39. Jahrgang 1/2 | 2021

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von:
H.-C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
E. Mutschler
T. Rostock
A. Schmidtko
C. Unger

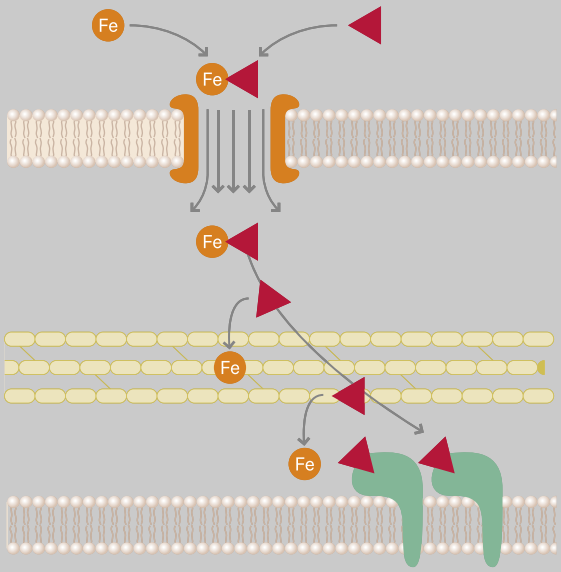
Neue und alte Antibiotika:
Eine aktuelle Bestandsaufnahme

Cefiderocol:
Ein neues Siderophor-Cephalosporin

Rilonacept: Therapie einer wiederkehrenden Perikarditis

Polypille: Prävention vaskulärer Ereignisse

PSA-Test: Screening zur Früherkennung



Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT wvg Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1/2

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

1 Stefan Fischer, Stuttgart
Die infektiologische Bedrohung ist schon lange bekannt

Übersicht

2 Ralf Stahlmann und Hartmut Lode, Berlin
Neue und alte Antibiotika
Eine aktuelle Bestandsaufnahme

11 Zertifizierte Fortbildung

Arzneimittel in der Diskussion

13 Ingo Stock, Bonn
Cefiderocol
Ein neues Siderophor-Cephalosporin bei komplizierten Harnwegsinfektionen und anderen schweren Infektionen mit aeroben gramnegativen Bakterien

Klinische Studie

20 Perikarditis
Rilonacept zur Therapie einer wiederkehrenden Perikarditis

Referiert & Kommentiert

25 **Aus Forschung und Entwicklung**

27 **Therapiehinweise**

Rezensionen

19 Pharmakologie und Toxikologie

23 Mittelpunkt Mensch

24 Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln

38 Leuchttürme

Notizen

39 G-BA-Beschluss: Talazoparib bei Mammakarzinom (BRCA1/2-Mutation; HER2–)

40 G-BA-Beschluss: PSA-Test als Screening zur Früherkennung

42 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

49 **Pressekonferenzen**

58 Impressum

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart.
Wir bitten unsere Leser um Beachtung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die infektiologische Bedrohung ist schon lange bekannt

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

In diesem Editorial geht es nicht um SARS-CoV-2, sondern um Bakterien. Bereits in meinem Studium malten meine Professoren ein erschreckendes Bild von einer Zukunft, in der Antibiotika durch zunehmende Resistenzen unwirksam werden. Zahlreiche medizinische Neuentwicklungen wären dann überhaupt nicht mehr einsetzbar.

Resistenzen bei gramnegativen Erregern nehmen zu

In Europa sterben jedes Jahr etwa 33 000 Menschen an einer Infektion mit multiresistenten Erregern, davon circa 2400 in Deutschland [1]. Durch zahlreiche Maßnahmen im Bereich Infektionsprävention und Krankenhaushygiene konnte der Anstieg bei der Ausbreitung von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) gestoppt werden. Dafür nehmen Resistenzen bei gramnegativen Stäbchenbakterien zu [3]. Escherichia coli und Klebsiella pneumoniae werden unempfindlich gegen Cephalosporine der 3. Generation und Carbapeneme.

Forschung eingestellt

Tatsächlich stellt sich die Frage, ob wir diesen Kampf gegen die bakterielle Evolution überhaupt gewinnen können. Allerdings macht es manchmal den Eindruck, als hätte die Gesellschaft bereits kapituliert. Immer mehr Firmen stellen die Antibiotikaforschung aufgrund fehlender finanzieller Anreize ein. Entsprechend enttäuschend ist das Fazit von Prof. Stahlmann in seinem Beitrag „Neue und alte Antibiotika“ (s. Seite 2). Ein Lichtblick ist der AMR Action Fund, ein Investitionsprogramm der Europäischen Investitionsbank (EIB) und mehrerer Firmen, mit dem bis 2030 zwei bis vier neue Antibiotika entwickelt werden sollen [2]. Das Geld fließt in kleinere Firmen mit entsprechendem Schwerpunkt. Die Entscheidung, wo genau investiert wird, treffen dabei Institutionen des öffentlichen Gesundheitswesens.

Prävention statt Krisenmanagement

Die Summe des Investitionsprogramms von einer Milliarde Euro erscheint zunächst beeindruckend, würde Europa das Problem jedoch als akute Bedrohung erachten, wären Summen einer ganz anderen Größenordnung möglich. Dabei sind Investitionen gerade dann sinnvoll, *bevor* das Kind in den Brunnen gefallen ist. Auch in anderen Bereichen zeichnete sich die Katastrophe ab: Die Schulklassen waren schon immer zu groß, der Notstand bei Pflegekräften herrschte seit Jahren und meine Professoren haben schon im Studium gepredigt, dass es nur eine Frage der Zeit ist, bis es wieder zu einer Viruspandemie kommen wird, auf die wir völlig unzureichend vorbereitet sind.

Literatur

1. Cassini, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019: 56–66.
2. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) Investitionsprogramm der Pharmaindustrie bringt neue Hoffnung für die Antibiotikaforschung. https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/antibiotika/investitionsprogramm-der-pharmaindustrie-bringt-neue-hoffnung-fuer-antibiotikaforschung (Letzter Aufruf am 07.01.2021).
3. Robert Koch-Institut. Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Krankenhausinfektionen und Antibiotikaresistenz. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhausinfektionen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html (Stand: 15.11.2019).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue und alte Antibiotika

Eine aktuelle Bestandsaufnahme

Ralf Stahlmann und Hartmut Lode, Berlin

Was versteht man unter einem „neuen" Antibiotikum? Neu entdeckt? Neu zugelassen? Ist es ein Wirkstoff mit völlig neuartigem Wirkungsmechanismus oder handelt es sich um eine Abwandlung bekannter chemischer Strukturen? Das kann durchaus Einfluss auf den therapeutischen Einsatz haben, denn mögliche Kreuz- oder Parallelresistenzen werden im zweiten Fall eher zu erwarten sein. Echte Innovationen hat es im Bereich der antibakteriellen Therapie seit Jahrzehnten nicht mehr gegeben. Die Hintergründe sind bekannt: Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie ist es ökonomisch sinnvoller, Arzneimittel zur Behandlung von chronischen Erkrankungen zu entwickeln als Antibiotika für eine kurzfristige Therapie mit kurativem Ansatz. Außerdem: Nach der Einführung eines innovativen Antibiotikums wird eine eher zurückhaltende Verwendung empfohlen. Um die Verordnung von Antibiotika weiter zu reduzieren und die Resistenzausbreitung zu verlangsamen, gibt es seit Jahren einen Trend zu einer möglichst kurzfristigen Therapiedauer. Zahlreiche weitere Maßnahmen zum zurückhaltenden Gebrauch werden unter dem Begriff *Antibiotic Stewardship* zu Recht und durchaus erfolgreich initiiert. Das sind schlechte Voraussetzungen für eine rein wirtschaftlich orientierte Arzneimittelentwicklung. Erst Ende 2019 hatte Johnson & Johnson die Antibiotikaentwicklung aufgegeben, zuvor bereits Bayer, Sanofi, Novartis und viele andere.

Arzneimitteltherapie 2021;39:2–10.

Rifamycin: ein altes Antibiotikum neu auf dem Markt

Etliche „neue Antibiotika" sind im Grunde nicht neu – weder handelt es sich um antibakteriell wirksame Stoffe mit neuartigen Wirkungsmechanismen, noch um Abwandlungen bekannter Strukturen. Unter den heute neu zugelassenen Antibiotika finden sich Substanzen, die bereits vor Jahrzehnten entdeckt und untersucht wurden. Sechs Jahrzehnte sind seit der Entdeckung von Rifamycin SV und anderen Rifamycinen vergangen. Seit gut einem Jahr ist es erstmals in Tablettenform (Relafalk®) im Handel. Das Antibiotikum erlangte im letzten Jahrhundert keine größere Bedeutung, weil es nach oraler Gabe nicht ausreichend resorbiert wird und andere Wirkstoffe mit günstigeren Eigenschaften zur Verfügung standen. Nun wird Rifamycin SV für die Behandlung der Reisediarrhö angeboten – eine Indikation, bei der die geringe Bioverfügbarkeit von Vorteil ist. Damit ist es eine Alternative zu dem nahe verwandten Rifaximin (Xifaxan®), das seit einigen Jahren bei dieser Indikation angewandt wird (**Tab. 1**). Da es sich um neue Zulassungen nach aktuell geltenden Richtlinien handelt, liegen für diese Wirkstoffe umfangreiche klinische Studien vor, teilweise durchgeführt als Doppelblindstudien [9].

Die Daten aus den Zulassungsstudien erlauben daher eine Einschätzung des Nutzens und der Risiken der Arzneimittel. Die Reduktion der Krankheitsdauer bei unkomplizierter Reisediarrhö ohne Fieber und blutigem Stuhl, also einer selbstlimitierenden Erkrankung, ist eindeutig belegt. Im direkten Vergleich mit Ciprofloxacin bei Patienten mit Reisediarrhö war die Besiedlung mit ESBL-produzierenden E. coli mit 0,3 % vs. 6,9 % deutlich seltener, was als vorteilhaft angesehen werden muss. Da es sich um eine nicht lebensbedrohliche Erkrankung handelt, ist der Nutzen für die Infektiologie denkbar gering. Die Situation stellt sich ganz anders bei Antibiotika dar, die früher bereits im Handel waren und in Zeiten entwickelt wurden, in denen die Anforderungen zum Nachweis der Wirksamkeit nicht so umfangreich waren wie heute.

Wiedereinführung alter Antibiotika (Colistin, Temocillin, Pivmecillinam)

Diese älteren Antibiotika erleben angesichts der zunehmenden, teilweise bedrohlichen Resistenzentwicklung bei gramnegativen Bakterien eine Renaissance. Aus heutiger

Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 7, 10117 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Reichsstraße 2, Ärztehaus (1. Stock), Am Theodor-Heuss-Platz, 14052 Berlin

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Antibiotika, die bereits seit langem bekannt, aber relativ neu verfügbar sind

Name	Jahr der Entdeckung/ Entwicklung	Zulassung bzw. Wiederzulassung	Indikation (lt. Fachinfo bzw. Summary of Product Characteristics)	Datenlage
Colistin	1940er	2012 (Colistimethat)	Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachte Infektionen, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	Daten zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik wurden erst in den letzten Jahren publiziert; umfangreiche, vergleichende klinische Studien liegen nicht vor.
Temocillin	1980er	2019	Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich Nierenbeckenentzündung) – Bakteriämie – Infektionen der unteren Atemwege – Wundinfektionen mit hochgradigem Verdacht auf bzw. Nachweis von empfindliche(n) gramnegative(n) Bakterien	Datenlage nicht ausreichend; umfangreiche, vergleichende klinische Studien liegen nicht vor.
Pivmecillinam	1970er	2015	Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis durch Mecillinam-empfindliche Bakterien.	Anders als in Deutschland, ist Pivmecillinam in einigen Ländern kontinuierlich bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt worden; einige klinische Studien liegen vor.
Rifamycin	1960er	2019	Behandlung einer Reisediarrhö, die mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen/Flatulenz, rektalen Tenesmen, Stuhldrang und abdominalen Schmerzen oder Krämpfen einhergeht, aber ohne klinische Anzeichen einer invasiven Enteritis wie Fieber, Blut, okkultes Blut oder Leukozyten im Stuhl auftritt.	Umfangreiche randomisierte Studien, die den heutigen Anforderungen entsprechen, liegen vor.

