfohlen werden kann. Während eine Fibrose die Therapieresultate deutlich negativ beeinflusst, ist eine gleichzeitig vorhandene Bilharziose ohne Einfluss.

Fazit

HCV-Infektionen mit Non-1-Genotypen sind nicht mit einer Dreifachtherapie zu behandeln. Eine Interferon-freie, orale Therapie könnte in wenigen Jahren verfügbar sein. Sofern diese nicht abgewartet wird, empfiehlt sich bei Genotyp 2/3 eine Dualtherapie im Rahmen der OPTEX-Studie mit verlängerter Therapiedauer. Abhängig von Fibrose, Ausgangsviruslast, BMI und RVR lässt sich die Therapie unter Umständen auch verkürzen.

Quelle

- Dr. Peter Buggisch, Hamburg; 8. Expert Summit on Viral Hepatitis "Aktuelle Hepatologie und neue HCV-Therapien in der Praxis", Berlin, 17. bis 18. Februar 2012, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH.
- Gane EJ, et al. Once daily PSI-7977 plus RBV: Pegylated interferon alfa not required for complete rapid viral response in treatmentnaive patients infected with HCV GT2 or GT3. Hepatology 2011;54(Suppl):Abstract 34.
- von Wagner M, et al. Peginterferon-alfa-2a (40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;129:522.

Dr. Andreas Häckel, Frankfurt am Main



Therapiehinweise

Chronische Hepatitis C

Kein Effekt von Silymarin per os bei Interferon-resistenter HCV-Infektion

Patienten mit chronischer Hepatitis-C-(HCV-)Infektion, die bereits erfolglos mit Interferon behandelt wurden, profitieren nicht von einer hoch dosierten Therapie mit Silymarin, der aktiven Komponente eines Mariendistelfrüchte-Extrakts. Das zeigte eine Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie, in der Silymarin drei- bis fünfmal so hoch dosiert wurde wie üblich.

Üblicherweise werden Patienten, die an einer chronischen Hepatitis-C-(HCV-)Infektion leiden, mit einer Interferon-basierten Therapie behandelt (Peginterferon und Ribavarin). Aber nur etwa 50 bis 80% der Patienten sprechen auf die Therapie an. Der Rest der Patienten bleibt Virusträger und hat ein erhöhtes Risiko, an Leberzirrhose oder einem Leberzellkarzinom zu erkranken.

In solchen Fällen können alternative Therapiemöglichkeiten eine nützliche Option sein. Silymarin, die aktive Komponente eines Trockenextrakts aus Mariendistelfrüchten (siehe Kasten), wird bei chronischen Lebererkrankungen am häufigsten angewendet. In Zellkulturversuchen hemmt Silymarin den Transkriptionsfaktor NF-kappaB, der unter anderem für die Regulation der Immunantwort zuständig ist. In hohen

Silymarin

Silymarin ist der wirksame Bestandteil eines Ethylacetat-Extrakts aus den Früchten der Mariendistel (Silybum marianum). Es besteht hauptsächlich aus dem Flavonolignan Silibinin (Diastereomerengemisch von Silybin A und Silybin B) und zu geringeren Anteilen aus Isomeren davon. Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt (z.B. Legalon®) ist zur Anwendung bei toxischen Leberschäden und zur unterstützenden Behandlung bei chronisch-entzündlichen Leberschäden und Leberzirrhose zugelassen. Die empfohlene Dosis des auf 140 mq/Kapsel standardisierten Präparats beträgt bei schwerer Erkrankung dreimal täglich eine Kapsel, also insgesamt 420 mg/Tag.

Konzentrationen scheint es auch die Expression verschiedener HCV-Proteine (Core und NS5A) zu beeinflussen. Silymarin ist also ein potenzielles Therapeutikum bei Hepatitis C. Bisher liegt jedoch keine Evidenz für die Wirksamkeit einer oralen Silymarin-Therapie vor.

Studiendesign

Die doppelblinde und Plazebo-kontrollierte Studie wurde an vier Kliniken in den USA zwischen Mai 2008 und März 2011 durchgeführt. 154 Personen mit chronischer HCV-Infektion (HCV-RNS positiv, Alanin-Aminotransferase-[ALT-] Werte > 65 U/l) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren zuvor ohne Erfolg mit einer Interferonbasierten Therapie behandelt worden. Sie wurden in drei Behandlungsgruppen randomisiert und erhielten dreimal täglich 420 mg Silymarin, 700 mg Silymarin oder Plazebo über 24 Wochen per os. Diese Behandlungsdauer entspricht einem Zeitraum, in dem effektive HCV-Therapien üblicherweise eine Besserung der Krankheitsaktivität erreicht haben. Die Dosis war nach den Ergebnissen einer initialen Dosisfindungsstudie festgelegt worden und entspricht dem Drei- bzw. Fünffachen der gewöhnlich empfohlenen Menge (Kasten). Die Patienten wurden regelmäßig bis 12 Wochen nach Behandlungsende untersucht. Neben Blutbild, verschiedenen Laborparametern und HCV-RNS wurden auch die Blutspiegel der hauptsächlichen Silymarin-Komponente Silybin A bestimmt.

Primärer Endpunkt nach 24 Wochen war ein ALT-Wert von ≤45 U/l (normal) oder von < 65 U/l, wenn der Wert einem mindestens 50% igen Abfall von den Ausgangswerten entsprach. Als sekundäre Endpunkte wurden Änderungen der ALT- bzw. HCV-RNS-Werte sowie Fragebögen zu Lebensqualität und Depression ausgewertet.

Ergebnisse

Bei fünf Patienten fiel der ALT-Wert auf ≤45 U/l (einer in der Plazebo-Gruppe, zwei in der 420-mg-Gruppe, zwei in der 700-mg-Gruppe). Bei einem Patienten aus der Plazebo-Gruppe sank der ALT-Wert um über 50% auf <65 U/l. Damit erreichten nach 24 Wochen in jeder Behandlungsgruppe zwei Patienten den primären Endpunkt, das entspricht 3,8 % bei Plazebo-Gabe, 4,0 % bei dreimal 420 mg Silymarin und 3,8% bei dreimal 700 mg Silymarin. Die durchschnittliche Abnahme des ALT-Werts (-4,3 U/l bei Plazebo, -14,4 U/l bei 3×420 mg Silymarin, -11,3 U/l bei 3×700 mg Silymarin) unterschied sich nicht signifikant in den drei Behandlungsgruppen. Auch für HCV-RNS-Werte und Parameter zu Lebensqualität oder Depression ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Silybin-A-Plasmaspiegel variierten zwischen 2,1 und 2048 ng/ml; sie waren in der 700-mg-Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der 420-mg-Gruppe.

Nebenwirkungen traten in der Behandlungsgruppe bei 12% und in der Plazebo-Gruppe bei 5% der Patienten auf; am häufigsten waren gastrointestinale Symptome. Das Nebenwirkungsprofil von Silymarin entsprach insgesamt dem von Plazebo. Drei Patienten aus den Silymarin-Gruppen brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Diskussion

Die Studie zeichnet sich im Gegensatz zu bisherigen Studien dadurch aus, dass sie ein standardisiertes Silymarin-Produkt verwendete, auf eine spezifische Lebererkrankung sowie eindeutig definierte Endpunkte beschränkt war und multizentrisch an einer relativ großen Kohorte durchgeführt wurde. Silvmarin-Bestandteile eine kurze Halbwertszeit und werden schnell durch Konjugation verstoffwechselt. In der Studie wurden höhere Silymarin-Dosen verwendet als handelsüblich empfohlen. Dennoch lagen die gemessenen Blutspiegel maximal nur knapp über 2 µg/ml. Demgegenüber wurden in Versuchen an humanen Zellkulturen, welche die antiviralen und antientzündlichen Eigenschaften von Silymarin belegen, Konzentrationen von 20 bis 50 µg/ml verwendet. Möglicherweise liegt hier ein Grund für die mangelnde Wirksamkeit bei HCV-Infektion.

Um die Krankheitsaktivität einer chronischen HCV-Infektion genau feststellen zu können, müssten eigentlich vor und nach der Behandlung Leberbiopsien entnommen werden. Diese bergen aber ein relativ hohes Risiko für den Patienten. Es erscheint deshalb gerechtfertigt, einen Surrogatmarker (ALT) zu verwenden, zumal abnehmende ALT-Werte mit einer sinkenden Entzündungsaktivität bei erfolgreicher Interferon-Therapie korrelieren. Fallen die ALT-Werte nicht, ist eine Veränderung der Leberhistologie relativ unwahrscheinlich.

In einer anderen Studie, in der die Patienten Silibinin-Succinat (eine wasserlösliche Silymarin-Verbindung) intravenös erhielten, sanken die HCV-RNS-Werte im Serum deutlich. Silibinin-Succinat ist in dem hier verwendeten oralen Präparat nicht enthalten. Möglicherweise spielen also die Art der Verabreichung und die genaue Zusammensetzung des Präparats eine Rolle.

Fazit

Eine orale, hoch dosierte Therapie mit Silymarin hat für Patienten mit therapieresistenter chronischer HCV-Infektion keinen größeren Nutzen als Plazebo.

Quelle

Fried MW, et al. Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2012;308:274-82.

> Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Antikoagulation bei Herzinsuffizienz

Warfarin oder Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus?

Die WARCEF-Studie zeigt, dass es bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus keinen Unterschied beim Auftreten des kombinierten Endpunkts bestehend aus ischämischen Insulten, intrazerebralen Blutungen oder Todesfällen zwischen einer oralen Antikoagulation mit Warfarin und einer Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure gibt. Der Vorteil durch das reduzierte Risiko eines ischämischen Insults unter der Warfarin-Behandlung wird durch die höhere Zahl intrazerebraler Blutungen aufgehoben.

Chronische Herzinsuffizienz ist in einer zunehmend alternden Gesellschaft ein häufiger werdendes Gesundheitsproblem. Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für zerebrale Embolien und für das Auftreten des plötzlichen Herztods. Dies erklärt, warum in vielen Leitlinien der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) oder oralen Antikoagulanzien in dieser Patientengruppe empfohlen wird, obwohl es hierfür keine wissenschaftliche Evidenz gibt. In früheren klinischen Studien wurde zwar ein Nutzen einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt, doch in diesen Studien waren viele Patienten eingeschlossen, die zugleich unter Vorhofflimmern litten. In der WARCEF(Warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction)-Studie wurde nun bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus

untersucht, ob eine Antikoagulation mit Warfarin (Coumadin®) gegenüber Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®) von Vorteil ist.

Studienziel und -design

Die WARCEF-Studie war eine randomisierte Studie mit 2305 Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus. Die eine Hälfte der Patienten wurde auf Warfarin eingestellt (Ziel-INR: 2-3,5), die andere Hälfte erhielt 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Die Studie war doppelblind und multizentrisch. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter über 18 Jahren mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von ≤35%. Patienten mit Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Der kombinierte primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten ischämischen Insult, einer intrazerebralen Blutung oder Tod.

Studienergebnisse

der Warfarin-Gruppe wurden 1142 Patienten und in der Acetylsalicylsäure-Gruppe 1163 Patienten über eine mittlere Behandlungszeit von 3,5 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 61 Jahre und 80% der Patienten waren männlich. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 24,7%.

Der primäre Endpunkt wurde von 302 Patienten in der Warfarin-Gruppe und 320 Patienten in der ASS-Gruppe erreicht. Dies entspricht einer Ereignisrate von 7,47 pro 100 Patientenjahre für Warfarin und 7,93 für ASS (Hazard-Ratio [HR] 0,93; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0.79-1.10; p=0.40). Mit zunehmender Behandlungsdauer ergab sich jedoch eine Risikoreduktion zugunsten der Warfarin-Gruppe (HR -0,89/Jahr; 95%-KI 0,80–0,998; p=0,046).