Sicht könnten sie wieder von Interesse sein. Im Vergleich zu neu zugelassenen Arzneimitteln gibt es jedoch deutlich weniger Daten zur antibakteriellen Aktivität, zu den pharmakokinetischen Eigenschaften sowie zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Eine umfangreiche klinische Prüfung erfolgte vor Jahrzehnten nicht, sodass im Gegensatz zu aktuell entwickelten Wirkstoffen Erkenntnisse aus vergleichenden Doppelblindstudien und fundierte Angaben zur Verträglichkeit fehlen.

Dies ist zum Beispiel beim *Colistin* (Polymyxin E) der Fall, ein Arzneistoff aus den Anfängen der Antibiotika-Ära, der bereits seit Ende der 40er-Jahre bekannt ist. Das Prodrug Colistimethat wurde 2012 in Deutschland wieder zugelassen, nachdem es lange als entbehrlich angesehen worden war. Erst in den vergangenen Jahren wurden umfangreiche pharmakokinetische Daten publiziert, da die frühen Arbeiten nicht optimal für eine rationale Ableitung der geeigneten Dosierung für das aus toxikologischer Sicht problematische Antibiotikum waren. Obwohl adäquate klinische Studien nach wie vor vermisst werden, wird es heute verwendet, weil in vielen Fällen Alternativen fehlen [3].

Ähnlich dürftig ist die Studienlage bei *Temocillin*. Das Penicillinderivat wurde bereits in den 80er-Jahren in den Handel gebracht, einige Jahre später wurde der Vertrieb in Deutschland jedoch wieder eingestellt. Es ist das einzige Penicillin zur parenteralen Verabreichung mit Stabilität gegenüber Beta-Lactamasen aus gramnegativen Erregern. Das antibakterielle Wirkungsspektrum ist jedoch schmal: Neben den Enterobacteriaceae umfasst es beispielsweise H. influenzae und M. catarrhalis. Gegen Pseudomonas aeruginosa ist Temocillin nicht ausreichend aktiv. Staphylokokken, Streptokokken und anaerobe Erreger wie Bacteroides fragilis sind resistent. Wegen der fehlenden Aktivität im grampositiven Bereich – einschließlich Pneumokokken – ist dieses Penicillin nicht zur kalkulierten Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege geeignet. Bei Infektionen mit gramnegativen Erregern – insbesondere bei Harnwegsinfektionen – kann Temocillin angewandt werden, wenn die Sensibilität des Erregers nachgewiesen wurde. Da keine umfangreichen klinischen Studien vorliegen, lässt sich der Stellenwert des Antibiotikums im Vergleich zu anderen Optionen nicht exakt bestimmen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Mecillinam wurde bereits in den 70er-Jahren beschrieben; es muss intravenös verabreicht werden. Ein Prodrug, *Pivmecillinam*, besitzt jedoch eine ausreichende Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe. Im Organismus kommt dann Mecillinam zur Wirkung. Die chemische Struktur unterscheidet sich geringfügig von anderen bekannten Penicillinen. Es verfügt auch über einen etwas anderen Wirkungsmechanismus als die üblichen Beta-Lactam-Antibiotika, denn es bindet bevorzugt an das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP2). Mecillinam wirkt gegen einige Keime im gramnegativen Bereich, wie E. coli, Enterobacter, Proteus mirabilis und Salmonellen. Pseudomonas und Bacteroides spp. verhalten sich grundsätzlich resistent. Im gesamten grampositiven Bereich besitzt Mecillinam keine therapeutisch relevante Aktivität. Pivmecillinam war bereits in den 80er-Jahren in Kombination mit Pivampicillin in Deutschland im Handel. Da das Präparat nicht überzeugen konnte, wurde der Vertrieb nach einigen Jahren eingestellt. Vor dem Hintergrund eines Mangels an möglichen Antibiotika zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen wird Pivmecillinam heute jedoch wieder empfohlen. Es kann verwendet werden für die Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis bei Erwachsenen. Einige klinische Studien belegen die Wirksamkeit bei dieser Indikation, bei der hohe Konzentrationen im Urin eine Rolle spielen [15].

Klinische Studien

Ein „neues Antibiotikum" erfüllt also nicht zwangsläufig die Erwartungen, die von vielen Infektiologen seit langem formuliert werden. Die wichtigste Herausforderung in diesem Bereich sind neue Ansätze zur Behandlung von lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien, denn immer häufiger werden Kliniker mit der Tatsache konfrontiert, dass nur noch eins oder sogar kein Antibiotikum zur Verfügung steht, um einen Patienten mikrobiologisch korrekt zu behandeln.

Gute klinische Studien sind bei der Entwicklung von Antiinfektiva unerlässlich. Im Laufe der COVID-Pandemie konnte beobachtet werden, wie kleine, nicht randomisierte Studien in eine falsche Richtung führen können. Zahlreiche antiviral wirksame Stoffe, wie Hydroxychloroquin, Lopinavir, Favipiravir und weitere, zeigten in kleinen retrospektiven Auswertungen einen therapeutischen Nutzen. Bei der Auswertung prospektiver Studien konnten diese Ergebnisse mit Ausnahme von Remdesivir nicht bestätigt werden.

Auch im Bereich der antibakteriellen Therapie gibt es Beispiele für Studienergebnisse, die aufgrund der In-vitro-Aktivität unerwartet waren. Das bekannteste Beispiel ist Daptomycin, das im Vergleich mit Ceftriaxon bei ambulant erworbener Pneumonie nicht überzeugen konnte. Die Ursache liegt wohl in der Inaktivierung des Lipopeptids durch den Lungen-spezifischen Stoff Surfactant. Doripenem, Tigecyclin und Ceftobiprol sind Beispiele für Antibiotika, die bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie nicht ausreichend wirksam waren [22].

Eine umfangreiche klinische Prüfung von neuen Antibiotika muss daher für jede einzelne Indikation erfolgen. Die Wirkstoffe können durchaus bei einer Indikation wirksam sein, sich bei einer anderen Art von Infektion aber als ungeeignet herausstellen. Die Studien müssen prospektiv, randomisiert und idealerweise doppelblind an einer ausreichend hohen Zahl von Patienten durchgeführt werden, wenn sie klinisch relevante Ergebnisse liefern sollen. Insbesondere Erreger-orientierte Studien sind schwierig durchzuführen, wie in den vergangenen Jahren deutlich wurde.

Klinische Prüfung von Plazomicin

Wissenschaftler der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA nahmen die klinische Prüfung des Aminoglykosid-Antibiotikums Plazomicin zum Anlass, um die Schwierigkeiten bei der Entwicklung neuer Antibiotika zu beschreiben [6]. Plazomicin ist ein halbsynthetisches Sisomicin-Derivat [11]. Das Molekül enthält zusätzliche Substituenten, die eine Inaktivierung durch bakterielle Enzyme verhindern. In den USA ist es unter dem Namen Zemdri® im Handel, in Europa bisher jedoch nicht zugelassen. Eine Studie bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis – davon etwa jeder Fünfte mit Urosepsis – konnte erfolgreich durchgeführt und beendet werden. Das neue Arzneimittel war nicht schlechter wirksam als die Vergleichssubstanz Meropenem. Die Nichtunterlegenheit war damit nachgewiesen; Nutzen und Risiken der Therapie von Harnwegsinfektionen mit Plazomicin lassen sich auf der Basis dieser Studie recht gut bestimmen [24]. Allerdings: Der Bedarf für neue Antibiotika zur Behandlung komplizierter Harnwegsinfektionen ist nicht besonders dringend.

Eine höhere Priorität besteht für die Entwicklung von neuen Therapeutika für schwere, lebensbedrohliche Infektionen, die häufig durch resistente Erreger verursacht werden, wie zum Beispiel die nosokomiale Pneumonie. Am Beispiel der klinischen Prüfung von Plazomicin bei Patienten mit Sepsis, nosokomialer oder beatmungsassoziierter Pneumonie durch Carbapenem-resistente Bakterien wird das Dilemma deutlich, das dabei besteht. Unter der Abkürzung CARE (Combating antibiotic-resistent enterobacteriaceae trial) wurde das Aminoglykosid im Vergleich zu Colistin – jeweils in Kombination mit anderen Antibiotika – bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae klinisch geprüft [18].

Die randomisierte Multicenter-Studie war „Erreger-orientiert" und wurde nach den Richtlinien der FDA zum Design von Studien zur Behandlung von Patienten mit Infektionen ohne derzeit verfügbare, rationale Behandlungsoption kon-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zipiert. Sie wurde abgebrochen, weil innerhalb von zwei Jahren von mehr als 2000 untersuchten Patienten nur 39 in die Studie aufgenommen werden konnten. Die vorliegenden, limitierten Daten gestatten keine statistische Analyse der Primärhypothese. Tendenziell zeigt sich jedoch eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit des Aminoglykosids. Plazomicin verursachte seltener einen Anstieg des Serumcreatinin-Spiegels als Colistin. Trotz der positiven Ergebnisse werden anhand der Entwicklung des neuen Antibiotikums die ökonomischen Risiken deutlich, die in diesem Bereich bestehen. Achaogen, ein relativ kleines pharmazeutisches Unternehmen, das Plazomicin entdeckt und entwickelt hatte, konnte das Produkt nicht wie erwartet vermarkten und musste Konkurs anmelden. Der Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmens Cipla bei der EMA wurde Anfang 2020 aus wirtschaftlichen Überlegungen zurückgezogen [12, 20].

Diese ist nicht die erste klinische Studie, in der Probleme bei der Gewinnung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie aufgetreten sind. Die Schwierigkeiten sind besonders groß, wenn ausschließlich Studienteilnehmer behandelt werden sollen, die mit einem bestimmten Erreger infiziert sind, der ein relativ seltenes Resistenzmuster aufweist. Häufig liegt bei diesen Schwerkranken eine Nieren- oder Leberinsuffizienz vor. Entsprechende Informationen über die notwendige Anpassung der Dosierung sind eine zwingende Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Extrem restriktive Kriterien für den Studieneinschluss können dazu führen, dass gerade die Patienten nicht aufgenommen werden, die später behandelt werden sollen. Auch die Einwilligung nach Aufklärung kann bei einer akuten bakteriellen Infektion eine Herausforderung sein. Viele dieser Hürden erscheinen überwindbar, aber es bedarf erheblicher Anstrengungen, um das Design der Studie entsprechend anzupassen und sie erfolgreich durchzuführen. Selbst wenn die Schwierigkeiten überwunden sind, bleibt das ökonomische Problem für den Hersteller bestehen.

Die offenkundigen wissenschaftlichen, logistischen und ökonomischen Probleme müssen gelöst werden, um die Antibiotikaentwicklung zu forcieren. Nur dann kann es gelingen, die Entwicklung wieder an dem medizinisch notwendigen Bedarf zu orientieren.

Lefamulin: das erste Pleuromutilin

In der Veterinärmedizin werden Pleuromutiline schon seit längerem eingesetzt. Sie hemmen die Proteinbiosynthese der Bakterien und wirken bevorzugt im grampositiven Bereich. Damit stellen Infektionen der Atemwege eine mögliche Indikation dar.

Lefamulin (Xenleta®) ist das erste Antibiotikum aus dieser Gruppe, das zur systemischen Anwendung in den Handel kommt. Insgesamt sind sieben Jahrzehnte zwischen der Erstbeschreibung dieser Antibiotikaklasse und der ersten humantherapeutischen Verwendung vergangen. Durch Modifikation der Seitenkette wurden Eigenschaften des Antibiotikums optimiert. Unter mehr als 1200 Molekülen wurde 2006 schließlich BC-3781 entdeckt und für die klinische Entwicklung ausgewählt. Lefamulin ist für die „Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie bei erwachsenen Patienten, wenn die sonst üblichen Antibiotika nicht geeignet sind“ zugelassen (**Tab. 2**).

Es kann oral oder intravenös verabreicht werden. Auch Lefamulin wurde nach aktuellen Richtlinien geprüft, was eine erste Standortbestimmung möglich macht. In zwei klinischen Studien bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie war Lefamulin im Vergleich zu Moxifloxacin hinsichtlich des Therapieerfolgs nicht unterlegen. Diarrhöen und andere gastrointestinale Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse. Bei intravenöser Therapie waren Durchfälle in der Moxifloxacin-Gruppe häufiger als unter Lefamulin, in der Studie mit ausschließlich oraler Gabe zeigten deutlich mehr Patienten unter Lefamulin Diarrhöen oder Übelkeit als bei einer Therapie mit Moxifloxacin. Sowohl Lefamulin als auch Moxifloxacin verursachten eine geringe Verlängerung des QT-Intervalls.

Auch mit diesem Antibiotikum sind weitere Erfahrungen notwendig, um es im Rahmen der rationalen Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie eindeutig einordnen zu können.

Eravacyclin – gezielte Modifikation zur Überwindung der Resistenz

Eravacyclin (Xerava®) ist ein synthetisches Tetracyclin, das eine ähnliche Struktur wie Tigecyclin besitzt [26]. Durch gezielte Veränderungen konnte ein Antibiotikum hergestellt werden, das sich einigen Resistenzmechanismen der Erreger „widersetzt“ und dadurch über ein relativ breites antibakterielles Spektrum verfügt. Das Tetracyclin besitzt aufgrund seiner Struktur auch Aktivität gegen Bakterien, bei denen Efflux durch tet(A), tet(B) und tet(K) nachgewiesen wurde oder Ribosomenschutz wie durch tet(M) und tet(Q) kodiert ist. Da die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe gering ist, wird es nur zur intravenösen Anwendung angeboten. Eravacyclin ist zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden als intravenöse Infusion über etwa 60 Minuten.

In zwei Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Ertapenem oder Meropenem untersucht. Bei etwa 30 bzw. 40 % der Patienten lag eine komplizierte Appendizitis vor, ein Drittel der Teilnehmer in beiden Studien war älter als 65 Jahre. In den meisten Fällen handelte es sich um eine polymikrobielle Infektion, meist wurden fakultativ pathogene gramnegative zusammen mit

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Neue Antibiotika

Wirkstoffe	Handelsname (EU)	Harnwegsinfektion	Abdominelle Infektion	Sepsis	Pneumonie (HAP/VAP)*	Pneumonie (CAP)	Therapie bei erwachsenen Patienten (laut Fachinfo oder Summary of Product Characteristics)
1. Beta-Lactam-Antibiotika							
Ceftolozan-Tazobactam (2015)	Zerbaxa®	X	X		X		■ Komplizierte intraabdominelle Infektionen ■ Akute Pyelonephritis ■ Komplizierte Harnwegsinfektionen ■ Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP)
Ceftazidim-Avibactam (2016)	Zavicefta® Avycaz® (USA)	X	X	X	X		■ Komplizierte intraabdominelle Infektionen ■ Komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI), einschließlich Pyelonephritis ■ Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie (VAP) ■ Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im (vermuteten) Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen ■ Behandlung von Infektionen aufgrund aerober gramnegativer Erreger bei Patienten mit begrenzten Behandlungsoptionen
Meropenem-Vaborbactam (2018)	Vabomere®*	X	X		X		■ Komplizierte Harnwegsinfektion (cUTI) einschließlich Pyelonephritis ■ Komplizierte intraabdominelle Infektion (cIAI) ■ Nosokomial erworbene Pneumonie (HAP) einschließlich Beatmungspneumonie (VAP) ■ Behandlung von Patienten mit Bakteriämie, die im Zusammenhang mit einer der genannten Infektionen auftritt oder wenn ein entsprechender Zusammenhang vermutet wird ■ Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Organismen bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten
Imipenem-Cilastatin-Relebactam (2020)	Recarbrio®*						Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Erregern bei erwachsenen Patienten mit begrenzten Therapieoptionen
Cefiderocol (2020)	Fetcroja® Fetroja® (USA)						Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen
2. Andere Wirkstoffgruppen							
Eravacyclin (2019)	Xerava®*		X				Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI)
Lefamulin (2020)	Xenleta®					X	Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP), wenn die Anwendung von antibakteriellen Mitteln, die allgemein für die anfängliche Behandlung der CAP empfohlen werden, nicht geeignet ist oder wenn die Behandlung mit diesen erfolglos war
Plazomicin*	Zemdri®* (USA)						Das Aminoglykosid-Antibiotikum Plazomicin wurde von Achaogen entwickelt. Nach dem Konkurs der Firma wird es in den USA von Cipla vertrieben. Der Antrag bei der EMA für eine Zulassung in Europa wurde im Mai 2020 zurückgezogen.

* Diese Arzneimittel sind seit einigen Monaten in der EU zugelassen, werden aber noch nicht vermarktet

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

anaeroben Bakterien nachgewiesen [21]. In zwei weiteren umfangreichen Doppelblindstudien wurde Eravacyclin bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen geprüft. Die Nichtunterlegenheit von Eravacyclin konnte in diesen Phase-III-Studien nicht nachgewiesen werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen nach Infusion von Eravacyclin waren Übelkeit und Erbrechen sowie lokale Reaktionen an der Infusionsstelle.

Neuere Beta-Lactamase-Inhibitoren

Kombinationen aus Penicillinen und diversen Beta-Lactamase-Inhibitoren sind seit der Einführung der klassischen Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure vor 40 Jahren Standardpräparate der antibakteriellen Therapie. Damit wird der wichtigste Resistenzmechanismus der gramnegativen Bakterien, die Beta-Lactamase-Bildung, ausgeschaltet. Je nach Kombination gelingt dies mehr oder weniger umfangreich. Durch die neuen Beta-Lactam-Verbindungen werden alte, wohlbekannte Therapieansätze optimiert, der Zeitgewinn im Wettlauf mit der Resistenzentwicklung, der damit erreicht werden kann, erscheint limitiert [14, 23].

Eine relativ neue Entwicklung bei den Beta-Lactam-Antibiotika besteht in der Kombination von einem Cephalosporin mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor: Ceftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®) und Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) sind seit etwa fünf Jahren im Handel. Als letzte Stufe dieser Entwicklung gibt es heute auch Kombinationen aus Carbapenemen und Beta-Lactamase-Inhibitoren. Imipenem mit Relebactam (Recarbrio®) und Meropenem mit Vaborbactam (Vabomere®) wurden als Kombinationen zugelassen.

Mit der zunehmenden Ausbreitung multiresistenter Bakterien wurde die Entwicklung neuartiger Hemmstoffe der Beta-Lactamasen vorangetrieben. Mittlerweile sind sechs Inhibitoren in verschiedenen Kombinationen im Handel. Ihre inhibitorische Aktivität wurde immer breiter und erstreckt sich mittlerweile nicht nur auf die Klassen A und C (**Tab. 3**). Neuartige chemische Strukturen finden sich in diesen Arzneistoffen, die ein erweitertes Hemmspektrum aufweisen. AmpC-Enzyme der Klasse C werden nicht durch die klassischen Beta-Lactamase-Inhibitoren, aber durch die neueren Wirkstoffe wie Avibactam, Relebactam oder Vaborbactam inhibiert [5].

Avibactam und Relebactam weisen eine ähnliche chemische Struktur auf. Sie besitzen im Gegensatz zu den früheren Wirkstoffen keinen Beta-Lactam-Ring, sondern sind Diazabicyclootanone (DBO). Sie binden überwiegend reversibel an die hydrolysierenden Enzyme, die Moleküle werden bei diesem Vorgang nicht zerstört. Mit Avibactam plus Ceftazidim konnte eine wirksame Kombination zur Behandlung von Infektionen durch resistente Bakterien entwickelt werden. Im anaeroben Bereich ist die Wirkung allerdings nicht ausreichend. Ähnliches gilt für Relebactam zusammen mit Imipenem/Cilastatin. Der Inhibitor stellt die antibakterielle Aktivität gegen eine Reihe von Carbapenem-resistenten Erregern wieder her. Die Kombination ist allerdings unwirksam gegen Bakterien, die das Enzym OXA-48 synthetisieren.

Vaborbactam ist der erste Beta-Lactamase-Inhibitor, der sich von der Boronsäure ableitet. Er bindet reversibel an das Serin der Beta-Lactamasen und wirkt als ein reversibler Hemmstoff. Zusammen mit Meropenem findet auch diese

Tab. 3. Schema zur antibakteriellen Aktivität für Kombinationen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren im Vergleich mit Cefiderocol (mod. nach [8])

	Aktivität gegen Enterobacteriaceae/ Carbapenemasen				Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter baumannii	Stenotrophomonas maltophilia
Freinamen (Handelsname)	**Klasse A z. B. KPC**	**Klasse B z. B. NDM**	**Klasse C AmpC**	**Klasse D z. B. OXA-48**			
Tazobactam Ceftolozan (Zerbaxa®)	Nein	Nein	**Ja**	Nein	**Ja**	Nein	Nein
Avibactam Ceftazidim (Zavicefta®)	**Ja**	Nein	**Ja**	**Ja**	**Ja**	Nein	Nein
Relebactam Imipenem[1] (Recarbrio®)	**Ja**	Nein	**Ja**	Nein	**Ja**	Nein	Nein
Vaborbactam Meropenem (Vabomere®)	**Ja**	Nein	**Ja**	Nein	Nein*	Nein	Nein
Cefiderocol (Fetcroja®)	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**	**Ja**

[1]Imipenem in Kombination mit Cilastatin; *Keine zusätzliche Aktivität im Vergleich mit Meropenem allein

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kombination bei Infektionen durch multiresistente Erreger Verwendung. Sie zeigt in vitro eine hohe Aktivität gegen Klebsiella spp., Enterobacter spp. und Citrobacter spp., die zum Beispiel KPC-Enzyme bilden. Wenn die Erreger allerdings durch reduzierte Porine oder gesteigerten Efflux Resistenz erwerben, ist die Aktivität des Antibiotikums mehr oder weniger reduziert [7].

Keiner der bisher verfügbaren Inhibitoren kann die Metalloenzyme der Klasse B hemmen. Die Boronsäurederivate haben jedoch das Potenzial, zusätzlich zu den Enzymen der Klasse A, C und D auch die Zink-haltigen Hydrolasen, wie VIM oder NDM, in Carbapenem-resistenten Erregern und Pseudomonas zu inhibieren. Einer der neuen Wirkstoffe, Taniborbactam (VNRX-5133), wird in Kombination mit Cefepim derzeit klinisch geprüft. Es ist der erste Beta-Lactamase-Inhibitor, der nicht nur Serin-Enzyme sondern auch die Zink-basierten Beta-Lactamasen hemmt [13]. Falls Erreger jedoch eine Resistenz über andere Mechanismen entwickeln, nutzt auch die beste Beta-Lactamase-Inhibition nichts.

Cefiderocol – ein Siderophor-Antibiotikum

Zwei gramnegative Erreger, die häufig therapeutische Probleme bereiten, sind P. aeruginosa und A. baumannii. Sie verfügen über andere Resistenzmechanismen und die Hemmung von Beta-Lactamasen bringt meist nur einen geringen oder gar keinen Vorteil gegen diese Bakterien. Sie erwerben ihre Resistenz auch durch veränderte PBPs (Penicillin-bindende Proteine) oder Effluxpumpen, die zu niedrigen Konzentrationen der Arzneistoffe in der Bakterienzelle führen. Der gleiche Effekt kann durch veränderte Porine erreicht werden. Diese Proteine in der äußeren Membran regulieren die Permeabilität und damit die Aufnahme von Substanzen in die Bakterienzelle. Veränderungen der Permeabilität können bei den gramnegativen Erregern zur Resistenz führen.

Cefiderocol (Fetcroja®) ist ein Siderophor-Cephalosporin, das von der Bakterienzelle aktiv aufgenommen wird und eine breite Aktivität gegen gramnegative Bakterien besitzt. Bei grampositiven oder anaeroben Erregern besteht nur eine geringe, therapeutisch nicht ausreichende Aktivität. Die Substanz ist stabil gegenüber chromosomalen Beta-Lactamasen (AmpC). Da das Cephalosporin auch durch Serin-Carbapenemasen (KPC, OXA) oder Metallo-Beta-Lactamasen (NDM, VIM) nicht zerstört wird, kann es bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae und nicht-fermentierende gramnegative Bakterien angewandt werden [17].