Für die einzelnen Komponenten Tod und intrazerebrale Blutungen ergaben sich keine Unterschiede, ischämische Insulte waren aber mit 29 versus 55 Fällen unter Warfarin signifikant seltener (Tab. 1). Für den kombinierten Sicherheitsendpunkt aus den schwerwiegenden Komplikationen Tod, ischämischer Insult, intrazerebrale Blutung oder intrakranielle Blutung ergab sich mit 307 Ereignissen unter Warfarin versus 323 Ereignissen unter ASS kein statistisch signifikanter Unterschied. Schwerwiegende Blutungen waren unter Warfarin allerdings häufiger als unter ASS (5,8% vs. 2,7%, p<0,001). Dabei gab es bei den Raten der intra-

Tab. 1. Ergebnisse der WARCEF-Studie

	Warfarin (n=1142)		Acetylsalicyl	säure (n = 1163)	Hazard-Ratio	p-Wert
	[n (%)]	Ereignisse/ 100 Patientenjahre	[n (%)]	Ereignisse/ 100 Patientenjahre	(95%-Konfidenz- intervall)	
Kombinierter primärer Endpunkt: Tod, ischämischer Schlaganfall oder intrazerebrale Blutung	302 (26,4)	7,47	320 (27,5)	7,93	0,93 (0,79-1,10)	0,40
Komponenten des primären Endpunkts						
• Tod	268 (23,5)	6,63	263 (22,6)	6,52	1,01 (0,85-1,20)	0,91
Ischämischer Schlaganfall	29 (2,5)	0,72	55 (4,7)	1,36	0,52 (0,33-0,82)	0,005
Intrazerebrale Blutung	5 (0,4)	0,12	2 (0,2)	0,05	2,22 (0,43-11,66)	0,44

zerebralen und intrakraniellen Blutungen keinen signifikanten Unterschied, während gastrointestinale Blutungen in der Warfarin-Gruppe signifikant häufiger auftraten als unter ASS (3,2% vs. 1,4%, p=0,005).

Kommentar

Die WARCEF-Studie beantwortet eine sehr wichtige wissenschaftliche Frage: Es gibt keine Notwendigkeit, Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus mit Antikoagulanzien zu behandeln. Insgesamt ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Eine weitere sehr wichtige Frage beantwortet die WARCEF-Studie allerdings nicht, nämlich, ob es überhaupt notwendig ist, Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern mit Acetylsalicylsäure zu behandeln. Angesichts der nicht unerheblichen Zahl der Blutungskomplikationen müsste dies in einer weiteren, Plazebokontrollierten Studie untersucht werden.

Quelle

Homma S, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med 2012;366:1859-69.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Schlaganfallprävention bei lakunären Infarkten

ASS plus Clopidogrel nicht besser wirksam als **ASS-Monotherapie**

Bei Patienten mit lakunären ischämischen Insulten ist die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einer Monotherapie mit ASS nicht überlegen. Zudem erhöht die Kombination signifikant das Risiko für Tod und schwerwiegende Blutungskomplikationen. Das ergab die multizentrische SPS3(Secondary prevention of small subcortical strokes)-Studie mit über 3000 Patienten.

Patienten mit nichtkardioembolischen Schlaganfällen werden in der Sekundärprävention mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure (ASS, z.B. Aspirin®) oder der Kombination aus Acetylsalicylsäure und Dipyridamol (Aggrenox®) behandelt.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (z.B. Plavix®) in der ganz frühen Sekundärprävention nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem ischämischem Insult einer Monotherapie mit ASS überlegen sein könnte. Die Ergebnisse der MATCH-Studie (Management of atherothrombosis with clopidogrel in

high-risk patients with recent TIA or ischemic stroke) zeigen, dass die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel in der Langzeitprophylaxe einer Monotherapie mit Clopidogrel nicht überlegen ist und zu vermehrten Blutungskomplikationen führt [1]. In der SPS3-Studie (Secondary prevention of small subcortical strokes) wurde nun untersucht, ob eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel einer ASS-Monotherapie bei Patienten mit lakunärem Infarkt (einem subkortikalen Verschluss kleinster Blutgefäße, meist als Folge einer Mikroangiopathie) überlegen ist [2].

Studienziel und -design

Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studie mit 3020 Patienten mit lakunären Infarkten. Die Diagnose eines lakunären Infarkts stützte sich auf eine Magnetresonanztomographie. Die Patienten erhielten entweder 75 mg Clopidogrel oder Plazebo einmal täglich; zusätzlich wurden alle Patienten mit 325 mg Acetylsalicylsäure pro Tag behandelt. Der primäre Endpunkt war jedweder erneute Schlaganfall – unabhängig davon, ob es ein ischämischer Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung

Studienergebnisse

1503 Patienten erhielten eine ASS-Monotherapie, 1517 die Kombination. Das mittlere Alter der Patienten betrug 63 Jahre, knapp zwei Drittel waren Männer. 28% der Teilnehmer nahmen zum Zeitpunkt des für die Studie qualifizierenden Infarkts bereits ASS ein. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,4 Jahre.

In der ASS-Monotherapie-Gruppe erlitten 138 Patienten einen Schlaganfall, mit der Kombinationstherapie 125 Patienten. Dies entspricht einer jährlichen Rate von 2,7% unter ASS

und von 2,5% unter ASS plus Clopidogrel (Hazard-Ratio [HR] 0,92, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,72-1,16); der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es ergaben sich auch keine Unterschiede zwischen den beiden Therapien, wenn ischämische Insulte und intrakranielle Blutungen getrennt ausgewertet wurden. Auch bei Herzinfarkten und vaskulären Todesfällen gab es keine Unterschiede.

Die Gesamtmortalität war unter der dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit 113 Todesfällen signifikant höher als in der ASS-Monotherapie-Gruppe, in der 77 Patienten verstarben (HR 1,52; 95%-KI 1,14-2,02; p=0,004). Schwerwiegende Blutungskomplikationen traten in der Kombinationstherapie-Gruppe etwa doppelt so häufig auf wie in der Monotherapie-Gruppe, nämlich bei 105 versus 56 Patienten (HR 1,97; 95%-KI 1,41-2,71; p<0,001).

Kommentar

Mit der SPS3-Studie wurden die Ergebnisse der MATCH-Studie und der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance) [3] bestätigt. In der MATCH-Studie wurde ASS plus Clopidogrel mit Clopidogrel verglichen und in der CHARISMA-Studie ASS plus Clopidogrel mit einer ASS-Monotherapie.

Allen Studien gemeinsam ist, dass die Kombinationstherapie einer Monotherapie nicht überlegen war und zu vermehrten Blutungskomplikationen führte. Das bedeutet, dass es eindeutige Unterschiede zwischen der kardiologischen und der neurologischen Indikation gibt: Für das akute Koronarsyndrom ist die Langzeitprophylaxe mit ASS plus Clopidogrel einer Monotherapie mit ASS klar überlegen.

Für deutsche Verhältnisse bedeutet dies, dass in der Langzeittherapie nach TIA und ischämischem Insult nur Acetylsalicylsäure oder die Kombination von Acetylsalicylsäure mit Dipyridamol in Betracht kommt.

Quellen

- 1. Diener HC, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9431):331-7.
- SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med 2012;367:817-25.
- Bhatt DL, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006:354:1706-17.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Ischämischer Schlaganfall

Lyse unter subtherapeutischem Warfarin

Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die mit Warfarin behandelt wurden (INR \leq 1,7), war der Einsatz von intravenöser Alteplase nicht mit einem höheren intrakraniellen Blutungsrisiko verbunden als bei Patienten ohne Warfarin-Therapie. Das ergab die Auswertung von über 20000 Datensätzen aus einem Schlaganfallregister der American Heart Association.

Die intravenöse Gabe von Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase [Actilyse®]) ist derzeit die einzige wirksame Behandlungsoption bei einem ischämischen Schlaganfall. Allerdings müssen dabei strenge Ein- und Ausschlusskriterien beachtet werden, da intravenöse Alteplase das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen birgt. Bei 2,4% bis 8,8% der Patienten, die wegen eines Schlaganfalls intravenös Alteplase verabreicht bekommen, tritt diese potenziell lebensbedrohliche Komplikation auf. Ein erhöhtes Risiko wird bei Patienten vermutet, die unter einer antikoagulativen Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin stehen. Aus den großen Studien mit Alteplase wurden deshalb Patienten unter Warfarin ausgeschlossen.

Die Leitlinien der American Heart Association empfehlen die Anwendung von intravenöser Alteplase auch bei Patienten unter einer Warfarin-Therapie, allerdings nur, wenn ihr INR (International normalized ratio) bei 1,7 oder niedriger liegt. Da aber auch in diesem Patientenkollektiv bislang Sicherheitsdaten fehlten, gibt es große Unsicherheiten bezüglich des Einsatzes von Alteplase bei Patienten unter Warfarin-Therapie.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Registerstudie war es, das Risiko für symptomatische intrakranielle Blutungen bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die intravenös Alteplase erhielten und mit Warfarin behandelt wurden, mit dem von Patienten zu vergleichen, die kein Warfarin erhielten. Dafür wurden Daten von 23437 Patienten aus dem "Get with the Guidelines"-Schlaganfallregister ausgewertet; die Teilnahme an diesem Register, das von der American Heart Association und der American Stroke Association gefördert wird, ist für die Kliniken freiwillig.

Alle Patienten hatten einen ischämischen Schlaganfall erlitten, ihr INR lag bei 1,7 oder niedriger und sie wurden zwischen April 2009 und Juni 2011 in einem von 1203 registrierten Krankenhäusern mit intravenöser Alteplase behandelt. Bei 1802 (7,7%) Patienten bestand zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine Warfarin-Therapie. Diese Patienten waren älter, wiesen mehr Komorbiditäten auf und hatten häufiger schwerere Schlaganfälle erlitten als die Patienten ohne Warfarin. Ihr medianer INR-Wert belief sich auf 1,20 (interquartiler Bereich 1,07-1,40; in der Vergleichsgruppe 1,00 [1,00-1,10]).

Primärer Studienendpunkt waren symptomatische intrakranielle Blutungen. Sekundäre Studienendpunkte umfassten lebensbedrohliche schwere systemische Blutungen, Alteplase-Komplikationen sowie Kliniksterblichkeit. Als Komplikation der Alteplase-Behandlung galten symptomatische intrakranielle und lebensbedrohliche oder schwerwiegende systemische Blutungen, die innerhalb von 36 Stunden nach der Lysetherapie auftraten, sowie andere schwerwiegende Komplikationen.

Nach der Behandlung mit intravenöser Alteplase lag die nicht adjustierte Rate an symptomatischen intrakraniellen Blutungen bei den Patienten unter Warfarin-Therapie um etwa 1 Prozentpunkt höher als bei Patienten ohne Warfarin (5,7% versus 4,6%, p<0,001). Nach Angleichung der zugrunde liegenden klinischen Faktoren, von Einfluss nehmenden Krankheiten und anderen Parametern war dieser Unterschied allerdings nicht mehr statistisch signifikant (adjustiertes Odds-Ratio 1,01; 95%-Konfidenzintervall 0,82-1,25; Tab. 1).

Auch für die sekundären Studienendpunkte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen gefunden. Bei den Patienten mit und ohne Warfarin-Therapie traten schwere systemische Blutungen, Komplikationen der Alteplase-Lysetherapie oder Todesfälle in der Klinik ähnlich häufig auf (Tab. 1). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen INR-Bereich und erhöhtem intrakraniellem Blutungsrisiko war nicht nachweisbar. Lediglich bei Patienten mit sehr niedrigem INR (0,8-0,9), die intravenös mit Alteplase behandelt wurden, schienen intrakranielle Blutungen weniger häufig aufzutreten; in dieser Subgruppe betrug die Rate an systemischen intrakraniellen Blutungen nur 1,8%.

Tab. 1. Komplikationen einer Alteplase-Lysetherapie in Abhängigkeit von einer subtherapeutischen Warfarin-Gabe (INR ≤ 1,7) vor Eintritt des Schlaganfalls [Xian et al.]