Cefiderocol wurde gezielt entwickelt, um über das Eisentransportsystem der Bakterienzelle ins Zellinnere zu gelangen. Diese Idee, die Eisentransporter für die Aufnahme von Antibiotika in die Bakterienzelle zu benutzen, ist nicht neu. Bereits in den 70er-Jahren wurde versucht, entsprechende Sulfonamide zu synthetisieren, deren Eigenschaften jedoch nicht überzeugen konnten. Auch bei einigen natürlich vorkommenden Antibiotika, den Albamycinen, findet man eine Kombination von Siderophor-Strukturen und antibakteriell wirksamen Anteilen [4].

Cefiderocol bindet bevorzugt an PBP3, hemmt die Zellwandsynthese und wirkt je nach Konzentration bakteriostatisch oder bakterizid [1, 16].

Die bedeutsamste Eigenschaft von Cefiderocol ist seine Wirkung auf Carbapenem-resistente Erreger [8]. Während in Europa eine Indikation ohne Organbezug besteht, beschränkt sich die Zulassung durch die FDA auf Harnwegsinfektionen, weil eine Erreger-bezogene Indikation von der US-Behörde nicht akzeptiert wurde [10]. Von der Europäischen Kommission ist das neue Cephalosporin zur Behandlung von „Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger“ zugelassen, wenn „die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt“ sind.

In der zunächst durchgeführten Doppelblindstudie APEKS-cUTI (Acinetobacter, Pseudomonas, Escherichia coli, Klebsiella, Stenotrophomonas) wurde Imipenem/Cilastatin mit Cefiderocol verglichen. Die Studie war statistisch darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit des neuen Arzneimittels nachzuweisen; eine Post-hoc-Analyse zeigte jedoch die Überlegenheit des Cefiderocol. Auch hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen war das Ergebnis für das Prüfpräparat günstig [19].

Unerwartete Ergebnisse lieferte eine offene Studie bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger (CREDIBLE-CR). Die beste verfügbare Therapie wurde dabei mit Cefiderocol verglichen. Die drei häufigsten Carbapenem-resistenten Erreger waren A. baumannii, P. aeruginosa und K. pneumoniae. Insgesamt wurden mehr als 95 % der Isolate durch Konzentrationen von 4 mg/l oder weniger gehemmt. Die Gesamtsterblichkeit war nach Cefiderocol-Behandlung erhöht. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in dieser Studie nur eine geringe Zahl von Patienten mit sehr unterschiedlicher Infektionslokalisation behandelt wurde, was die statistische Gesamtauswertung erschwert [2].

Eine weitere Doppelblindstudie sollte daher die Wirksamkeit von Cefiderocol im Vergleich mit Meropenem bei ins-

Cefiderocol

Eine ausführliche Beschreibung der klinischen Studien mit Cefiderocol finden Sie in diesem Heft im Beitrag von Dr. Ingo Stock (ab Seite 13).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

gesamt etwa 300 Patienten mit nosokomialer Pneumonie (APEKS-NP) überprüfen. In dieser Studie war das Cephalosporin nicht unterlegen, die Sterblichkeit in den beiden Gruppen an Tag 14 (primärer Endpunkt) war mit 12,4 % und 11,6 % sehr ähnlich [25].

Fazit

Die Forschung und Entwicklung von Antibiotika findet heute in einem Spannungsfeld zwischen zunehmender Ausbreitung resistenter Erreger und einem ökonomisch begründeten Rückzug der pharmazeutischen Hersteller aus diesem Gebiet statt. Das Resultat besteht in einer Renaissance bereits länger bekannter Antibiotika und der Weiterentwicklung bewährter Therapieprinzipien. Die Entwicklung berücksichtigt zunehmend auch den Mangel an Wirkstoffen zur Therapie von Infektionen durch gramnegative Erreger. Neue Beta-Lactamase-Inhibitoren werden mit lang bekannten Antibiotika kombiniert, um ihre Aktivität wieder herzustellen. Nur wenige Entwicklungen berücksichtigen auch andere Resistenzmechanismen. Das siderophore Cephalosporin Cefiderocol gelangt über das bakterielle Eisentransportsystem in die Zelle und kann Porin-verursachte Resistenzen überwinden. So wird der Vorsprung der bakteriellen Erreger im Wettlauf mit den Therapeutika teilweise wieder aufgeholt, echte Innovationen sind aber seit langem nicht erkennbar.

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode ist Leiter des Research Center Charlottenburg for Outpatient Studies (RCCOS) und Gastprofessor am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist Autor von mehr als 500 wissenschaftlichen Publikationen und Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften auf dem Gebiet der Inneren Medizin, Pneumologie, Infektiologie und Mikrobiologie.

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann ist Arzt für Pharmakologie und Toxikologie und ehemaliger Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zu den Schwerpunkten seiner wissenschaftlichen Arbeiten zählen reproduktionstoxikologische und immuntoxikologische Fragestellungen. Im Fokus stehen dabei die unerwünschten Wirkungen von Antiinfektiva. Er ist Mitherausgeber der Zeitschrift für Infektionstherapie.

Interessenkonflikterklärung
rs: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.
hl: Hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat (Advisory Board) von MSD (Vakzination) erhalten.

Novel and older antibiotics
Research and development of antibiotics is conducted in an area of conflict between an increasing spread of resistent pathogens and an economically motivated withdrawal of the pharmaceutical industry from this area. As a result, older antibiotics experience a renaissance and development of established therapeutic principles continues. Today, the movement considers lack of agents for therapy of infections by Gram-negative pathogens. New ß-lacatamase inhibitors are combined with long known antibiotics to restore their activity. Just few developments consider other mechanisms of resistance as well. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin, gets access to the bacterial cell via iron transporters and surmounts porin-associated resistance. Thus the advantage of the pathogens in the race with the therapeutics is catched up, however, true innovations are not recognizable since long.
Key words: antibiotics, development, resistent pathogens, ß-lacatamase inhibitors

Literatur

1. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morrisette T, Kebriaei R, et al. Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Pharmacotherapy 2020 Oct 17; doi: 10.1002/phar.2476.
2. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2020 Oct 12; S1473–3099(20)30796–9; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
3. Bodmann KF, Grabein B, Kresken K, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen (aktualisierte Version 2019). PEG S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 082–006).
4. Braun V. Active transport of siderophore-mimicking antibacterials across the outer membrane. Drug Resist Updat 1999;2:363–9.
5. Bush K, Bradford PA. Interplay between -lactamases and new -lactamase inhibitors. Nat Rev Microbiol 2019;17:295–306.
6. Cox E, Nambiar S, Baden L. Needed: antimicrobial development. N Engl J Med 2019;380:783–5.
7. Dhillon S. Meropenem/vaborbactam: a review in complicated urinary tract infections. Drugs 2018;78:1259–70.
8. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2019;69(Suppl 7):S565–75.
9. DuPont HL, et al. Targeting of rifamycin SV to the colon for treatment of travelers' diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. J Travel Med 2014;21:369–76.
10. Echols R, Ariyasu M, Nagata TD. Pathogen-focused clinical development to address unmet medical need: Cefiderocol targeting carbapenem resistance. Clin Infect Dis 2019;69(Suppl 7):S559–64.
11. Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, Ortwine JK, et al. Plazomicin: a novel aminoglycoside for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. Drugs 2019;79:243–69.
12. EMA 2020. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Zemdri (plazomicin). 26. June 2020 (https://www.ema.europa.eu/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-zemdri-plazomicin_en.pdf) (Zugriff am 28.12.2020).
13. Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, Myers CL, et al. VNRX-5133 (Taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo–lactamases, restores activity of cefepime in enterobacterales and pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e01963–19.
14. Jean SS, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR; International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New drugs for multidrug-resistant Gram-negative organisms: time for stewardship. Drugs 2019;79:705–14.
15. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, et al. The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention,

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. Urol Int 2018;100:271–8.
16. Kresken M, Korte-Berwanger M, Gatermann SG, Pfeifer Y, et al. In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany. Int J Antimicrob Agents 2020;56:106128.
17. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. Clin Drug Investig 2020;40:901–13.
18. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, et al.; CARE Study Group. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae. N Engl J Med 2019;380:791–3.
19. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018;18:1319–28.
20. Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: a new aminoglycoside. Clin Infect Dis 2020;70:704–9.
21. Scott LJ. Eravacycline: a review in complicated intra-abdominal infections. Drugs 2019;79:315–24.
22. Stahlmann R. Antibiotika zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) [Antibiotics for treatment of infections by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)]. Pneumologie 2014;68:676–84.
23. Theuretzbacher U, et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. Lancet Infect Dis 2019;19:e40–50.
24. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, et al.; EPIC Study Group. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. N Engl J Med 2019;380:729–40.
25. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2020 Oct 12:S1473–3099(20)30731–3; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3.
26. Zhanel GG, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent. Drugs 2016;76:567–88.

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unsere Redakteurin
Dr. Jasmine Thibaut bloggt für Sie:
Auf https://pharmakotherapie.blog stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unsere Redakteurin
Solvejg Langer bloggt für Sie:
Auf https://pharmakotherapie.blog stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue und alte Antibiotika

Fragen zum Thema

1. Rifamycin. Welche Aussage ist falsch?

A. Es liegen umfangreiche randomisierte Studien zu diesem Arzneistoff vor, die den heutigen Anforderungen entsprechen
B. Nach oraler Gabe zeigt Rifamycin eine geringe Bioverfügbarkeit
C. Rifamycin ist zugelassen zur Behandlung der unkomplizierten Reisediarrhö
D. Rifamycin ist zur kalkulierten Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege geeignet

2. Colistin. Welche Aussage ist falsch?

A. Colistin ist zugelassen zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachte Infektionen, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen
B. Für Colistin wurden in den vergangenen Jahren umfangreiche pharmakokinetische Daten publiziert
C. Für Colistin wurden in den vergangenen Jahren umfangreiche klinische Studien publiziert
D. In Deutschland ist das Prodrug Colistimethat zugelassen

3. Temocillin. Welche Aussage ist richtig?

A. Temocillin ist das einzige Penicillin zur parenteralen Verabreichung mit Stabilität gegenüber Beta-Lactamasen aus gramnegativen Erregern
B. Das Wirkspektrum von Temocillin umfasst neben Enterobacteriaceae beispielsweise H. influenzae, M. catarrhalis und Staphylokokken
C. Temocillin ist zur kalkulierten Behandlung bakterieller Infektionen der Atemwege geeignet
D. Temocillin sollte nicht bei Harnwegsinfektionen angewendet werden, da es als Reserveantibiotikum lebensbedrohlichen Infektionen vorbehalten ist

4. Mecillinam. Welche Aussage ist falsch?

A. Mecillinam bindet bevorzugt an das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP2)
B. Mecillinam wirkt gegen einige Keime im gramnegativen Bereich, wie E. coli, Enterobacter, Proteus mirabilis, Salmonellen und Pseudomonas
C. Im gesamten grampositiven Bereich besitzt Mecillinam keine therapeutisch relevante Aktivität
D. Pivmecillinam ist ein Prodrug von Mecillinam

5. Lefamulin. Welche Aussage ist falsch?

A. Pleuromutiline hemmen die Proteinbiosynthese der Erreger und wirken bevorzugt im grampositiven Bereich
B. Lefamulin ist zugelassen zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie bei erwachsenen Patienten, wenn die sonst üblichen Antibiotika nicht geeignet sind
C. Lefamulin kann nur intravenös verabreicht werden
D. Lefamulin kann eine geringe Verlängerung des QT-Intervalls verursachen

6. Eravacyclin. Welche Aussage ist falsch?

A. Das Tetracyclin Eravacyclin besitzt aufgrund seiner Struktur auch Aktivität gegen Bakterien, bei denen Efflux durch tet(A), tet(B) und tet(K) nachgewiesen wurde
B. Eravacyclin ist auch aktiv bei Ribosomenschutz durch tet(M) und tet(Q)
C. Eravacyclin ist oral gut bioverfügbar
D. Eravacyclin ist zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen zugelassen

7. Neuere Beta-Lactamase-Inhibitoren: Welche Wirkstoffkombination ist potenziell wirksam, auch wenn das Bakterium die Carbapenemase OXA-48 (Klasse D) exprimiert?

A. Tazobactam/Ceftolozan
B. Avibactam/Ceftazidim
C. Relebactam/Imipenem/Cilastatin
D. Vaborbactam/Meropenem

8. Welche Beta-Lactamasen können durch keinen der neuen Wirkstoffe (Tazobactam, Avibactam, Relebactam, Vaborbactam) gehemmt werden?

A. Klasse A
B. Klasse B
C. Klasse C
D. Klasse D

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

9. Cefiderocol. Was ist richtig?

A. Cefiderocol nutzt Eisentransporter für die aktive Aufnahme in die Bakterienzelle
B. Cefiderocol bindet bevorzugt an PBP2 und hemmt so die Zellwandsynthese
C. Cefiderocol ist ein Carbapenem-Antibiotikum
D. Cefiderocol zeigt auch therapeutisch relevante Aktivität im grampositiven Bereich

10. Cefiderocol. Was ist falsch?

A. Cefiderocol ist in den USA nur zur Behandlung von Harnwegsinfektionen zugelassen
B. Cefiderocol zeigte in allen diesbezüglichen Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens
C. Cefiderocol ist unempfindlich gegenüber Metallo-Beta-Lactamasen
D. Cefiderocol ist wirksam bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zertifizierte Fortbildung online

Möchten Sie unsere zertifizierte Fortbildung zum Thema machen?
Die Fragen können Sie online bis zum 15. März 2021 beantworten
unter www.arzneimitteltherapie.de, Stichwort „Zertifizierte Fortbildung“

Auflösung in Heft 4/2021
Auflösung aus Heft 11/2020: 1A, 2C, 3D, 4B, 5A, 6C, 7C, 8D, 9A, 10C
Auflösung aus Heft 12/2020: 1B, 2B, 3A, 4D, 5A, 6C, 7B, 8D, 9C, 10A

Die zertifizierte Fortbildung ist von der Bundesapothekerkammer (BAK/FB/2020/479; 1.1.2021–15.1.2022) für Apotheker anerkannt (und kann damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt werden). Bei Bestehen erhalten Sie einen Fortbildungspunkt. Weitere Informationen unter www.arzneimitteltherapie.de.

Arzneimittel in der Diskussion
Zulassung

Cefiderocol

Ein neues Siderophor-Cephalosporin bei komplizierten Harnwegsinfektionen und anderen schweren Infektionen mit aeroben gramnegativen Bakterien

Ingo Stock, Bonn

Cefiderocol (Fetcroja®) ist ein neuartiges, parenteral zu applizierendes Cephalosporin mit einer sehr guten In-vitro-Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien. Die Substanz ist auch gegen multiresistente Problemkeime wie Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae und multiresistente Non-Fermenter aktiv. Im Gegensatz zu anderen Beta-Lactamen gelangt Cefiderocol über bakterielle Eisentransportsysteme in das Periplasma und zeigt eine hohe Hydrolyse-Stabilität gegenüber nahezu allen Beta-Lactamasen. Fetcroja® hat günstige pharmakokinetische Eigenschaften und erwies sich in klinischen Studien der Phase I und II als gut verträglich. In Phase-III-Studien wurden bei der Therapie von Pneumonien und septischen Infektionen durch multiresistente Erreger unter Cefiderocol vergleichsweise erhöhte Mortalitätsraten beobachtet. Fetcroja® wurde im April 2020 von der Europäischen Kommission für die Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Bakterien bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten zugelassen. Die Substanz steht als Pulver zur Zubereitung für Infusionslösungen zur Verfügung.

Arzeimitteltherapie 2021;39:13–8.

Infektionen mit gramnegativen Problemkeimen wie viele nicht-fermentierende gramnegative Bakterien (Non-Fermenter) und multiresistente Enterobacteriaceae sind häufig mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [19]. Antibiotika mit einer guten Wirksamkeit gegen solche Bakterien sind rar. Markteinführungen antibakterieller Wirkstoffe mit einer hohen Aktivität gegen multiresistente gramnegative Problemkeime gab es in den letzten Jahrzehnten nur wenige, darunter neuere Cephalosporine in Kombination mit älteren Beta-Lactamase-Inhibitoren (Ceftolozan-Tazobactam), ältere Beta-Lactame mit neuen Beta-Lactamase-Hemmern (Ceftazidim-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Relebactam) und das Tetracyclin-Derivat Eravacyclin [6, 16, 17]. Seit langem bekannte Antibiotika, von denen zumindest einige (z. B. Polymyxine) auch gegen manche Problemkeime aktiv sind, lassen sich aufgrund ihrer ungünstigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und/oder ihres nicht unerheblichen Toxizitätsprofils nur bedingt einsetzen.

Zulassung und Indikation

Ein neues, vielversprechendes Antiinfektivum mit einer Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien mit und ohne Multiresistenz ist das synthetisch hergestellte, zunächst als S-649266 bezeichnete Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol (Fetcroja®, in den USA Fetroja®). Es wurde im November 2019 von der US Food and Drug Administration (FDA) zur Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen mit gramnegativen Bakterien (einschließlich Pyelonephritiden) bei Patienten ab 18 Jahren, bei denen nur limitierte oder keine alternativen Therapieoptionen bestehen, zugelassen. Im April 2020 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für die Behandlung von Infektionen mit aeroben gramnegativen Bakterien bei Erwachsenen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten. Im Gegensatz zu allen anderen bislang zugelassen Beta-Lactamen und Beta-Lactam-/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen wirkt Cefiderocol auch gegen Bakterien, die Metallo-Beta-Lactamasen bilden.

Struktur und Wirkungsmechanismus

Cefiderocol ähnelt strukturell Ceftazidim und Cefepim, besitzt aber im Gegensatz zu diesen Cephalosporinen eine Katechol-Gruppe in der Seitenkette an Position C-3 (**Abb. 1**). Die zwei Hydroxylgruppen an Position 3 und 4 des aromatischen Rings vermögen Eisenionen zu chelatieren, sodass die Substanz aktiv über die Eisentransportsysteme in der äußeren Membran in den periplasmatischen Raum der Bakteri-

Dr. rer. nat. Ingo Stock, An der Ohligsmühle 63, 53127 Bonn, E-Mail: Ingo_Stock@web.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

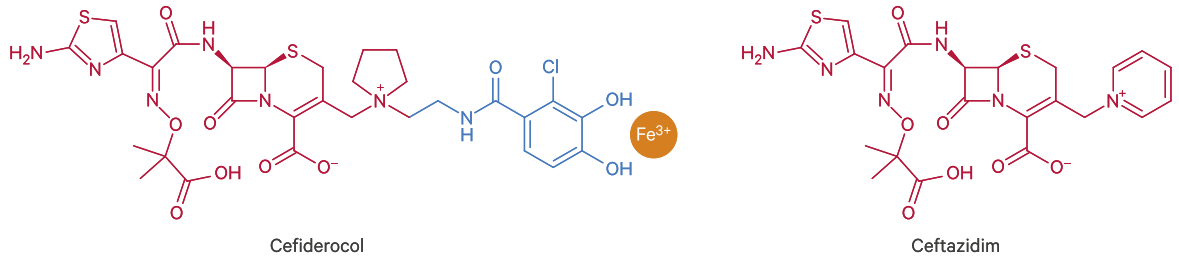


Abb. 1. Struktur von Cefiderocol (links) und Ceftazidim (rechts)

enzelle gelangt (**Abb. 2**). Im Periplasma dissoziiert das Eisenatom und wird durch die Zytoplasmamembran in die Zelle aufgenommen. Das im Periplasma freigesetzte Cefiderocol bindet (wie andere Oxyimino-Cephalosporine) an die Penicillin-Bindeproteine (PBP) des Bakteriums (vornehmlich an PBP-3), wodurch die Peptidoglycansynthese inhibiert wird, was schließlich den Zelltod des Bakteriums bedingt [22].

Durch den Siderophor-ähnlichen Zelleintritt von Cefiderocol werden, verglichen mit anderen Cephalosporinen, höhere Konzentrationen des Antibiotikums am Wirkort erreicht. Die meisten anderen Beta-Lactame passieren die äußere Membran gramnegativer Bakterien durch Porinkanäle über passive Diffusion.

Cefiderocol zeigt eine hohe Hydrolyse-Stabilität gegenüber nahezu allen Beta-Lactamasen, einschließlich *Extended Spectrum Beta-Lactamasen* (ESBL), AmpC-Enzyme sowie Serin- und Metallo-Carbapenemasen.

Für viele der von gramnegativen Bakterien gebildeten Effluxpumpen ist die Substanz ein schlechtes Substrat.

Wirkungsspektrum und Resistenz

Cefiderocol zeigt eine hohe In-vitro-Aktivität gegen aerobe und fakultativ anaerobe gramnegative Bakterien [4, 10, 22]. Es wirkt gegen alle Enterobacteriaceae-Arten, einschließlich ESBL- und AmpC-exprimierende sowie Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase(KPC)-bildende Stämme (**Infokasten 1**). Non-Fermenter wie Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia und Acinetobacter baumannii werden ebenfalls von Cefiderocol erfasst. Dabei ist das Antibiotikum auch gegen nahezu alle multiresistenten Stämme, einschließlich Stämme mit Carbapenem-Resistenz, aktiv (**Infokasten 1**). Gegen die meisten aeroben grampositiven Bakterien, beispielsweise Staphylokokken und Enterokokken, sowie Anaerobier wie Bacteroides-, Prevotella- und Clostridium-Arten zeigt Cefiderocol hingegen nur eine geringe Aktivität [9, 22].

Bei der Bestimmung der antibakteriellen In-vitro-Aktivität von Cefiderocol spielt der Eisengehalt des Testmediums eine wichtige Rolle (**Infokasten 2**).

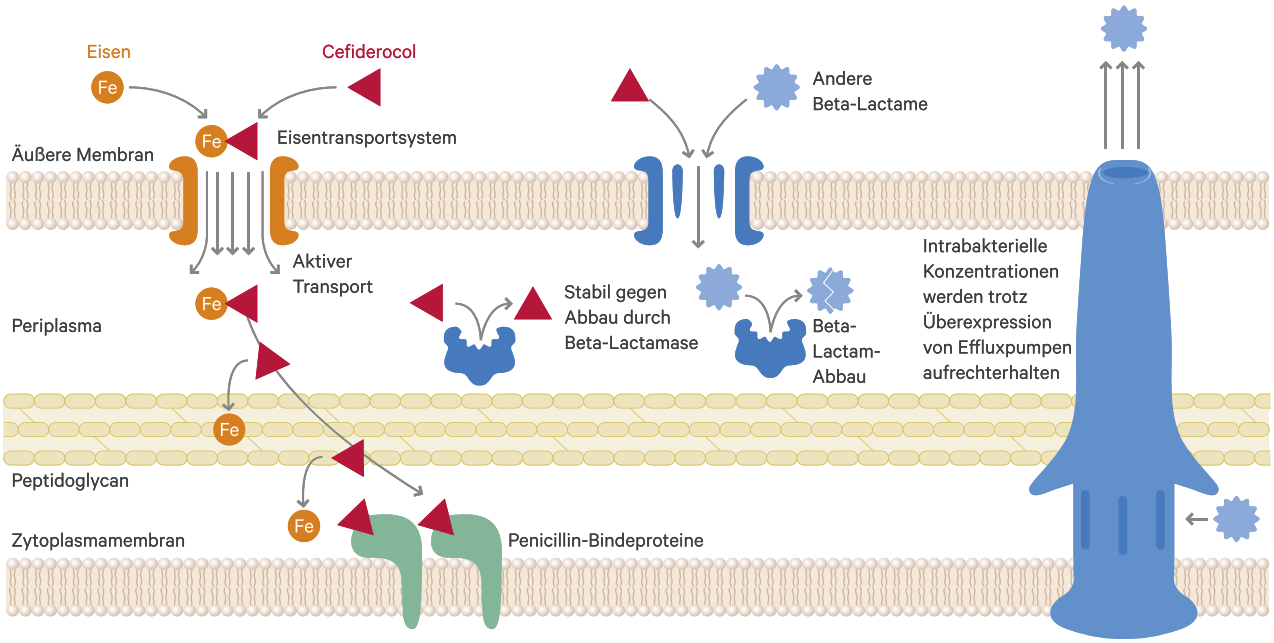


Abb. 2. Cefiderocol ist stabil gegenüber fast allen Beta-Lactamasen, ein schlechtes Substrat für Effluxpumpen und nicht auf eine passive Diffusion durch Porinkanäle „angewiesen", um in die Bakterienzelle zu gelangen [8].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Infokasten 1. Cefiderocol-Aktivität gegen Carbapenem-resistente Problemkeime