Endpunkt	Ereignisrate mit Warfarin (n=1802)	Ereignisrate ohne Warfarin (n=21 635)	Adjustiertes Odds- Ratio (95%-KI)	p-Wert
Symptomatische intrakranielle Blutung	5,7%	4,6%	1,01 (0,82-1,25)	0,94
Schwere systemische Blutung	0,9%	0,9%	0,78 (0,49-1,24)	0,29
Komplikationen der Alteplase- Therapie	10,6 %	8,4%	1,09 (0,93-1,29)	0,30
Kliniksterblichkeit	11,4% (202/1772)	7,9% (1676/21 304)	0,94 (0,79-1,13)	0,50

KI: Konfidenzintervall

Die Auswertung von Daten des amerikanischen Schlaganfallregisters legt nahe, dass bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und nur leicht verminderter Gerinnung (INR 1,7 oder niedriger) die Lyse mit Alteplase auch bei bestehender Warfarin-Therapie sicher ist. Die Vortherapie mit Warfarin war auch nicht mit lebensbedrohlichen oder schweren systemischen Blutungen, Alteplase-Komplikationen oder einer erhöhten Kliniksterblichkeit verbunden. Wenn dieses Ergebnis auch nicht alle Befürchtungen hinsichtlich der Sicherheit dieser Kombination zerstreuen kann, sollte es doch in der klinischen Praxis berücksichtigt werden. Ein Nebenbefund der

vorliegenden Studie war nämlich, dass die Alteplase-Therapie nur bei etwa der Hälfte der Warfarinbehandelten Patienten, die nach den AHA-Leitlinien geeignet gewesen wären, durchgeführt wurde. In deutschen und europäischen Leitlinien gilt eine Vorbehandlung mit oralen Antikoagulanzien wegen eines erhöhten Blutungsrisikos auch bei INR < 1,7 weiterhin als Kontraindikation für eine Lyse-Therapie.

Quellen

Xian Y, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. JAMA 2012;307:2600-8.

Alberts MJ. Cerebral hemorrhage, warfarin, and intravenous tPA. The real risk is not treating. JAMA 2012;307:2637-9.

Dr. B. Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Subakutes lumbo-sakrales Reizsyndrom

Epidurale Glucocorticoide, Etanercept oder physiologische Kochsalzlösung?

Die epidurale Injektion von Glucocorticoiden hat beim radikulären lumbosakralen Schmerzsyndrom einen geringen therapeutischen Kurzzeiteffekt, aber keine Langzeitwirkung. Der Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer Etanercept ist nicht wirksam. Dies ergab eine kleine Plazebo-kontrollierte Studie mit 84 Patienten.

Chronische Rückenschmerzen und lumbo-sakrale radikuläre Schmerzen sind sehr häufig und verursachen hohe Kosten für das Gesundheitssystem. Von Orthopäden und Schmerztherapeuten wird immer wieder propagiert, Patienten mit diesen Beschwerden durch lokale Injektionen mit Glucocorticoiden und/oder Lokalanästhetika zu behandeln, obwohl fast alle bisher durchgeführten randomisierten Studien keine Langzeitwirkung dieses Behandlungsansatzes gezeigt haben. Eine Reihe von Tierexperimenten legte nahe, dass es durch einen Bandscheibenvorfall und Wurzelkompression und die dadurch

ausgelöste Entzündungsreaktion zur Freisetzung von Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) kommt. In Tierexperimenten war Etanercept (Enbrel®) entzündungshemmend wirksam.

Etanercept ohne Wirkung

In eine multizentrische, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie wurden zwischen 2008 und 2011 84 Patienten mit subakuten Rückenschmerzen und radikulären Schmerzen eingeschlossen, wobei die Beschwerden weniger als sechs Monate anhalten mussten. Die Patienten erhielten im Abstand von zwei Wochen zwei lokale Injektionen mit 60 mg Methylprednisolon (n=28), 4 mg Etanercept (n=26) oder physiologischer Kochsalzlösung (n=30). Die Injektionsmenge war mit 2 ml jeweils identisch. Alle Patienten erhielten



Die Patienten waren im Mittel 42 Jahre alt, 70% waren Männer. Die Schmerzen hielten im Schnitt schon 2,5 bis 3 Monate an. Bei fast allen Patienten fand sich ein Wurzelkompressionssyndrom L5/S1. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt bereits Opioide, die während der Studie weiter gegeben wurden.

Vier Wochen nach der zweiten Injektion ergab sich für den Wert auf der numerischen Ratingskala für ausstrahlenden Schmerz ins Bein und lokalen Rückenschmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen. Bezogen auf den ODI-Score waren Glucocorticoide signifikant wirksamer als Etanercept, aber nicht signifikant wirksamer als physiologische Kochsalzlösung. Nach drei und sechs Monaten ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Auch in den sekundären Endpunkten ergaben sich zwischen den drei Therapiegruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Kommentar

Diese Studie hat viele methodische Probleme wie beispielsweise kleine Patientengruppen und, bezogen auf den primären Endpunkt, eine zu kurze Beobachtungszeit. Die Ergebnisse für die lokale Injektion von Glucocorticoiden replizieren viele andere randomisierte Studien, die ebenfalls keinen lang anhaltenden Therapieerfolg belegen konnten. Dies spricht dafür, diese Patienten mit oralen Analgetika und/oder nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Krankengymnastik zu behandeln. Für weitere Studien ist allerdings wichtig, dass Etanercept nicht wirksam ist und es daher nicht sinnvoll ist, weitere Studien mit diesem Therapieansatz durchzuführen.

Quelle

Cohen SP, et al. Epidural steroids, etanercept, or saline in subacute sciatica: a multicenter, randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:551-9.

> Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Akutes Koronarsyndrom

Sekundärprophylaxe mit Ticagrelor

Die Sekundärprophylaxe bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) sollte auch Monate und Jahre nach dem Erstereignis nicht vernachlässigt werden. Dabei kommt es auch auf eine effektive Thrombozytenfunktionshemmung an. Die Wirksamkeit von Ticagrelor wurde in der PLATO-Studie gezeigt. Über seine bekannte Wirkung am thrombozytären ADP-P2Y₁₂-Rezeptor hinaus scheint Ticagrelor zudem weitere, pleiotrope Effekte zu besitzen. Einsatz und Wirkungen der Substanz wurde im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma AstraZeneca beim diesjährigen Kongress der European Society of Cardiology (ESC) erörtert.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) sind keineswegs stabil, wenn sie nach dem Indexereignis aus dem Krankenhaus entlassen werden. Nach Daten des GRACE-Registers (Global registry of acute coronary events) sterben 19% der Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) innerhalb der nächsten fünf Jahre. Bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Infarkt sind es sogar 22% und bei Patienten, die wegen einer instabilen Angina

pectoris (unstable angina, UA) eingewiesen wurden, immerhin 17%. Die allermeisten dieser Todesfälle im Fünf-Jahres-Verlauf, nämlich 68, 86 bzw. 97%, erfolgen nicht während des ersten Krankenhausaufenthalts, sondern erst später, also im ambulanten Umfeld oder während eines erneuten Klinikaufenthalts. So erleiden 12,7% der NSTEMI-Patienten mindestens einen Reinfarkt und 53,6% müssen erneut wegen eines ACS hospitalisiert werden [1].

Die Sekundärereignisse treten dabei keineswegs immer an der ursprünglichen Läsion auf, sondern in der Hälfte der Fälle - so die Zahlen der PROSPECT(Providing regional observations to study predictors of events in the coronary tree)-Studie - an einer anderen, neuen Gefäßläsion [2]. Das unterstreicht die Wichtigkeit einer antithrombotischen Langzeitmedikation der Patienten, auch der dualen Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS; z.B. Aspirin®) und einem weiteren Plättchenhemmer.

Sekundärprophylaxe: Breite **Indikation für Ticagrelor**

In der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Management von NSTEMI-Patienten werden als Kombinationspartner für ASS in erster Linie die neuen Thrombozytenfunktionshemmer Ticagrelor (BriliqueTM) oder Prasugrel (Efient[®]) empfohlen. Die Zweitlinientherapie erfolgt mit Clopidogrel (z. B. Plavix®, Iscover®). Prasugrel wird speziell zum Einsatz bei Patienten ohne Vortherapie mit einem ADP-P2Y₁₂-Inhibitor, mit bekannter

Es stand in der AMT

Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Arzneimitteltherapie 2012;30:72-6.

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

Koronaranatomie und Indikation zur perkutanen Koronarintervention (PCI) vorgeschlagen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Im Gegensatz dazu ist Ticagrelor laut Leitlinie für den Einsatz bei einem breiten Spektrum von NSTEMI-Patienten indiziert: Patienten mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse, unabhängig von der initialen Therapiestrategie, auch bei Vorbehandlung mit Clopidogrel. Es werden für Ticagrelor auch keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Koronaranatomie genannt. Die Loading-Dose soll 180 mg betragen, danach soll eine zweimal tägliche Behandlung mit je 90 mg Ticagrelor bis zu 12 Monate folgen. Im Falle einer Clopidogrel-Vortherapie soll diese mit Beginn der Ticagrelor-Gabe beendet werden.

PLATO-Studie zeigte signifikante Risikoreduktion

Ticagrelor ist ein oraler ADP-P2Y₁₂-Antagonist mit raschem Wirkungseintritt. Anders als die Thienopyridine Clopidogrel oder Prasugrel ist es kein Prodrug und weist eine reversible Bindung an den Zielrezeptor auf.

In der PLATO-Studie (Study of platelet inhibition und patient outcomes) wurde Ticagrelor im Vergleich mit Clopidogrel bei 18624 ACS-Patienten untersucht. Nach einer Behandlungsdauer von sechs bis zwölf Monaten hatten 9,8% der mit Ticagrelor behandelten Patienten den primären Wirksamkeitsendpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod) erlitten, in der Clopidogrel-Gruppe waren es mit 11,7% signifikant mehr (p < 0,001). Auch bei allen sekundären Endpunkten mit Ausnahme der isolierten Betrachtung des Schlaganfalls war Ticagrelor gegenüber Clopidogrel signifikant überlegen. Schwere Blutungen traten mit 11,6% in der Ticagrelor-Gruppe vs. 11,2% in der Clopidogrel-Gruppe fast gleich häufig auf. Nicht Bypass-bezogene Blutungen

(ein sekundärer Sicherheitsendpunkt) wurden allerdings unter Ticagrelor häufiger beobachtet (2,8 vs. 2,2%).

Pleiotrope Effekte von Ticagrelor vermutet

Über die bekannte Wirkung am thrombozytären P2Y₁₂-Rezeptor hinaus werden derzeit pleiotrope Effekte von Ticagrelor vermutet. So spielen P2Y₁₂-Rezeptoren offenbar auch eine Rolle bei Reaktionen der Gefäßwand auf Läsionen: In einer Studie mit P2Y₁₂-Wildtyp- und P2Y₁₂-Knock-out-Mäusen wurde histopathologisch unter anderem das Verhältnis der Tunica intima zur Tunica media drei Wochen nach Setzen einer Läsion in einem arteriellen Gefäß untersucht. Während sich das Intima/Media-Verhältnis in dem verletzten Gefäß bei den Wildtypmäusen im Vergleich zum Studienbeginn fast verdreifacht hatte - ein deutliches Zeichen für Neo-Intima-Bildung -, war sie bei den P2Y₁₂-Knock-out-Mäusen sogar halbiert. Der Unterschied war signifikant (p<0,05) [3]. Des Weiteren kann Ticagrelor möglicherweise die Adenosin-Aufnahme in die Thrombozyten hemmen (Björkman JA et al., American Heart Association 2007) sowie entzündliche oder immunologische Vorgänge beeinflussen. Dies soll in weiteren präklinischen und klinischen Studien geklärt werden.

Ouelle

Prof. Dr. Christian Hamm, Bad Nauheim, Prof. Dr. Keith Fox, Edinburgh, Großbritannien, Prof. Dr. Frans Van de Werf, Leuven, Belgien, Prof. Dr. Christopher Granger, Durham/North Carolina, USA, Prof. Dr. Robert Storey, Sheffield, Großbritannien. Satellitensymposium "New evidence, new approaches: optimising long-term management of acute coronary syndrome", veranstaltet von AstraZeneca im Rahmen des ESC-Kongresses, München, 25. August 2012.