Zu den wichtigsten Resistenzmechanismen gegen Carbapeneme bei gramnegativen Bakterien zählen Carbapenemasen, die der Ambler-Klasse A (zum Beispiel KPC-Enzyme), Klasse B (Metalloenzyme, zum Beispiel NDM, VIM, IMP) und Klasse D (zum Beispiel OXA-23, OXA-40, OXA-51-like) angehören. Cefiderocol lässt sich durch diese Beta-Lactamasen nicht bzw. nur in geringem Ausmaß hydrolysieren. Innerhalb der Enterobacteriaceae sind KPC-Enzyme derzeit am häufigsten verbreitet. Bei A. baumannii tragen vor allem Klasse-D-Beta-Lactamasen zur Carbapenem-Resistenz bei. S. maltophilia ist hingegen durch die Bildung einer chromosomal kodierten Metallo- und Serin-Beta-Lactamase gegen zahlreiche Beta-Lactame (einschließlich Carbapeneme) natürlich resistent.

Neben Carbapenemasen können aber auch die ebenfalls zur Klasse A zählenden ESBL-Enzyme und AmpC-Beta-Lactamasen (Klasse C) zusammen mit Porin-Mutationen, Porin-Verlust, Überexpression von Effluxpumpen und/oder PBP-Veränderungen eine Carbapenem-Resistenz bei gramnegativen Bakterien bedingen. Bei P. aeruginosa ist die Downregulation des äußeren Membranproteins OprD – hierdurch wird die Aufnahme von Beta-Lactamen in den periplasmatischen Raum deutlich reduziert – zusammen mit der Expression der natürlich vorkommenden AmpC- und einer erworbenen Klasse-D-Beta-Lactamase der häufigste Mechanismus der Carbapenem-Resistenz. Durch den einzigartigen Aufnahmemechanismus von Cefiderocol über aktive Eisentransportsysteme ist dieses Beta-Lactam jedoch auch gegen solche P.-aeruginosa-Stämme aktiv [22].

Dosierung und Pharmakokinetik

Cefiderocol steht als Pulver zur Zubereitung für Infusionslösungen zur Verfügung: Alle acht Stunden werden 2 g der Substanz als dreistündige Infusion appliziert [7]. Cefiderocol zeigt eine lineare Pharmakokinetik. Der hydrophile Wirkstoff verteilt sich im Extrazellulärraum und wird hauptsächlich über die Nieren unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen (Creatinin-Clearance [CrCl] < 60 ml/min oder > 119 ml/min) ist die Dosis anzupassen [7]. Bei einer CrCl > 119 ml/min wird die Infusion alle sechs Stunden verabreicht, bei reduzierter Clearance wird das 8-stündige Dosierungsintervall beibehalten und die Dosis auf 1,5 g (CrCl 30 bis < 60 ml/min) bzw. 1,0 g (CrCl 15 bis < 30 ml/min) reduziert. Wichtige pharmakokinetische Parameter sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tab. 1. Pharmakokinetik von Cefiderocol i. v.[1] [7, 22]

Parameter	Wert
Maximale Plasmakonzentration (c_{max})	138 mg/l
Area under the Curve (AUC)	395 mg × h/l
Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$)	2–3 h
Clearance (Cl)	5,18 ± 0,89 l/h
Renale Exkretion	61–71 %
Proteinbindung	40–60 %

[1] Nach Gabe von 2,0 g als einstündige Infusion

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Für die Marktzulassung von Cefiderocol war die Phase-II-Studie APEKS-cUTI von entscheidender Bedeutung. Die Phase-III-Studien CREDIBLE-CR und APEKS-NP werfen Fragen zur Sicherheit der Substanz bei Pneumonien und Sepsen durch gramnegative Erreger auf.

APEKS-cUTI

In dieser randomisierten, multizentrischen, auf Nichtunterlegenheit ausgerichteten Doppelblindstudie [8, 13] wurde die Wirksamkeit von Cefiderocol im Vergleich zu Imipenem-Cilastatin bei hospitalisierten Erwachsenen mit komplizierten Harnwegsinfektionen durch gramnegative Bakterien verglichen. Die Patienten wurden 2 : 1 randomisiert und erhielten entweder

- 2 g Cefiderocol oder
- 1 g/1 g Imipenem-Cilastatin

als 60-minütige Infusion alle acht Stunden über sieben bis 14 Tage. Ausschlusskriterien waren Urinkulturen mit mehr

Infokasten 2. Messung der antibakteriellen Aktivität

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Cefiderocol spielt bei der Bestimmung seiner In-vitro-Aktivität der Eisengehalt des Testmediums eine wichtige Rolle. Die Menge der eisenregulierenden Proteine in der äußeren Membran der Bakterienzelle wird bei Eisenmangel erhöht. Daher wird unter solchen Bedingungen mehr Eisen – und eine größere Menge Cefiderocol – aufgenommen. Da mit steigendem Eisengehalt im Medium die Hemmkonzentrationen von Cefiderocol zunehmen, ist die antibakterielle In-vitro-Aktivität dieses Antibiotikums in speziellen Nährmedien mit reduziertem Eisengehalt zu testen (iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth, ID-CAMHB).

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

als zwei bakteriellen Krankheitserregern, Harnwegsinfektionen mit Pilzen, Carbapenem-resistente Bakterien und ein CrCl-Wert < 20 ml/min. Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische und mikrobiologische Antwort am Test-of-Cure(TOC)-Tag fünf bis neun Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die klinische und mikrobiologische Antwort wurde in der mITT(modified intention-to-treat)-Population evaluiert; hierbei wurden alle randomisierten Teilnehmer eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Insgesamt wurden 448 Patienten randomisiert; 371 Patienten waren in der mITT-Population eingeschlossen. In beiden Therapiearmen war E. coli der mit Abstand häufigste Krankheitserreger (60 % im Cefiderocol-Arm vs. 66 % im Imipenem-Cilastatin-Arm).

Den primären Endpunkt der Studie am TOC erreichten 183 (73 %) von 252 Patienten in der Cefiderocol-Gruppe und 65 (55 %) von 119 Patienten in der Imipenem-Cilastatin-Gruppe (adjusted treatment difference 18,58 Prozentpunkte, 95%-Konfidenzintervall [KI] 8,23–28,92; p = 0,0004). Das Kriterium der Nichtunterlegenheit wurde damit erfüllt. Am TOC war die mikrobiologische Antwort in der Cefiderocol-Gruppe höher als in der Imipenem-Cilastatin-Gruppe (73 % vs. 56 %; 95%-KI 6,92–27,58), bei der klinischen Antwort gab es keine Unterschiede (90 % vs. 87 %; 95%-KI 4,66–9,44). Obwohl die Studie auf den Nachweis einer Nichtunterlegenheit ausgelegt war, deutete eine Post-hoc-Analyse auf eine Überlegenheit der Cefiderocol-Behandlung hin.

CREDIBLE-CR (NCT02714595)

In dieser randomisierten, offenen, multizentrischen Studie [2, 8] mit 150 Patienten wurde eine Therapie

- mit intravenös appliziertem Cefiderocol (2 g alle acht Stunden über sieben bis 14 Tage)
- mit der besten verfügbaren Therapie (BAT)

bei schweren Erkrankungen durch Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien verglichen. Zu den schweren Erkrankungen gehörten im Krankenhaus erworbene Lungenentzündungen (HAP), beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP), allgemein erworbene Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektionen und Sepsis. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die klinische Heilung der Patienten am TOC oder, bei Harnwegsinfektionen, die mikrobiologische Eradikation des Erregers am TOC definiert. 101 Patienten wurden in den Cefiderocol-Arm, 49 Patienten in den BAT-Arm randomisiert. Die meisten Patienten im Cefiderocol-Arm (82,5 %) erhielten eine Monotherapie, die meisten Patienten im BAT-Arm (71 %) eine Kombinationstherapie, meist mit Colistin enthaltenden Regimen.

In der CT-mITT-Population waren die klinischen Heilungsraten am TOC ähnlich hoch (52,5 % im Cefiderocol- und 50 % im BAT-Arm), die Mortalitätsraten (all-cause mortality) waren jedoch in der Cefiderocol-Gruppe an Tag 14, 28 und 49 höher als in der BAT-Gruppe (18,8 %, 24,8 %, 33,7 % vs. 12,2 %, 18,4 %, 18,4 %). Die größten Unterschiede in den Todesraten wurden an Tag 14, 28 und 49 bei Patienten mit Lungenentzündungen (Cefiderocol 24,4 %, 31,1 %, 42,2 % vs. BAT 13,6 %, 18,2 %, 18,2 %) und Sepsis gefunden (Cefiderocol 16,7 %, 23,3 %, 36,7 % vs. BAT 5,9 %, 17,6 %, 23,5 %). Die größten Unterschiede zwischen den Todesraten an Tag 49 wurden bei Patienten mit einer A.-baumannii-Infektion (Cefiderocol 19/39 [49 %] vs. BAT 4/17 [24 %]) und bei Patienten mit APACHE-II-Scores ≥ 16 (21/46 [46 %] vs. 5/22 [23 %]) dokumentiert.

Bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen waren die Mortalitätsraten unter Cefiderocol hingegen niedriger als in der BAT-Gruppe (Cefiderocol vs. BAT an Tag 14: 11,5 % vs. 20 %, Tag 28: 15,4 % vs. 20 %, Tag 49: 15,4 % vs. 20 %).

APEKS-NP (NCT03032380)

In dieser aktiv-kontrollierten, randomisierten Doppelblind-Nichtunterlegenheitsstudie [8, 21] wurde die Wirksamkeit von Cefiderocol bei der Behandlung von nosokomial erworbenen Pneumonien durch gramnegative Bakterien untersucht. 300 Patienten wurden so randomisiert, dass sie entweder

- Cefiderocol (2 g alle acht Stunden als 3-stündige Infusion, n = 152) oder
- Meropenem (2 g alle acht Stunden als 3-stündige Infusion, n = 148) über sieben bis 14 Tage

erhielten. Patienten beider Therapiearme erhielten zusätzlich Linezolid (600 mg i. v. alle 12 Stunden für mindestens fünf Tage). Der primäre Endpunkt war die Mortalitätsrate (all-cause mortality) an Tag 14 in der mITT-Population mit einem Nichtunterlegenheitsintervall von 12,5 %.

Cefiderocol erwies sich einer Meropenem enthaltenden Therapie im Hinblick auf die Mortalität an Tag 14 (12,4 % vs. 11,6 %; Differenz 0,8 Prozentpunkte; 95%-KI –6,6 bis 8,2) und Tag 28 (21,2 % vs. 20,1 %; Differenz 1,1 Prozentpunkte; 95%-KI –8,0 bis 10,3) als nicht unterlegen. Sicherheitsbedenken ergaben sich jedoch am Therapieende: hier war die Mortalitätsrate unter Cefiderocol vergleichsweise erhöht (26,9 % vs. 22,8 %; Differenz 4,1 Prozentpunkte; 95%-KI –5,6 bis 13,8).