Literatur

- 1. Fox KA, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). Eur Heart J 2010;31:2755-64.
- Stone GW, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226-35.
- Evans DJ, et al. Platelet P2Y₁₂ receptor influences the vessel wall response to arterial injury and thrombosis. Circulation 2009:119:116-22.

Simone Reisdorf, **Erfurt**

Rheumatoide Arthritis

Tocilizumab und Adalimumab im Vergleich

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist der Interleukin-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab (RoACTEMRA®) in Monotherapie besser wirksam als der Tumornekrosefaktor-alpha-Blocker Adalimumab (Humira®). Dies ergab die Head-to-Head-Studie ADACTA (Adalimumab Actemra), deren Ergebnisse beim Jahreskongress 2012 der EULAR Anfang Juni in Berlin vorgestellt wurden.

Nach Daten verschiedener Register werden rund 30% der Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einem Biologikum in Monotherapie behandelt, sei es wegen Unverträglichkeit, sei es wegen Unwirksamkeit der konventionellen Arzneimittel wie Methotrexat. Für die Monotherapie sind vier Biologika zugelassen, und zwar die TNFα-Antagonisten Adalimumab, Certolizumab und Etanercept sowie der IL-6-Rezeptorblocker Tocilizumab.

In der multizentrischen, randomisierdoppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-IV-Studie ADACTA wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tocilizumab und Adalimumab in Monotherapie direkt verglichen. Aufgenommen wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf Methotrexat ansprachen oder dieses nicht vertrugen und die eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen (DAS28 |Disease activity score] >5,1).

163 Patienten erhielten über 24 Wochen Tocilizumab (8 mg/kg i.v. alle 4 Wochen), 162 Patienten wurden mit Adalimumab (40 mg s.c. alle 2 Wochen) behandelt.

Primärer Endpunkt war die Reduktion des DAS28-Werts im Vergleich zum Ausgangswert. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die DAS28-Remissionsrate (<2,60), die Zahl der Patienten mit geringer Krankheitsaktivität (DAS28 ≤3,2), die ACR-20/50/70-Ansprechraten und die Sicherheit.

Beim primären Endpunkt war Tocilizumab signifikant stärker wirksam als Adalimumab: Der DAS28-Wert sank zu Woche 24 mit Tocilizumab um 3,3 Punkte, mit Adalimumab dagegen nur um 1,8 Punkte (absolute Differenz 1,5 Punkte; p<0,0001). Ein Unterschied zwischen den beiden Biologika in der Wirkung auf den mittleren DAS28-Wert wurde bereits in Woche 4 sichtbar und war dann in Woche 8 deutlich zu sehen.

Fast 52% der Patienten erreichten unter Tocilizumab eine niedrige Krankheitsaktivität und fast 40% eine Remission (Abb. 1). Auch in allen ACR-

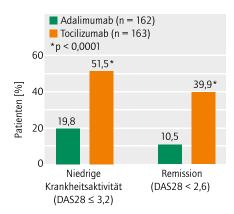


Abb. 1. Sekundäre Endpunkte DAS28-Remission und niedrige Krankheitsaktivität in der ADACTA-Studie in Woche 24 (Intention-to-treat-Analyse) [nach Gabbay C, et al.]

Responsekriterien (ACR 20, 50, 70) war der IL-6-Rezeptorblocker dem TNFα-Antagonisten signifikant überlegen. Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten, gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), war mit Tocilizumab ebenfalls besser als mit Adalimumab. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar

Aufgrund dieser Ergebnisse kann Tocilizumab als erste Option bei Beginn einer Monotherapie mit einem Biologikum in Betracht gezogen werden.

Quellen

Gabbay C et al. EULAR 2012, Abstract LB0003 Prof. Dr. Jürgen Braun, "Roche und Chugai in der Rheumatologie. Highlights vom EULAR 2012: RoActemra® - Wegbereiter für eine wirksame Biologic-Monotherapie". Pressekonferenz, Berlin, 20. Juni 2012, veranstaltet von Roche Pharma AG und Chugai Pharma Marketing

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Eculizumab verhindert lebensbedrohliche thrombotische Mikroangiopathien

Für das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) gibt es erstmals eine zielgerichtete Therapie: Der Antikörper Eculizumab greift gezielt in die Komplementkaskade ein, deren unkontrollierte Aktivität vital bedrohliche thrombotische Mikroangiopathien (TMA) in multiplen Organen auslöst. Mit der neuen Therapie ist nun auch die differenzialdiagnostische Abgrenzung des aHUS von anderen thormbotischen Mikroangiopathien von größerer Bedeutung - weil die Behandlung sich jetzt grundsätzlich unterscheidet, wie auf einem Symposium von Alexion Pharma Germany im Juni 2012 berichtet

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) ist eine seltene Erkrankung, die Erwachsene und Kinder betrifft. Klinische Zeichen sind eine Thrombozytopenie und mikroangiopathische Hämolyse, im Blutausstrich finden sich Fragmentozyten als Folge einer mechanischen Erythrozytenschädigung. Ursache des aHUS ist eine genetisch bedingte Störung der Komplementregulation, die das Komplementsystem chronisch unkontrolliert aktiviert. Das Komplementprotein C5 wird vermehrt gebildet und in die proinflammatorischen Fragmente C5a/b gespalten. C5a gilt als starker Immunmodulator, C5b-9 als Membranangriffskomplex. In der Folge kommt es zur Aktivierung von Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen, die in Entzündungen, Thrombosen und thrombotischer Mikroangiopathie mit vital bedrohlichen mikrovaskulären Okklusionen resultiert.

Die Nieren sind immer betroffen

Die thrombotische Mikroangiopathie kann zu plötzlichen Todesfällen führen oder katastrophale Schäden in verschiedenen Organen induzieren. Die Nieren sind immer betroffen. Fast die Hälfte der Patienten entwickelt neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen, gastrointestinale Störungen mit Diarrhö als Leitsymptom sind häufig. Die Erkrankung verläuft chronisch progredient und ist mit hoher Letalität assoziiert: Über ein Drittel der Patienten stirbt oder erreicht ein terminales Nierenversagen mit der ersten klinischen Manifestation; etwa zwei Drittel sterben im ersten Jahr nach Diagnose, werden dialysepflichtig oder chronisch nierenkrank. Therapeutisch kam bislang vor allem eine unterstützende Plasmapherese zum Einsatz, die bei anderen thrombotischen Mikroangiopathien wie der lebensbedrohlichen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) erfolgreich angewendet wird, bei aHUS jedoch wenig effektiv ist.

Komplementaktivität rasch signifikant reduziert

Mit Eculizumab (Soliris®) kann die Erkrankung nun erstmals gezielt behandeln werden. Der humanisierte monoklonale Antikörper greift direkt in die chronisch unkontrolliert aktivierte Komplementkaskade ein: Eculizumab bindet selektiv und hochaffin an C5 und blockiert die Spaltung in C5a/b und in dessen terminale proinflammatorischen Komplexe. Schon innerhalb einer Stunde reduziert der Komplementinhibitor die Komplementaktivität signifikant und verhindert rasch die thrombotische Mikroangiopathie. Eculizumab ist bereits seit 2007 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen, die ebenfalls auf einer komplementvermittelten Hämolyse beruht.

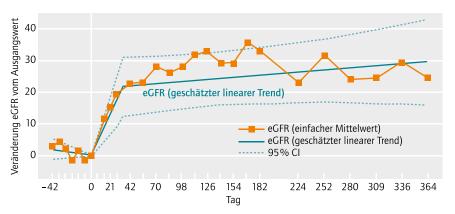


Abb. 1. Verbesserung der Nierenfunktion (eGFR [ml/min pro 1,73 m²]) unter Eculizumab - Behandlungsbeginn 10 Monate nach aHUS-Diagnose [Feldkamp]

Im November 2011 erfolgte die Zulassung für die Therapie des aHUS bei Kindern und Erwachsenen. Sie beruht auf zwei kleinen, prospektiven, kontrollierten, offenen Studien über mindestens 26 Wochen mit insgesamt 37 jugendlichen und erwachsenen Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer. Deren Zustand verbesserte sich unter Therapie sehr schnell und beeindruckend von dramatisch schlecht auf fast normal.

Nierenfunktion stabil verbessert

Bei Patienten in der Frühphase der Erkrankung mit medianer Dauer von zehn Monaten (Studie C08-002A/B) stieg die Thrombozytenzahl innerhalb von sieben Tagen signifikant, steigerte sich bis Woche 26 weiter und blieb im weiteren Verlauf stabil. Die hämatologischen Parameter normalisierten sich bei 76% der Patienten, 88% blieben ohne weitere thrombotische Mikroangiopathie. Die Nierenfunktion (eGFR) steigerte sich um 31 ml/min

pro 1,73 m² bis Woche 26 (Abb. 1). Ein Bedarf an Plasmaintervention bestand bei fast allen Patienten nicht mehr, vier von fünf Patienten konnten die Dialyse beenden. Von 20 Patienten mit medianer Krankheitsdauer von 48 Monaten (Studie C08-003A/B) blieben 80% ohne thrombotische Mikroangiopathie, die Nierenfunktion verbesserte sich, kein Patient benötigte eine weitere Plasmaintervention oder neue Dialyse. In beiden Studien wurde Eculizumab gut vertragen.

Testung auf ADAMTS13 und Shiga-Toxin vor Therapiebeginn

Von großer Bedeutung ist mit Einführung der differenzierten Therapie die Differenzialdiagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie. Klinisch unterscheiden sich TTP, STEC-HUS (durch Shiga-Toxin produzierende E. coli ausgelöstes HUS) oder aHUS wegen überlappender Symptomatik kaum. Die Diagnose TTP sichert der Nachweis eines schweren ADAMTS13-Mangels

ADAMTS13 bei TTP

ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains 13) ist eine Metalloprotease, die spezifisch den von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltet. Bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) ist die Aktivität des Enzyms stark herabgesetzt (< 5%), vWF wird nicht mehr gespalten und es bilden sich abnorm große vWF-Multimere aus, die die Thrombozytenaggregation fördern. In der Folge kommt es zur thrombotischen Mikroangiopathie mit der klinischen Pentade Petechien, hämolytische Anämie, neurologische Auffälligkeiten, Nierenversagen und Fieber. Der Nachweis einer schweren ADAMTS13-Defizienz ist spezifisch für die TTP.

(Kasten), der bei aHUS nicht vorliegt, ein STEC-HUS sichert der Nachweis des Shiga-Toxins. Die Testung sollte vor Einleitung einer Plasmapherese erfolgen, um das Ergebnis nicht zu verfälschen. Sichert das Testergebnis ein aHUS, kann die Therapie mit Eculizumab unmittelbar beginnen.

Ouellen

Priv.-Doz. Dr. Thorsten Feldkamp, Essen; Symposium "Die Behandlung thrombotischer Mikroangiopathien revolutionieren mittels zielgerichteter Therapie" veranstaltet von Alexion Pharma Germany im Rahmen des 13. Update Hämatologie/Onkologie, Duisburg, 22. Juni

Licht C, et al. ASN Kidney Week Philadelphia/PA, November 08-13, 2011; Poster #TH-PO366. Greenbaum L, et al. ASN Kidney Week Philadelphia/PA, November 08-13, 2011; Poster #TH-PO367.

Michael Koczorek, Bremen

Lymphomtherapie mit Brentuximab Vedotin

Angriff auf überexprimierte CD30-Zellen

Das gegen CD30 gerichtete Antikörperkonjugat Brentuximab Vedotin (SGN-35) wurde in ersten Studien bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Morbus Hodgkin sowie beim rezidivierten anaplastischen großzelligen Lymphom mit Erfolg eingesetzt. Aktuelle Daten wurden bei zwei Pressekonferenzen der Firma Takeda Pharma vorgestellt.

Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom (HL) erkrankt sind, können heute in 70 bis 90% aller Fälle langfristig geheilt werden. Tritt aber ein Rezidiv auf, ist die Prognose schlecht, da

für fortgeschrittene Krankheitsstadien nur unzureichende therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Eine neue Option ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin (AdcetrisTM), das gegen die krankheitsbedingte Überexpression von CD30-Antigen gerichtet ist und CD30positive Tumorzellen zerstört (Abb. 1). Positive Ergebnisse zeigte bereits eine Phase-I-Studie mit intensiv vorbehandelten Patienten, die im August letzten Jahres publiziert wurde. In dieser Dosis-Findungsstudie (NCT00430846) wurden 45 vorbehandelte Patienten mit Morbus Hodgkin oder anaplastisch großzelligem Lymphom behandelt. Die Dosierung betrug 0,1 bis 3,6 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen, die maximale tolerierte Dosis lag bei 1,8 mg/kg. Tumorrückbildungen

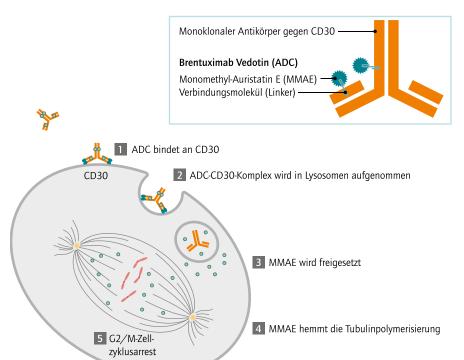


Abb. 1. Wirkungsweise von Brentuximab Vedotin: Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, ADC) Brentuximab Vedotin besteht aus drei Komponenten: einem monoklonalen CD30-Antikörper ohne antitumorale Eigenschaften, einem Verbindungsmolekül (Linker) und dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE). Durch den Linker bleibt das Konjugat in der Blutbahn stabil. Der Antikörperanteil bindet an die für HL und ALCL typischen überexprimierten CD30-positiven Tumorzellen. Nach der Bindung wird der Linker durch lysosomale Enzyme gespalten und das Zytostatikum freigesetzt. Letzteres unterbindet in der Zelle die Tubulinpolymerisierung. Es kommt zur Apoptose.

wurden bei 36 von 42 behandelten Patienten beobachtet, darunter obiektive Remissionen bei 6 von 12 Patienten in der Dosisstufe 1,8 mg/kg. Die mediane Ansprechdauer betrug 9,7 Monate.

6 Apoptose

In einer nachfolgenden einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie (NCT00848926) wurde Brentuximab Vedotin in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion alle drei Wochen bei intensiv vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom bis zu 16 Zyklen lang eingesetzt. Von 102 Patienten sprachen 94% auf die Therapie an, 75% erreichten eine komplette oder partielle Remission (komplette Remissionen 34%). Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten lag bei 5,6 Monaten, die mediane Responsedauer betrug bei den Patienten mit einer kompletten Remission 20,5 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von mehr als 18 Monaten hatten 31 Patienten noch keinen Progress erlitten.

In aktuellen Studien wird Brentuximab Vedotin unter anderem in der Erhaltungstherapie bei rezidivierten Hodgkin-Patienten untersucht;

weitere Studien für die Primärtherapie sind in Vorbereitung.

Einsatz beim sALCL

Das systemische anaplastische großzellige Lymphom (sALCL) gehört zu den T-Zell-Lymphomen. Die Erkrankung ist durch eine Expression von CD30 gekennzeichnet und macht 2 bis 5% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Nach einer Erstlinientherapie tritt bei 40 bis 65% der Patienten ein Rezidiv auf. Die Überexpression von CD30-Antigenen bildet die rationale Grundlage für den Einsatz von Brentuximab Vedotin.

In einer internationalen einarmigen Phase-II-Studie (NCT00866047) erhielten 58 Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem ALCL dreiwöchentlich eine Kurzinfusion mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin (bis zu 16 Zyklen). Die Ansprechrate lag bei 86%, 57% der Patienten hatten eine komplette Remission und 97% der Patienten zeigten eine Reduktion des Tumorvolumens. Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug 12,6 Monate. Die Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten,

zeigten ein medianes Ansprechen von 13,2 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben der Gesamtgruppe betrug 13,3 Monate.

Weitere Studien sind geplant oder bereits initiiert.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zählten periphere sensorische Neuropathie (in rund 40% aller Fälle), Nausea, Fatigue, Fieber, Diarrhö, Rash, Obstipation, Infusionsreaktionen und Neutropenien. Die meisten Nebenwirkungen waren vom Schweregrad 1 bis 2. Einige Patienten zeigten eine Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie. Zum Zeitpunkt der Zulassung durch die FDA war ein Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin bekannt. Anfang Januar 2012 informierte die FDA über zwei neue Fälle einer PML unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin und ließ die Produktinformation um einen entsprechenden Warnhinweis ergänzen. Außerdem wird eine neue Kontraindikation in die Produktinformation aufgenommen, die aufgrund pulmonaler Toxizitäten vor der gemeinsamen Anwendung von Brentuximab Vedotin mit Bleomycin warnt.

Zulassungsstatus

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat am 19. Juli 2012 empfohlen, Brentuximab Vedotin für folgende Indikationen zuzulassen:

- Hodgkin-Lymphom nach einer fehlgeschlagenen autologen Stammzelltransplantation oder bei einem Rezidiv nach mindestens zwei vorausgegangenen komplexen Chemotherapien bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen
- Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom beim Rezidiv nach mindestens einer vorausgegangenen komplexen Chemotherapie

Die Zulassung durch die Europäische Kommission stand bei Redaktionsschluss

Von der FDA wurde Brentuximab Vedotin im August 2011 für diese Indikationen zu-

Quellen

Prof. Dr. Andreas Engert, Köln; Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hamburg; Pressegespräch "Takeda Pharma - liegt die Zukunft in der Onkologie?", Frankfurt, 19. Januar 2012, veranstaltet von Takeda Pharma.

Prof. Dr. Norbert Schmitz, Hamburg. Pressegespräch "Start für Brentuximab vedotin - Neue Perspektiven für CD30-positive Lymphome",

Berlin, 4. September 2012, veranstaltet von Takeda Pharma.

Younes A, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 2010:363:1812-21.

Younes A, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:2183-9.

Pro B, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30:2190-6.

FDA Drug Safety Communication; 13. Januar 2012: New Boxed Warning and Contraindication for AdcetrisTM (brentuximab vedotin). www.fda.gov [Zugriff am 25.09.2012].

Dr. Petra Jungmayr, Esslingen

Chronische Hepatitis C

Patienten mit Genotyp-1-Infektion profitieren von Dreifachtherapie

Polymeraseinhibitoren wie Boceprevir und Telaprevir haben die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C durch Hepatitis-C-Viren (HCV) vom Genotyp 1 wesentlich verbessert, und zwar sowohl bei therapienaiven Patienten als auch bei Nonrespondern und Patienten mit einem Rückfall. Nach den Ergebnissen der PROVIDE-Studie kann bei Patienten, die auf die bisherige Standardtherapie nicht angesprochen haben, durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir in rund 40 % der Fälle ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreicht werden, wie bei einem von der Firma MSD Sharp & Dohme im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Hamburg veranstalteten Satellitensymposium berichtet wurde.

Ziel der antiviralen Therapie bei der chronischen Hepatitis C ist die Eliminierung des Virus, das heißt der fehlende Nachweis von HCV-RNS mindestens 24 Wochen nach Therapieende. Wird eine dauerhafte Viruselimination erreicht, so ist die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1 bis 2% sehr gering. Eine Indikation zur antiviralen Therapie besteht bei Nachweis von erhöhten Transaminasen, bei signifikanter oder fortgeschrittener Leberfibrose oder bei Vorliegen von extrahepatischen Manifestationen.

Bisherige Standardtherapie

Die bisherige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht aus einer Kombination von pegyliertem Interferon alfa (1,5 µg/kg pro Woche) und Ribavirin (gewichtsadaptiert 600 bis 1400 mg/Tag), die in der Regel über 24 Wochen (Genotyp 2 und 3) bzw. 48 Wochen (Genotyp 1) durchgeführt wird. Dieses Therapieregime führt bei etwa 50% der Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion und bei 80% der Patienten mit einer Genotyp-2/3-Infektion zu einem vollständigen Therapieansprechen.

Neue Proteaseinhibitoren

Die Einführung der Proteaseinhibitoren Telaprevir (Incivo®) und Boceprevir (Victrelis®) hat die Therapiemöglichkeiten bei der Genotyp-1-Infektion wesentlich verbessert. Die Substanzen müssen additiv zur Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin gegeben werden, da sich bei einer Monotherapie rasch Resistenzen ausbilden. Eine solche Dreifachtherapie führt zu einem deutlich besseren Therapieansprechen, eine endgültige Viruselimination wird bei etwa 70% der so behandelten Patienten erreicht. Dazu kommt, dass bei rund 50% dieser Patienten die Therapiedauer im Rahmen einer Response-gesteuerten Therapie deutlich reduziert werden kann.

Stoppregeln beachten

behandlungsnaiven Patienten empfiehlt sich heute nach einer primären vierwöchigen Initialtherapie mit pegyliertem Interferon alfa plus Ribavirin die zusätzliche Gabe von dreimal 800 mg Boceprevir.

Die Dauer der Behandlung sollte sich am Therapieerfolg orientieren. Dabei entscheidet das virologische Ansprechen nach der achten Woche über die Dauer der Therapie:

- Ist bereits nach acht Wochen und im weiteren Verlauf auch nach 24 Wochen HCV-RNS nicht mehr nachweisbar, kann die Therapiedauer auf 28 Wochen begrenzt werden.
- Ist nach achtwöchiger Therapie noch HCV-RNS nachweisbar, nach 24 Wochen jedoch nicht mehr, sollte die Dreifachtherapie bis Ende der 36. Woche fortgeführt werden Es sollte sich eine zusätzliche zwölfwöchige Therapie mit pegyliertem Interferon alfa plus Ribavirin anschließen. Die Gesamtbehandlung dauert dann 48 Wochen.

Um den Patienten nicht den Risiken einer unnötigen Therapie auszusetzen und aus Kostengründen sollten jedoch auch Stoppregeln beachtet werden. Ist nach zwölfwöchiger Therapie der HCV-RNS-Titer > 100 I.E./ml oder nach 24 Wochen noch HCV-RNS nachweisbar, sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei einer Fortführung der Therapie wären die Erfolgsaussichten minimal und das Risiko für die Entstehung von Resistenzmutationen sehr groß.

Auch Nullresponder profitieren

Kommt es zu einem Rückfall, ist ein erneuter Therapieversuch nach dem gleichen Schema durchzuführen, wobei bei einem raschen virologischen Ansprechen - also bei negativem HCV-RNS-Nachweis nach vierwöchiger Dreifachtherapie (d.h. nach achtwöchiger Behandlung) und nicht nachweisbarer HCV-RNS nach einer Gesamtbehandlungszeit von 24 Wochen - die Therapie nach 36 Wochen komplett beendet werden kann.

Auch Patienten, die auf die bisherige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon alfa plus Ribavirin nicht angesprochen haben, profitieren von der zusätzlichen Gabe von Boceprevir. Dies konnte im Rahmen der unver-



blindeten einarmigen Studie PROVIDE (Sustained virologic response in prior pegInterferon-Ribavirin treatment failures after retreatment with Boceprevir + pegInterferon-Ribavirin) gezeigt werden, in die 168 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C durch HCV vom Genotyp-1 eingeschlossen wurden. Sie hatten in den Boceprevir-Studien der Phase II und III für mindestens zwölf Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin erhalten und keine dauerhafte Viruselimination erreicht. In einer Auswertung mit den Daten von 138 Patienten waren 47 frühere Nullresponder und 91 partielle Responder bzw. Patienten mit Rückfall eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung hatten 94 Patienten die Therapie abgeschlossen, 53 hatten sie aus unterschiedlichen

Gründen abgebrochen, 17 Patienten befanden sich noch in Behandlung und 9 Patienten erst im frühen Followup. Alle Patienten erhielten zunächst in der Initialphase für vier Wochen pegyliertes Interferon alfa (1,5 µg/kg pro Woche) und Ribavirin (gewichtsadaptiert 600 bis 1400 mg/Tag) und anschließend über 44 Wochen dreimal täglich 800 mg Boceprevir. Die Viruslast wurde nach 6, 12 und 24-wöchiger Dreifachtherapie bestimmt.