Kasuistiken

Eine klinische Wirksamkeit von Cefiderocol wurde in Fallserien (zum Beispiel [23]) und zahlreichen Fallberichten bei schweren Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern dokumentiert. So erwies sich Cefiderocol beispielsweise bei einer Osteomyelitis durch einen multiresistenten A.-baumannii-Stamm [3], einer Osteomyelitis

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

durch einen NDM1-bildenden P.-aeruginosa- und einen ESBL-bildenden K.-pneumoniae-Stamm [1], einer akuten Gelenkprotheseninfektion durch einen multiresistenten Enterobacter-hormaechei-Stamm [14], einer Endokarditis [5], einem Empyem [11] und einem intraabdominellen Abszess [15] durch multiresistente P.-aeruginosa-Stämme als wirksam. Aber auch bei Pneumonien durch multiresistente Erreger wurde in Kasuistiken von einem erfolgreichen Einsatz der Substanz berichtet. Ein Beispiel hierfür ist eine erfolgreich therapierte Pneumonie durch einen multiresistenten A.-baumannii- und einen Carbapenemase-bildenden K.-pneumoniae-Stamm [18].

Sicherheit und Verträglichkeit

Die in Phase-I- und Phase-II-Studien publizierten Daten deuten darauf hin, dass Cefiderocol gut vertragen wird und ein ähnliches Sicherheitsprofil wie andere Cephalosporine aufweist [8, 12, 13, 20]. Als häufigste Nebenwirkungen der Cefiderocol-Therapie traten in der Phase-II-Studie APEKS-cUTI Diarrhö (4 %), Hautreaktionen am Infusionsort (4 %), Verstopfung (3 %), Hautausschläge (3 %) sowie Candida-Infektionen, Husten, eine Erhöhung der Leberwerte, Kopfschmerzen, Hypokaliämie, Übelkeit und Erbrechen (jeweils 2 %) auf [8, 13].

In der Phase-III-Studie CREDIBLE-CR wurden unter Cefiderocol am häufigsten (in mindestens 10 % aller Fälle) Diarrhö, Pyrexie, Erbrechen und septischer Schock beobachtet [8, 21]. Der septische Schock war in beiden Therapiegruppen die am häufigsten auftretende schwere Nebenwirkung (Cefiderocol 11,9 % vs. BAT 12,2 %).

Die Ursache für die in der CREDIBLE-CR-Studie (und schließlich auch in APEKS-NP) dokumentierte erhöhte Mortalität unter Cefiderocol bei Patienten mit Lungenentzündungen oder Sepsis ist nicht geklärt. Einige der Todesfälle waren die Folge einer Verschlechterung oder Komplikation der Infektion oder der zugrundeliegenden Komorbiditäten [8].

Kontraindikationen und Arzneistoffwechselwirkungen

Über die Kontraindikationen und Arzneistoffwechselwirkungen von Cefiderocol ist noch wenig bekannt. Cefiderocol sollte nicht bei Personen mit einer bekannten Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt werden [7]. Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Cefiderocol bei Patienten unter 18 Jahren gibt es bislang nicht. Daten über die Anwendbarkeit von Cefiderocol in der Schwangerschaft liegen ebenfalls nicht vor. Tierversuche deuten darauf hin, dass Cefiderocol in die Muttermilch übergeht [7]. In-vitro-Studien zeigen, dass Cefiderocol kein Inhibitor von Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen wie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 und kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 ist [7].

Kommentar des Autors

Antibiotika mit einer Wirkung bei schweren Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien werden dringend benötigt. Cefiderocol ist das bislang einzige Beta-Lactam-Antibiotikum, das durch nahezu alle von gramnegativen Bakterien gebildeten Beta-Lactamasen nicht oder nur geringfügig hydrolysiert wird und das in vitro auch gegen multiresistente Enterobacteriaceae und Non-Fermenter wirkt, die multiple Resistenzmechanismen ausbilden. In Studien der Phase I, II und III erwies sich Cefiderocol bei der Therapie von komplizierten Harnwegsinfektionen durch gramnegative Bakterien mit und ohne Multiresistenz als wirksam und sicher. Anders sieht die Situation bei der Therapie von Pneumonien und Sepsen durch multiresistente gramnegative Erreger aus – hier zeigten sich in klinischen Studien erhöhte Mortalitätsraten im Vergleich zur Standard- bzw. besten verfügbaren Therapie. Aufgrund der bislang vorliegenden Daten sollte Cefiderocol bei septischen Infektionen und Pneumonien nicht eingesetzt werden [7, 12]. Dies entspricht den Zulassungsbestimmungen nach Lesart der FDA, nach denen Cefiderocol nur bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit definierten Erregern zugelassen ist. Es wird interessant sein herauszufinden, inwieweit andere schwere Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Bakterien mit Cefiderocol therapiert werden können. Die bislang publizierten Kasuistiken deuten darauf hin, dass Cefiderocol bei vielen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden kann, bei denen nur noch eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten oder sogar gar keine anderen antibakteriell wirksamen Arzneistoffe für den Patienten verfügbar sind.

Dr. rer. nat. Ingo Stock studierte in Bonn Biologie mit Schwerpunkt Mikrobiologie. In seiner Promotionszeit am dortigen Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie (Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie) beschäftigte er sich mit der natürlichen Antibiotika-Empfindlichkeit der Enterobacteriaceae und charakterisierte dabei unter anderem die Beta-Lactamasen von Yersinien. Seit 2001 ist Ingo Stock freier Wissenschaftsautor und verfasst regelmäßig Beiträge für die Arzneimitteltherapie und die Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Interessenkonflikterklärung
Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Cefiderocol – a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections and other severe infections caused by aerobic gram-negative bacteria
Cefiderocol (Fetcroja®) is a siderophore cephalosporin that can be administered parenterally. It has demonstrated potent in vitro activities against a wide range of gram-negative pathogens, including multidrug-resistant bacteria such as carbapenemase producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant nonfermenting bacilli. In contrast to other beta-lactams, cefiderocol reaches the periplasm via bacterial iron transport systems and shows high hydrolysis stability towards almost all beta-lactamases. Fetcroja® has favorable pharmacokinetic properties and has been shown to be well tolerated in phase I and II clinical studies. In phase III studies, however, comparatively higher mortality rates were observed in the treatment of pneumonia and septic infections caused by multidrug-resistant pathogens applying cefiderocol. Fetcroja® has been approved by the European Commission in April 2020 for the treatment of infections with aerobic gram-negative bacteria in adults with limited treatment options. The substance is available as a powder for preparation for infusion solutions.
Key words: Cefiderocol, siderophore, gram-negative bacteria, Enterobacteriaceae, nonfermenting bacilli, multidrug resistance, carbapenem resistance, beta-lactamase, carbapenemase, enhanced mortality, clinical trial

Literatur

1. Alamarat ZI, Babic J, Tran TT, Wootton SH, et al. Long term compassionate use of cefiderocol to treat chronic osteomyelitis caused by XDR-Pseudomonas aeruginosa and ESBL-producing Klebsiella pneumoniae in a pediatric patient. Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e01872–19.
2. Bassetti M, Ariyasu M, Binkowitz B, Den Nagata T, et al. Designing a pathogen-focused study to address the high unmet medical need represented by carbapenem-resistant gram-negative pathogens – the international, multicenter, randomized, open-label, phase 3 CREDIBLE-CR study. Infect Drug Resist 2019;12:3607–23.
3. Dagher M, Ruffin F, Marshall S, Taracila M. Case report: Successful rescue therapy of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis with cefiderocol. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa150; doi: 10.1093/ofid/ofaa150.
4. Delgado-Valverde M, del Carmen Conejo M, Serrano L, Fernández-Cuenca F, et al. Activity of cefiderocol against high-risk clones of multidrug-resistant Enterobacterales, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia. J Antimicrob Chemother 2020;75:1840–9.
5. Edgeworth JD, Merante D, Patel S, Young C. Compassionate use of cefiderocol as adjunctive treatment of native aortic valve endocarditis due to extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2019;68:1932–4.
6. Falagas ME, Mavroudis AD, Vardakas KZ. The antibiotic pipeline for multidrug resistant gram-negative bacteria: what can we expect? Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14:747–63.
7. Fetroja (Cefiderocol). Osaka JSC, Ltd. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf (Zugriff am 20.09.2020).
8. FDA Antimicrobial Drugs Advisory Committee. Cefiderol briefing document NDA #209445. Shinogi Inc. https://www.fda.gov/media/131705/download (Zugriff am 20.09.2020).
9. Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporine, against gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01454–17.
10. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated by clinical laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. Int J Antimicrob Agents 2019;53:456–66.
11. Kufel WD, Steele JM, Riddell SW, Jones Z. Cefiderocol for treatment of an empyema due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical observations and susceptibility testing considerations. IDCases 2020;21:e00863.
12. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. Clin Drug Investig 2020;40:901–13.
13. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by gram-negative uropathogens: a phase 2, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018;18:1319–28.
14. Siméon S, Dortet L, Bouchand F, Roux A-L, et al. Compassionate use of cefiderocol to treat a case of prosthetic joint infection due to extensively drug-resistant Enterobacter hormaechei. Microorganisms 2020;8:1236. doi: 10.3390/microorganisms8081236.
15. Stevens RW, Clancy M. Compassionate use of cefiderocol in the treatment of an intraabdominal infection due to multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa: a case report. Pharmacotherapy 2019;39:1113–8.
16. Stock I. Eravacyclin – ein neues Tetracyclin zur Therapie komplizierter intraabdomineller Infektionen. Arzneimitteltherapie 2019;37:220–4.
17. Stock I. Meropenem/Vaborbactam – die erste Carbapenem-Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination bei schweren Infektionen mit (Carbapenem-resistenten, KPC-bildenden) Enterobacteriaceae. Arzneimitteltherapie 2019;37:213–7.
18. Trecarichi EM, Quirino A, Scaglione V. Successful treatment with cefiderocol for compassionate use in a critically ill patient with XDR Acinetobacter baumannii and KPC-producing Klebsiella pneumoniae: a case report. J Antimicrob Chemother 2019;74:3399–401.
19. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios PT, et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012;25:682–707.
20. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. Infect Dis Ther 2020;9:17–40.
21. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ari M, Ariyasu M, et al. Efficacy and safety of cefiderocol vs. high-dose meropenem in patients with nosocomial pneumonia – results of a phase 3, randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority study. Open Forum Infect Dis 2019;6(Suppl 2):S994.
22. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2019;79:271–89.
23. Zingg S, Jacopo Nicoletti G, Kuster S, Junker M. Cefiderocol for extensively drug-resistant gram-negative bacterial infections: real-world experience from a case series and review of the literature. Open Forum Infect Dis 2020;7:ofaa185. doi: 10.1093/ofid/ofaa185.

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unsere Redakteurin
Dr. Tanja Saußele bloggt für Sie:
Auf https://pharmakotherapie.blog stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakologie auf den Punkt gebracht

Christine Vetter, Köln

Rund 120 neue Pharmaka sind in den vergangenen drei bis vier Jahren verfügbar geworden. Etwa ein Drittel dieser Arzneimittel weist neue Wirkungsmechanismen auf. Es handelt sich bei den neuen Substanzen oftmals um sogenannte Biologika, Wirkstoffe also, die nicht mittels der herkömmlichen synthetischen Chemie, sondern biotechnologisch produziert werden. Sie greifen gezielt in die physiologischen und pathologischen Prozesse ein und unterscheiden sich von herkömmlichen Pharmaka in ihrer Pharmakokinetik und auch in ihren oft sehr spezifischen Wirkungen. Die vielfältigen Neuerungen waren Grund genug, das Werk „Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie“ von Michael Freissmuth, Stefan Offermanns und Stefan Böhm neu aufzulegen. Das Buch, das nun auch als E-Book in dritter Auflage vorliegt, soll den Aussagen der Autoren zufolge die Mechanismen der Wirkung von Arzneimitteln darstellen. Dabei sollen auch die molekularen und zellulären Effekte des jeweiligen Wirkstoffs erläutert werden sowie die pathophysiologischen Prozesse, die durch die Pharmaka beeinflusst werden. Der Fokus liegt auf der Vorstellung der Wirkungsmechanismen von Pharmaka, die in breiten Indikationsgebieten eingesetzt werden sowie von Arzneimitteln mit „interessanten zukunftsträchtigen neuen Wirkprinzipien“, wie es im Vorwort der neuen Auflage heißt.