Von den 47 früheren Nullrespondern erreichten 19 Patienten (40%), von den partiellen Respondern 68% und von den Patienten mit Rückfall 56% ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Das Sicherheitsprofil entsprach den Erfahrungen aus früheren klinischen Studien. Bei 48% der Patienten entwickelte sich eine Anämie, 47% klagten über Fatigue, 34% über Geschmacksstörungen und 30% über Übelkeit. 7% der Patienten mussten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen.

Ouellen

Dr. Peter Buggisch, Hamburg; Prof. Christoph Sarrazin, Frankfurt a. M.; Symposium "Erfahrungen nach einem Jahr Triple-Therapie bei Hepatitis C", veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Hamburg, 20. September 2012.

Bronowicki JP, et al. Sustained virologic response (SVR) in prior pegInterferon/Ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with Boceprevir (BOC) + PR: PROVIDE Study Interim Results. Präsentation beim 47. Jahrestreffen der European Association for the Study of the Liver (EASL) 2012; Abstract 11.

> Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Hepatozelluläres Karzinom

Tyrosinkinase- und Angiogenese-Hemmer zur Therapie

Zu einer vielversprechenden Strategie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (HCC) zählt die Angiogenesehemmung. Als neue Substanzen in der Erstlinienbehandlung werden derzeit in Phase-III-Studien die Tyrosinkinase-Hemmer Linifanib und Brivanib sowie die Kombination von Sorafenib mit Erlotinib oder Doxorubicin untersucht. Zur Second-Line-Therapie sind in Phase III der mTOR-Inhibitor Everolimus, der VEGF-Rezeptor-Antikörper Ramucirumab, Brivanib und in Phase II der cMET-Inhibitor Tivantinib.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit weltweit über 500000 Todesfällen pro Jahr und einer meist schlechten Prognose eine der bedeutsamsten Tumorerkrankungen. In Deutschland und anderen westeuropäischen Ländern nimmt seine Häufigkeit derzeit noch zu, dieser Trend dürfte sich aber dank wirksamer Therapien gegen die Virushepatitiden B und C als Hauptrisikofaktoren langfristig umkehren.

Die chirurgische Behandlung des HCC erfordert eine individuelle Therapieplanung unter Zuhilfenahme eines geeigneten Staging-Systems. Die heute verwendete Stadieneinteilung nach der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikation erlaubt eine Einschätzung der Prognose anhand von Größe und Differenzierungsgrad des Tumors. Neben Child-Stadium und BilirubinWert liefert bei Zirrhose-Patienten auch der LiMax-Atemtest zusätzliche Informationen zur Leberfunktion und Machbarkeit einer Operation. Die Menge des ausgeatmeten Kohlenstoffisotops ¹³C erlaubt nach Normalisierung auf das Körpergewicht eine interindividuell vergleichbare Aussage über die Metabolisierungskapazität des Cytochrom-P450-Isoenzyms CYP2A1 und damit über die Leberfunktionsreserve, also die postoperativ zu erwartende Komplikationsrate. Kritisch wird es, wenn weniger als ein Drittel des Lebergewebes nach einer Resektion übrig bleibt.

Bei größeren Tumoren (> 3 cm) hat die Resektion – eventuell mit vorhergehender Embolisation - vermutlich Überlebensvorteile gegenüber den ablativen Verfahren, bei kleineren Befunden

(<2 cm) scheint die Radiofrequenzablation (RFA) ebenbürtig zu sein.

Kriterien für eine Transplantation

Bei der Entscheidung für eine Lebertransplantation ist zu berücksichtigen, dass sich die Prognose der Patienten mit zunehmender Tumorgröße verschlechtert. Etwa ab einer Tumorgröße von 7 cm liegt das Fünf-Jahres-Überleben nur noch bei 35 bis 50%, dagegen bei Tumoren unter 5 cm zwischen 75 und 80%. Daher sind die Mailand-Kriterien (1 Knoten < 5 cm, maximal 3 Knoten < 3 cm) zur Selektion mit einem Fünf-Jahres-Überleben von fast 75% und einem Rezidivrisiko von 10% nach wie vor Voraussetzung für die Organzuteilung anhand der Warteliste.

Interventionelle Techniken

Als interventionelle Strategie vor allem in frühen Tumorstadien (Tumoren < 3 cm) dominierte bislang die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Als konkurrierendes, weil weniger belastendes Verfahren etabliert sich derzeit die Yttrium-90-Radioembolisation (SIRT). Geeignet scheint sie bei Pfortaderthrombosen sowie großen oder diffusen Tumoren.

Systemische Therapien

Kombinationen ablativer Verfahren Radiofrequenzablation, transarterieller Chemoembolisation und Yttrium-90-Radioembolisation mit systemischer Gabe des Tyrosinkinase-Hemmers Sorafenib (Nexavar®) werden derzeit in mehreren Studien untersucht, wobei Daten zum Überleben noch nicht vorliegen. Eine simultane Therapie mit Sorafenib während der transarteriellen Chemoembolisation ist wegen kombinierter Toxizität und der Downregulation der Tumorperfusion durch den Tyrosinkinase-Hemmer allerdings kontraproduktiv.

Als medikamentöse Option ist Sorafenib Standard bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit einem Überlebensvorteil von etwa drei Monaten. Verdoppeln lässt sich die Überlebenszeit bei ausgewählten Patienten durch Kombination mit Doxorubicin, allerdings um den Preis einer deutlich erhöhten hämatologischen Toxizität. Patienten mit HCV-Infektion profitieren ebenfalls von Sorafenib. Der Tyrosinkinase-Hemmer ist immer dann indiziert, wenn die Patienten keinen Nutzen von einer operativen, ablativen oder transarteriellen Therapie haben und die Leberfunktion noch erhalten ist (Child-Pugh A). Im Vergleich mit Sunitinib (Sutent®), das schlechter abschnitt, wurden diese Daten für Patienten mit fortgeschrittenem HCC bestätigt. Durchfall, Müdigkeit und Hand-Fuß-Reaktionen sind die wesentlichen, in den Studien bestätigten Nebenwirkungen.

Zu den vielversprechendsten Strategien beim fortgeschrittenen HCC zählt die Angiogenesehemmung. Als neue Substanzen werden Linifanib (Abbott) und Brivanib (BMS) sowie die Kombination von Sorafenib mit Erlotinib oder Doxorubicin untersucht. Zur Second-Line-Therapie sind in der Phase III der mTOR-Inhibitor Everolimus, der VEGF-Rezeptor-Antikörper Ramucirumab (Imclone) sowie Brivanib und in Phase II der cMET-Inhibitor Tivantinib (Arqule, Daiichi Sankyo).

Neue S3-Leitlinie erwartet

Zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) wird im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in Kürze eine neue S3-Leitlinie erscheinen. Sie beinhaltet Fragen wie Art und Frequenz der Vorsorgeuntersuchungen, den Stellenwert der chirurgischen Verfahren (Resektion) im Vergleich zu lokalablativen Techniken wie der Radiofrequenzablation oder der transarteriellen Chemoembolisation. Ebenso diskutiert werden Entscheidungskriterien für eine Lebertransplantation sowie Möglichkeiten der systemischen medikamentösen Therapie.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. Daniel Seehofer, Berlin; Prof. Jens Ricke, Magdeburg; Prof. Dr. Jörg Trojan, Frankfurt am Main; Prof. Dr. Nisar Peter Malek, Tübingen; 8. Expert Summit on Viral Hepatitis "Aktuelle Hepatologie und neue HCV-Therapien in der Praxis", Berlin, 17. bis 18. Februar 2012, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH.

> Dr. Andreas Häckel, Frankfurt/Main

Lebensqualität bei Hämophilie

Aktuelle Ergebnisse der HERO-Studie

Die Betreuung von Hämophilie-Patienten umfasst mehr als nur die medizinische Behandlung, wie beim World Federation of Hemophilia Congress (WFH) in Paris, Frankreich, hervorgehoben wurde. Für Lebensqualität, Behandlungserfolg sowie Therapietreue ist es unter anderem enorm wichtig, die Bedeutung psychosozialer Faktoren zu kennen und zu berücksichtigen. Jetzt zeigte eine umfangreiche, von NovoNordisk unterstützte Initiative, darunter die multinationale HERO(Haemophilia experiences, results and opportunities)-Studie, mit welchen Problemen und Herausforderungen Hämophilie-Patienten und ihre Angehörigen im Alltag tatsächlich konfrontiert

Zur Vorbereitung der Studie wurde zunächst eine umfangreiche Literaturrecherche von Studien anberaumt, die zwischen 1997 und 2010 publiziert wurden und in denen psychosoziale Aspekte von Menschen mit Hämophilie untersucht wurden. Diese deckte die Lücken bei der Evidenz der Behandlungen und Beurteilung psychosozialer Probleme auf. Qualitativ befragt wurden dann 150 Patienten mit Hämophilie, Betreuer und medizinisches Fachpersonal aus sieben Ländern, darunter

auch Deutschland. Schließlich erfolgte mithilfe schriftlicher bzw. internetbasierter Fragebögen eine quantitative Befragung von mehr als 1200 Menschen mit Hämophile A oder B, mit oder ohne Hemmkörperentwicklung, sowie deren Eltern oder Betreuern aus zehn Ländern (Argentinien, Algerien, Brasilien, China, Frankreich, Deutschland, Italien, Kanada, Spanien, Großbritannien, USA). Neben der Erhebung demographischer und medizinischer Daten wurden die Teilnehmer über

ihre Ausbildung, Jobs, körperliche Aktivitäten, familiäre Beziehungen, Kinder, Sexualität, Einstellung gegenüber Unterstützung, Lebensqualität, Schmerzmanagement, Zugang zur Behandlung und Kenntnisse über Hämophilie befragt. So wurden bisher nicht erforschte psychosoziale Bedürfnisse von Hämophilie-Patienten und deren Angehörigen dokumentiert.

Probleme in Schule und Beruf

Damit liefert die HERO-Studie wertvolle Einblicke in die Erkrankung mit all ihren Facetten sowie Erkenntnisse zur Optimierung der Hämophilieversorgung. Dadurch könnte auf Hämophilie-spezifische Probleme, über die in der täglichen Praxis kaum gesprochen wird, aufmerksam gemacht werden. Dies gilt beispielsweise auch für weiterführende Schulen: Die Bereitschaft, Hämophile aufzunehmen, ist in den letzten Jahren eklatant gesunken, da überforderte Lehrer und Rektoren die Verantwortung nicht übernehmen wollen. So müssen Eltern häufig und immer wieder einen Kampf führen, um ihre Kinder zu integrieren. Die Ergebnisse zeigten aber auch, dass 85%



Zu den psychosozialen Problemen gehören neben der Angst der Hämophilie-Patienten, wegen ihrer Erkrankung

keinen Lebenspartner zu finden und ihre Arbeitsstelle zu verlieren, auch Schuldgefühle der Mütter als mutmaßliche Konduktorinnen. Hier könnte die Information helfen, dass Hämophilie zu 40% auf Spontanmutationen zurückzuführen ist und diese Mutationen in 99% der Fälle bereits bei den Vätern der Konduktorinnen aufgetreten sind.

Daten zum Sexualleben

Von insgesamt 675 befragten Patienten waren 383 verheiratet, darunter 324 Patienten, die Fragen zu ihrem Sexualleben beantworteten. Aus der Auswertung ging hervor, dass 78% in den letzten Monaten mit ihrem Sexualleben zufrieden waren. Dennoch beeinflusst die Erkrankung bei 53% die Qualität ihres Sexuallebens, sei es aufgrund von Bewegungseinschränkungen, HIV- oder Hepatitis-C-Virus-Infektionen. Angst vor Blutungen wurde von 19% genannt.

Quelle

Birgitte Toftemose, Kopenhagen, Dr. Wolfgang Mondorf, Frankfurt, Dr. Werner Kalnins, Nettersheim. Presseveranstaltung "HERO Study Talk", veranstaltet von NovoNordisk im Rahmen des WFH-Kongresses (World Federation of Hemophilia Congress), Paris, 10. Juli 2012.

> Dr. Yvette C. Zwick, München

Schwere Sepsis und septischer Schock

Vorschau auf die neue Leitlinie der "Surviving Sepsis Campaign"

Ende 2012/Anfang 2013 veröffentlicht die "Surviving Sepsis Campaign" ihre neue Leitlinie für die Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Eine Vorschau auf diese Leitlinie wurde bei einem Symposium im Rahmen des 11. Kongresses für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin am 27. April 2012 in Köln gegeben.

Bei der Intensivbehandlung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks führt nach derzeitigen Erkenntnissen eine Sanierung des Infektionsherds zu einer etwa 14%igen Letalitätsreduktion, die Gabe geeigneter Antibiotika zu einer um 30% verringerten Todesrate, die Empfehlungen der sogenannten "Early goal directed therapy" zu einer 16%igen Letalitätsreduktion und die Umsetzung der "Sepsis-Bundles" zu einer 6,2%igen Letalitätsminderung. In diesem Jahr werden von der "Surviving Sepsis Campaign" (SSC) neue international gültige Leitlinien für die Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks herausgegeben, die auf dem 41. Critical Care Congress der Society of Critical Care Medicine 2012 in Houston, Texas (USA), bereits als Vorschau vorgestellt wurden. Die "Surviving Sepsis Campaign" ist eine Initiative der European Society of Intensive Care Medicine, des internationalen Sepsisforums (ISF) und der bereits genannten Society

of Critical Care Medicine. Sie möchte die Sterblichkeit an Sepsis über eine "Multipoint"-Strategie reduzieren. Dazu gehören die Sensibilisierung der Ärzte für Sepsis, eine Verbesserung der Diagnose, ein verstärkter Einsatz geeigneter, validierter Behandlungsstrategien, eine Weiterbildung des medizinischen Fachpersonals und schließlich die Erleichterung der Datenerhebung für die Zwecke des Auditierens und der Informationsverbreitung. Die neuen SSC-Empfehlungen treffen unter anderem die folgenden Aussagen und bewerten sie nach den GRADE-Kriterien (siehe Kasten) hinsichtlich ihrer Evidenz- und Empfehlungsstärke:

Es wird eine spezifische anatomische Diagnose der Infektion verlangt mit Hauptaugenmerk auf der Infektionsquelle (z.B. nekrotisierende Weichgewebeinfektion, Peritonitis mit der Komplikation einer intraabdominellen Infektion, intestinaler Infarkt). Ein Infektionsherd muss schnellstmöglich gefunden

Das GRADE-System

Die im Jahr 2000 entstandene GRADE(Grading of recommendations, assessment, development and evaluation) Working-Group, ein internationales Team bestehend aus Leitlinienentwicklern, Klinikern und Methodikern, hat vorhandene Konzepte der Leitlinienerstellung weiterentwickelt mit dem Ziel der Vereinheitlichung der Graduierung von Evidenz und Empfehlungen in Leitlinien. Das daraus entstandene GRADE-System unterscheidet zwischen der Qualität der Evidenz und der Stärke einer Empfehlung. betrachtet gleichzeitig Nutzen und Schaden einer Intervention, fokussiert auf patientenrelevante Endpunkte und beinhaltet Überlegungen zum Ressourcenverbrauch. Mit dem System werden starke und abgeschwächte Empfehlungen abgegeben. Die Einteilung ist wie folgt:

- 1: Starke Empfehlungen
- 2: Schwache Empfehlungen (Vorschlag)
- A: Randomisierte kontrollierte Studie
- B: Herabaestufte randomisierte kontrollierte Studie
- C: Solide Observationsstudie
- D: Fallserie oder Expertenmeinung

und diagnostiziert oder aber ganz ausgeschlossen werden. Bei Bedarf ist eine chirurgische Drainage innerhalb der ersten zwölf Stunden nach der Diagnose vorzunehmen (GRADE 1C).

■ Die antimikrobielle Therapie ist schnellstens, das heißt innerhalb der ersten Stunde nach Erkennen

des septischen Schocks oder der Sepsis ohne Schocksymptomatik zu starten (GRADE 1C).

- Bereits in der frühesten Phase intensivmedizinischer Maßnahmen sollten erhöhte Lactat-Blutspiegel normalisiert werden, sofern keine zentralvenöse Sättigung mit Sauerstoff vorgenommen werden kann (GRADE 2C).
- Procalcitonin soll nicht als diagnostischer Marker für eine schwere Sepsis verwendet werden. Der Procalcitonin-Spiegel kann jedoch als Indikator für das Absetzen einer empirischen Antibiotikatherapie dienen, wenn eine Infektion nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte (GRADE 2C).
- Eine selektive antibiotische Dekontamination des Magen-Darm-Trakts sowie des Oropharynx sollte ergänzt und daraufhin evaluiert werden, ob sie geeignet ist, die Inzidenz einer beatmungsassoziierten Pneumonie zu reduzieren (GRADE 2B).

Weitere Aussagen der als Vorschau diskutierten SSC-Empfehlungen betreffen die Flüssigkeitssubstitution:

- Innerhalb der Flüssigkeitsbilanzierung wird eine rasche Infusion von Kristalloid-Lösungen bei der schweren Sepsis empfohlen (GRADE 1A). Bei schwerer Sepsis und septischem Schock kann eine zusätzliche Albumin-Substitution angezeigt sein (GRADE 2B). Lösungen mit Hydroxyethylstärke-Derivaten mit einem mittleren Molekulargewicht von über 200 kDa oder einem Substitutionsgrad von mehr als 0,4 (d. h., pro 10 Glucosemoleküle sind bei 4 Molekülen die Hydroxylgruppen an den C2-, C3- und C6-Atomen durch Hydroxyethylgruppen substituiert) sollten nicht eingesetzt werden (GRADE 1B).
- Bei Verdacht auf eine verminderte Gewebeperfusion in Folge der Sepsis sollten 1000 ml Kristalloid-Lösung oder mehr bis zu einem minimalen Level von 30 ml/kg Körpergewicht [KG] während der ersten vier bis sechs Stunden infundiert werden. Weitere Flüssigkeitsboli sollten solange substituiert werden, wie sich die Hämodynamik (angezeigt durch Blutdrucksteigerung einen steigenden mittleren arteriellen Blutdruck) bessert (GRADE 1C).

Hinsichtlich der Gabe von Vasopressoren und herzkraftstärkender Pharmaka enthalten die SSC-Empfehlungen folgende Festlegungen:

- Norepinephrin (Noradrenalin) sollte als Vasopressor der ersten Wahl eingesetzt werden (GRADE 1B); Epinephrin (Adrenalin) sollte ergänzt werden, sofern ein zusätzliches Pharmakon zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks erforderlich ist (GRADE 2B).
- Vasopressin (0,03 Einheiten/min; in Deutschland nicht zugelassen) kann zusätzlich infundiert werden oder Noradrenalin ersetzen (GRADE 2A).
- Bei Patienten mit geringer Herzauswurfleistung und/oder niedriger Herzfrequenz, die außerdem nur ein niedriges Risiko für Arrhythmien aufweisen dürfen, könnte Dopamin eine Alternative für Vasopressin sein (GRADE 2C).
- Bei myokardialer Dysfunktion (gekennzeichnet durch einen erhöhten Füllungsdruck und eine niedrige Auswurfleistung) oder bei zunehmenden Anzeichen einer Minderperfusion - selbst wenn das intravaskuläre Volumen im erwarteten Level liegt und ein mittlerer arterieller Druck in ausreichender Höhe erreicht wurde - kann eine Dobutamin-Infusion gestartet oder zu einem der vorgenannten Vasopressoren addiert werden.

Betreffend die Gabe von Glucocorticoiden und die mechanische Beatmung bei einem Sepsis-induzierten ARDS (akutes Lungenversagen) enthalten die Empfehlungen der SSG folgende Hinweise:

- Bei erwachsenen Patienten mit septischem Schock sind i.v. Glucocorticoide dann nicht indiziert, wenn die Flüssigkeitszufuhr oder Vasopressoren-Therapie ausreicht, um die Hämodynamik des Patienten zu stabilisieren. Nur wenn dies nicht erreicht werden kann, wird die i.v. Gabe von 200 mg Hydrocortison pro Tag als kontinuierliche Infusion (GRADE 2C) empfohlen.
- Patienten mit schwerem ARDS, deren p_aO_2/F_iO_2 -Quotient < 100 ist, sollten in Bauchlage gebracht werden (GRADE 2C; p_aO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck im Blut; F_iO₂: Sauerstoffkonzentration der Einatemluft).

Bestandteil der Maßnahmen zur Letalitätsreduktion bei schwerer Sepsis und septischem Schock ist auch die sogenannte "Early goal directed therapy" [1]. Hier wird verlangt, den zentralen Venendruck >8-12 mm Hg zu halten, den mittleren arteriellen Blutdruck ≤65 mmHg zu steigern, die Urinausscheidung auf einen Wert von ≥0,5 ml/kg KG/h zu stabilisieren und die zentrale venöse Sauerstoffsättigung (gemessen oberhalb der Vena cava) ≥70% bzw. die gemischt venöse Sauerstoffsättigung ≥65% zu halten bzw. einzustellen (GRADE 1C).

Bestandteil der Sepsis-Therapiestrategie sind ferner die sogenannten "Sepsis-Bundles" [2]. Sie machen konkrete Vorgaben zu Maßnahmen während der ersten sechs Stunden der Behandlung und weitere für die Folgezeit bis zu 24 Stunden nach Sepsis-Diagnose. Im Einzelnen verlangen sie, das Serumlactat zu messen, Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie anzulegen, Breitspektrumantibiotika einzusetzen, den zu niedrigen Blutdruck zu behandeln und/oder das Serumlactat durch Flüssigkeitssubstitution zu senken, Vasopressoren gegen einen sinkenden mittleren arteriellen Blutdruck einzusetzen und eine ausreichende zentrale Sauerstoffsättigung sicherzustellen. Zur Flüssigkeitssubstitution wird eine Bolusgabe von 30 ml/kg KG für notwendig erachtet.

Ouelle

Prof. Dr. Markus A. Weigand, Gießen. Symposium "Sepsis - Aktuelle Probleme und Standards", veranstaltet von der DGI-Sektion Sepsisforschung/ Infektionsimmunologie im Rahmen des 11. KIT 2012 (Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin), Köln, 27. April 2012.

Literatur

- 1. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl I Med 2001:345:1368-77.
- Society of Critical Care Medicine. Severe sepsis bundles. http://www.survivingsepsis. org/Bundles/Pages/default.aspx (Zugriff am 23.7.2012).

Prof. Dr. Egid Strehl, Freiburg

- Bücherforum

Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Lactose - Fructose - Histamin - Gluten

Von Axel Vogelreuter. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2012. XII, 231 Seiten. 41 farbige Abbildungen, 34 farbige Tabellen. Gebunden. 42,- Euro.

Der Wunsch nach gesunder oder zumindest nicht krankmachender Ernährung ist in der heutigen Gesellschaft tief verankert, und insbesondere von Fachleuten wird hierzu meist eine fundierte und detaillierte Empfehlung erbeten. Dies ist häufig schwierig, da wenig geeignete Fachliteratur existiert. Spätestens wenn ein Patient mit einer gesicherten Nahrungsmittelunverträglichkeit um Rat bittet, wünscht man sich ein Fachbuch, das alle Aspekte fundiert diskutiert.

Für die Gruppe der gesicherten Nahrungsmittelunverträglichkeiten hat Axel Vogelreuter nun ein solches Fachbuch verfasst, das die Ätiologie und Pathophysiologie der Nahrungsmittelunverträglichkeiten wissenschaftlich fundiert und dennoch

leicht verständlich darstellt. Aufgelockert wird diese Darstellung durch Fallberichte zu den einzelnen Krankheitsbildern, die es erlauben, den Zusammenhang zwischen Pathophysiologie und Erkrankung zu erkennen und die Symptome besser einzuordnen. Die Konzentration auf gesicherte Nahrungsmittelunverträglichkeiten erhöht dabei den praktischen Stellenwert des Buchs und erweitert die aktuelle deutschsprachige Fachliteratur. Die einzelnen Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden in jeweils eigenen Kapiteln vorgestellt. Zahlreiche Schaubilder und Tabellen unterstützen die gut strukturierte Darstellung von medizinischer Bedeutung, Pathophysiologie und Ätiologie. Im Anschluss werden die typische Klinik der Unverträglichkeiten, die wegweisende und zielgerichtete Diagnostik sowie die verschiedenen Therapiemöglichkeiten diskutiert. Dabei beschränkt sich die Vorstellung der Diagnostik nicht auf eine reine Aufzählung, sondern es wird eine de-

Durchführung und Interpretation mit den dazugehörigen differenzialdiagnostischen Überlegungen gegeben. Insbesondere bei den Therapiemöglichkeiten wurde eine beeindruckend klare Struktur hergestellt, die eine gezielte Beratung erlaubt. Darüber hinaus sind auch die vielen Teilaspekte, die eine Ernährungsberatung berücksichtigen sollte, praxisorientiert dargestellt.

Die zahlreichen Praxistipps und Merkregeln, die eine Umsetzung des Wissens erleichtern, sind für den Fachmann ausgesprochen hilfreich. Sie stellen aus Sicht des Rezensenten neben der klaren Strukturierung eine besondere Stärke dieses Buchs dar. Auf knapp 230 Seiten erkennt man den Experten, der seine Praxiserfahrung in ein Fachbuch umgesetzt hat. Das Ergebnis ist sowohl zur tiefgreifenden Lektüre als auch als zielgerichtetes Nachschlagewerk geeignet. Es ist für den Fachmann und den Patienten als Buch der ersten Wahl empfehlenswert.

Prof. Dr. Martin Storr, München

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

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

Regelmäßige Textbeilage Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Postfach 101061, 70009 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90 www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich) Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -2 52 Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -263 E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft. Mediaberatung: Dr. Axel Sobek Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53

E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 31 vom 1. 10. 2012

taillierte Anleitung zur Vorbereitung,

Abonnenten-Service

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

BezugsbedingungenDie "Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 78,–, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 51,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 21,80 Ausland € 42,–); Einzelheft €11,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. 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 Urheperrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig.

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden

Gebrauchsnamen

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

Hinweis

Wie iede 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 über-nommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen



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

ISSN 0723-6913

Geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

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



Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- Aclidiniumbromid (Bretaris Genuair, Eklira Genuair, Almirall) für die Behandlung von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (siehe Notizen Heft Nr. 7-8/2012).
- **Axitinib** (Inlyta, Pfizer) für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) (siehe Notizen Heft Nr. 7-8/2012).
- **Catridecacog** (Novothirteen, Novo Nodisk) für die Langzeitprophylaxe von Blutern ab einem Alter von sechs Jahren mit erblich bedingtem Mangel an Faktor-XIIIA-Untereinheiten (siehe Notizen Heft Nr. 7-8/2012).
- Ruxolitinib (Jakavi, Novartis) zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (chronisch idiopathischer Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-essenzieller-Thrombozythämie-Myelofibrose (siehe Notizen Heft Nr. 6/2012).
- Teduglutid (Revestive, Takeda) zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom. Nach einem chirurgischen Eingriff sollte zunächst eine Phase der intestinalen Adaption abgewartet werden und die Patienten sollten sich in einer stabilen Phase befinden (siehe Notizen Heft Nr. 9/2012).

Zulassungsempfehlung für Aflibercept (Eylea, Bayer): Der Angiogenesehemmer soll für die Behandlung von Erwachsenen mit feuchter altersbedingter Makuladegeneration eingesetzt werden. Die Anwendung sollte nur durch Ärzte erfolgen, die mit intravitrealen Injektionen Erfahrung haben. Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Zulassungsempfehlung für Ananas-Enzyme (NexoBrid, MediWound): Proteolytische Enzyme aus Bromelain sollen lokal zur Ablösung von fest haftendem Wundschorf bei schweren Verbrennungen eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Zulassungsempfehlung für Linaclotid (Constella, Almirall): Das oral applizierbare Peptid aus 14 Aminosäuren, das als Agonist des Guanylat-C-Rezeptors fungiert, soll zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Verstopfung eingetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Zulassungsempfehlung für Ingenolmebutat (Picato, Leo Pharma): Das Diterpen, das im Milchsaft der Wolfsmilch (Euphorbia peplus) vorkommt, soll als Gel für die lokale Behandlung von nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Apixaban (Eliquis, Bristol-Myers Squibb/Pfizer): Der orale Faktor-Xa-Hemmer soll nun auch zur Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit Vorhofflimmern eingesetzt werden, die mindestens einen Risikofaktor aufweisen wie Schlaganfall oder TIA in der Anamnese, Alter ab 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz ab NYHA-Klasse II. Außerdem sollen in die Fachinformation zwei weitere Kontraindikationen aufgenommen werden. Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Bevacizumab (Avastin, Roche): Der Angiogenesehemmer soll nun auch zur Behandlung von Frauen mit rezidiviertem platinsensitivem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin eingesetzt werden, wenn sie bisher noch nicht mit einem Angiogenesehemmer behandelt worden sind.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Everolimus (Votubia, Novartis): Der m-TOR-Hemmer soll nun auch zur Therapie von erwachsenen Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) assoziiert mit renalen Angiomyolipomen eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Linagliptin (Trajenta, Boehringer Ingelheim - in Deutschland nicht im Handel): Der DPP-IV-Hemmer soll nun auch in Kombination mit Insulin mit

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

oder ohne Metformin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden können, deren Erkrankung mit Ernährung und/ oder körperlicher Aktivität nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Tadalafil (Cialis, Janssen-Cilag): Der PDE-5-Hemmer soll nun in der 5-mg-Dosis auch zur Behandlung der Symptome einer benignen Prostatahyperplasie eingesetzt werden können, auch bei Männern mit erektiler Dysfunktion.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Tenofovirdisoproxil** (Viread, Gilead): Neue Zubereitungen sowie neue Stärken sollen mit erweiterten Anwendungsgebieten zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Vildagliptin (Galvus, Jalra, Xiliarx, No-



vartis): Der DPP-IV-Hemmer soll nun auch als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin sowie in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden können, deren Erkrankung mit Ernährung und/oder körperlicher Aktivität nicht ausreichend kontrolliert werden

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Neue Kontraindikationen für Dronedaron (Multaq, Sanofi): Als neue Kontraindikation soll die gleichzeitige Behandlung mit Dabigatran aufgenommen werden.

Mitteilung der EMA vom 21. September 2012

Widerruf der Zulassung für Telavancin (Vibativ, Astellas): Die Zulassung für das Antibiotikum wurde vorübergehend widerrufen.

EMA Human Medicines Highlights vom August

Wichtige Mitteilungen der

Zulassung für Everolimus (Afinitor Disperz, Novartis) als kleine und leicht auflösbare Tabletten für die Behandlung von Kindern ab 1 Jahr, die an tuberöser Sklerose assoziiert mit subependymalem Riesenzellastrozytom (TSC SEGA) erkrankt sind.

Pressemitteilung der FDA vom 29. August 2012

Zulassung für Linaclotid (Linzess, Ironwood, Forest) für die Behandlung von Patienten mit chronischer idiopathischer Obstipation und mit Reizdarmsyndrom mit Obstipation.

Pressemitteilung der FDA vom 30. August 2012

Zulassung für Enzalutamid (Xtandi, Astellas) für die Behandlung von Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem. progredientem rezidiviertem Prostatakarzinom, die mit Docetaxel vorbehandelt wurden.

Pressemitteilung der FDA vom 31. August 2012

Zulassung für Bosutinib (Bosulif, Pfizer) als Orphan Drug für Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML), akzelerierter CML und CML in der Blastenphase, die auf andere Therapien resistent sind oder diese nicht vertragen.

Pressemitteilung der FDA vom 4. September 2012

Zulassung für Teriflunomid (Aubagio, Sanofi Aventis) für die Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose.

Pressemitteilung der FDA vom 12. September 2012

Zulassung für Regorafenib (Stivarga, Bayer) für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit einer Fluoropyrimidin/Oxaliplatinund Irinotecan-basierten Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie und bei Tumoren vom KRAS-Wildtyp mit einer Anti-EGFR-Therapie behandelt worden

Pressemitteilung der FDA vom 27. September 2012

Sicherheitshinweis zu Sildenafil (Revatio, Pfizer): Der PDE-Hemmer ist für die Behandlung von Kindern mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) nicht zugelassen, von der Off-Label-Anwendung rät die FDA aufgrund klinischer Daten ab, nach denen bei Einnahme hoher Dosen durch Kinder das Letalitätsrisiko im Vergleich zur Anwendung niedrigerer Dosen erhöht wird.

Mitteilung der FDA vom 30. August 2012

Sicherheitshinweis zu Pramipexol (z.B. Sifrol, Boehringer Ingelheim): Die FDA prüft, ob der Dopaminagonist Pramipexol das Risiko einer Herzinsuffizienz erhöht. Die Behörde geht Hinweisen aus klinischen und epidemiologischen Studien nach, die allerdings methodische Schwächen aufweisen. Sie sieht in den Daten bislang keinen Beweis für ein erhöhtes Risiko einer kardialen Schädigung durch den Dopaminagonisten, will jedoch weitere Untersuchungen veranlassen.

Mitteilung der FDA vom 19. September 2012

Wichtige Mitteilungen des

Rote-Hand-Brief zu Brivudin (Zostex, Berlin-Chemie): Brivudin darf nicht zusammen mit 5-Fluoropyrimidin-haltigen Arzneimitteln angewendet werden. Hierzu gehören z.B. Fluorouracil, dessen Prodrugs Capecitabin, Floxuridin und Tegafur sowie Flucytosin, einschließlich topischer Zubereitungen oder Kombinationsprodukten mit diesen Wirkstoffen. Eine Therapie mit 5-Fluoropyrimidinen darf frühestens vier Wochen nach der letzten Anwendung von Brivudin begonnen werden (zusätzliche Vorsichtsmaßnahme: Bestimmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-[DPD-]Emzymaktivität). Bei einer versehentlichen Gabe von 5-Fluoropyrimidinen an mit Brivudin behandelte Patienten müssen beide Arzneimittel sofort abgesetzt und Maßnahmen zur Reduzierung der 5-Fluoropyrimidin-Toxizität ergriffen werden: stationäre Aufnahme, Verhütung von systemischen Infektionen und einer Dehydratation, Gabe von Uridin.

Mitteilung des BfArM vom 3. September 2012 AkdÄ Drug Safety Mail vom 4. September 2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Denosumab (Xgeva, Amgen): Der Hersteller informiert über schwere Fälle von Hypokalzämie mit teilweise tödlichem Ausgang und gibt Empfehlungen zur Minimierung des Risikos.

AkdÄ Drug Safety Mail vom 4. September 2012

Sicherheitshinweis zu **Domperidon** (z.B. Motilium, Janssen-Cilag): Domperidon sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis (möglichst nicht über 30 mg täglich) und nicht gleichzeitig mit Medikamenten verordnet werden, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen. Besondere Indikationsstellung ist erforderlich bei Patienten mit vorbestehender Verlängerungen der QT-Zeit, bei Elektrolytstörungen, bei vorbestehenden Herzerkrankungen oder Einnahme von kardialen Medikamenten, bei Patienten älter als 60 Jahre und bei der Notwendigkeit der Verordnung von mehr als 30 mg Domperidon pro

AkdÄ Drug Safety Mail vom 3. September 2012 Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH, 85540 Haar. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.