Es werden allerdings nicht nur die neuen Arzneimittel behandelt, sondern auch die Grundprinzipien der Pharmakotherapie bei der Behandlung häufiger Erkrankungen erläutert. Denn auch in diesem Bereich hat es nach Angaben der Autoren vielfältige Neuerungen gegeben, die die Pharmakotherapie der jeweiligen Erkrankung nachhaltig beeinflussen. Dargestellt werden dabei zunächst die Grundlagen der Pharmakologie mit eigenen Kapiteln zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik sowie zu Toleranz, Gewöhnung und Abhängigkeit. Es wird auf die Bedeutung interindividueller Unterschiede bei der Behandlung eingegangen und auch auf die besondere Situation in der Schwangerschaft. In jeweils eigenen Kapiteln vermitteln die Autoren einen Überblick über neue Therapieprinzipien wie die Biologika, die Gentherapie und Nukleinsäure-basierte Therapien.

Im zweiten Buchteil werden die Mediatoren und Transmitter vorgestellt mit der Vermittlung von Basiswissen zur Neurotransmission und Neuromodulation. Ausführlich werden die einzelnen Transmittersysteme behandelt, beispielsweise das adrenerge und noradrenerge System, das cholinerge sowie das dopaminerge, das histaminerge und das purinerge System. Es wird zum Beispiel über die Zytokine informiert sowie über Rezeptor-Tyrosinkinasen und Wachstumsfaktoren. Last but not least werden im Folgenden Pharmaka mit Wirkung auf das Immunsystem und zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen vorgestellt sowie Pharmaka mit Wirkung auf das Nervensystem, auf das Herz-Kreislauf-System, das respiratorische System, den Magen-Darm-Trakt, auf hormonelle und metabolische Systeme sowie Antiinfektiva und Antineoplastika. Ein umfassendes Kapitel zur Toxikologie einschließlich Unterkapiteln zum Alkohol, zu organischen Lösungsmitteln, Pestiziden, Tier- und Pflanzengiften und weiteren potenziellen Toxinen rundet das Lehrbuch ab. Die jeweiligen Kapitel sind übersichtlich aufgebaut, die Informationen sind gut verständlich aufbereitet und werden anschaulich und lese- sowie lernfreundlich präsentiert. Alles in allem werden die im Vorwort formulierten Ziele des Buchs hinsichtlich der Wissensvermittlung somit voll erreicht!

Pharmakologie und Toxikologie
Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie

Von Michael Freissmuth, Stefan Offermanns, Stefan Böhm. Springer-Verlag, Berlin, 2020. 3. Auflage. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 79,99 Euro. ISBN 978-3-662-58303-6. E-Book 62,99 Euro. ISBN 978-3-662-58304-3.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Perikarditis

Rilonacept zur Therapie einer wiederkehrenden Perikarditis

Dr. Matthias Desch, Kogl, Österreich

Eine wiederkehrende Perikarditis kann erfolgreich mit Colchicin oder Glucocorticoiden behandelt werden. Rilonacept, ein rekombinantes Fusionsprotein, das Interleukin 1α und 1β abfängt, erwies sich zur Therapie einer rekurrierenden Perikarditis als hoch wirksam.

Wiederkehrende Perikarditis ist eine Erkrankung, bei der es zur chronischen Entzündung des Perikards kommt. Symptome sind oft retrosternale Schmerzen und mit der Zeit Leistungsverminderung, strukturelle Veränderungen des Perikards und Einschränkungen der Lebensqualität. 15 bis 30 % der Patienten mit initialer Perikarditis leiden trotz Colchicin-Therapie unter einer wiederkehrenden Form und erhalten gegebenenfalls auch Glucocorticoide. Interleukin 1 (IL-1) wird als der pathogene Hauptfaktor der wiederkehrenden Perikarditis beschrieben. Rilonacept, ein rekombinantes, einmal pro Woche subkutan zu verabreichendes Fusionsprotein, das IL-1α und IL-1β abfängt, zeigte in einer Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse.
Mit der aktuell vorliegenden Phase-III-Studie untersuchten die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit von Rilonacept bei Patienten mit wiederkehrender Perikarditis.

Studiendesign

Bei RHAPSODY handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, bei der angesetztes Rilonacept randomisiert abgesetzt wurde (**Tab. 1, Abb. 1**). In die Studie wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit wiederkehrender Perikarditis eingeschlossen, die trotz Gabe nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID), Colchicin, Glucocorticoiden oder Kombinationen daraus symptomatisch waren. Zusätzlich mussten Schmerzen vom Grad ≥ 4 (auf einer Skala von 0 bis 10) und eine CRP-Konzentration von ≥ 1 mg/dl vorliegen.
Die Studie unterteilte sich in vier Phasen. Phase 1 bestand aus einem Screening und dauerte maximal vier Wochen. In der 12-wöchigen Phase 2 behandelten die Ärzte alle Teilnehmer mit Rilonacept und versuchten, die bisherige Therapie (Colchicin oder Glucocorticoide) abzusetzen. Patienten, die in Phase 2 auf Rilonacept-Monotherapie umgestellt werden konnten, ein CRP ≤ 0,5 mg/dl und Schmerzen von ≤ 2 Punkten auf der Skala hatten, wurden in Phase 3 überführt. In dieser Phase wurde mit Rilonacept randomisiert und verblindet 1 : 1 solange weiterbehandelt oder

Tab. 1. RHAPSODY-Studiendesign [nach Klein et al. 2020]

Erkrankung	Perikarditis
Studienziel	Behandlung und Reduktion einer wiederkehrenden Perikarditis
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	86
Intervention	Siehe **Abbildung 1**
Primärer Endpunkt	Ereignis einer wiederkehrenden Perikarditis in Phase 3 (Beendigung nach 22 aufgetretenen Fällen)
Sekundäre Endpunkte	■ Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit dauerhaftem klinischen Ansprechen nach 16 Wochen ■ Prozentualer Anteil an Tagen mit Schmerzfreiheit und ohne Perikarditis-Symptomen nach 16 Wochen ■ In Run-in- Phase: ■ Zeit bis zur Schmerzreduktion ■ Zeit bis zur CRP-Normalisierung ■ Zeit bis zum Erreichen der Monotherapie (Absetzen von Colchicin und/oder Glucocorticoiden) ■ Zeit bis zum Erreichen eines vordefinierten Ansprechens
Sponsor	Kiniksa Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 03737110 (ClinicalTrials.gov)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

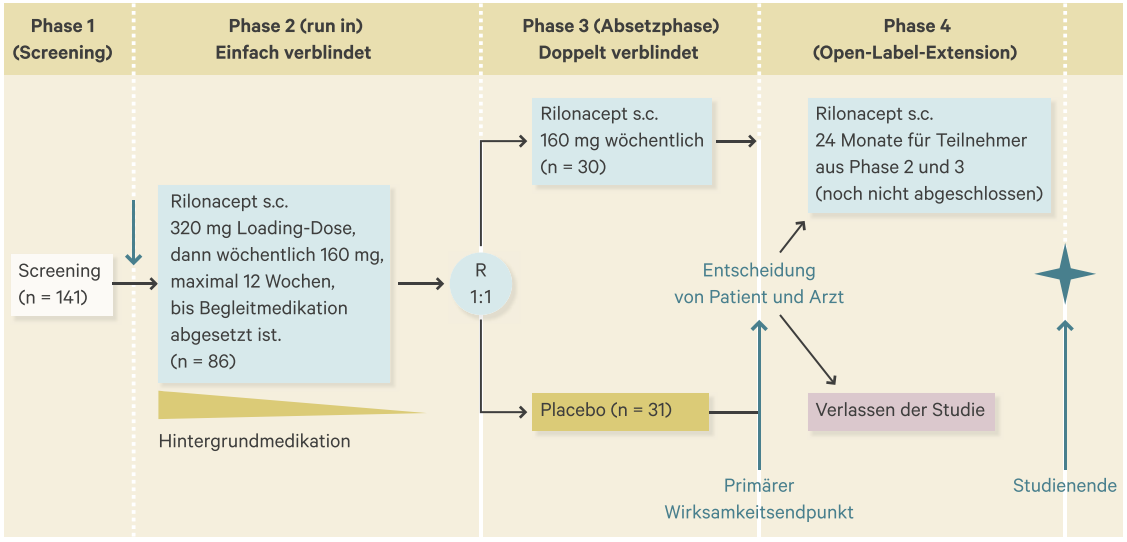


Abb. 1. Studiendesign RHAPSODY. Die Studie gliedert sich in vier Phasen mit unterschiedlichen Interventionen.

durch Placebo ersetzt, bis 22 Fälle rekurrierender Perikarditis auftraten (primärer Endpunkt). Ab diesem Zeitpunkt konnten alle noch nicht randomisierten Teilnehmer bzw. Teilnehmer mit wieder aufgetretener Perikarditis in die 24-monatige offene Phase 4 eintreten (noch nicht veröffentlicht). Weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind **Tabelle 1** zu entnehmen.

Studienergebnisse

Von den 141 gescreenten Patienten schlossen die Koordinatoren 86 in die Studie ein. Das mittlere Alter lag bei 44,7 Jahren, 57 % waren weiblich, 85 % litten unter einer idiopathischen Perikarditis, und etwa die Hälfte nahm zu Beginn Glucocorticoide ein. Als der primäre Endpunkt (22 aufgetretene Fälle wiederkehrender Perikarditis) erreicht wurde, befanden sich 61 Patienten in der randomisierten Absetzphase. 15 Teilnehmer (zehn schieden vorzeitig aus) wechselten daraufhin direkt in die offene Phase 4. Die mittlere Zeit unter Rilonacept betrug neun Monate (Spanne 3 bis 14), die Adhärenzrate lag bei 98,7 % ± 4,6 %.

Run-in-Phase

Die Teilnehmer sprachen sehr schnell – median nach fünf Tagen – auf die Therapie an. Im Median reduzierte sich der Schmerz nach fünf Tagen, CRP normalisierte sich median nach sieben Tagen. Bis zum Erreichen einer Rilonacept-Monotherapie verstrichen median 7,9 Wochen.

Randomisierte Absetz-Phase

Als die Phase 3 endete, waren 25 primäre Endpunktereignisse eingetreten. 23 von 31 Patienten (74 %) unter Placebo und 2 von 30 (7 %) unter Rilonacept hatten ein rekurrierendes Ereignis. Das relative Risiko wurde damit unter Verum um 96 % gesenkt (Hazard-Ratio [HR] 0,04; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,01–0,18; $p < 0{,}001$, log-rank-Test). Die Zeit, bis eine Perikarditis eintrat, betrug unter Placebo 8,6 Wochen (95%-KI 4,0–11,7) und war aufgrund der geringen Fallzahl unter Rilonacept nicht bestimmbar (**Abb. 2**). Alle Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe mit einem wiederkehrenden Ereignis erhielten im Anschluss eine Rescue-Medikation mit Rilonacept, worauf alle ansprachen.

Sicherheit

Bei 74 von 86 Teilnehmern wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert, bei vier Patienten führten sie zum Therapieabbruch (Alopezie, extrinsische allergische Alveolitis, Erythem und allergische Reaktion). Über Reaktionen an der Einstichstelle und Infektionen der oberen Atemwege wurde am häufigsten berichtet (34 % bzw. 22 %, alle unter Verum und im Verlauf mild bis moderat). Unter Verum erhöhten sich LDL- und Triglyceridspiegel.

Diskussion

Rilonacept zeigte eine ausgeprägte Wirksamkeit, indem es im Vergleich zu Placebo das Risiko für eine wiederkehrende Perikarditis senkte und zu einem schnellen Abklingen der Perikarditis-Periode führte. Diese Ergebnisse sind unabhängig von einer vorherigen Glucocorticoid-Therapie. Rilonacept war zudem als Monotherapie wirksam und ermöglichte eine Glucocorticoid-Karenz. Eine Schwäche der Studie war vor allem die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten und die Tatsache, dass aufgrund des Studiendesigns nur Responder in

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

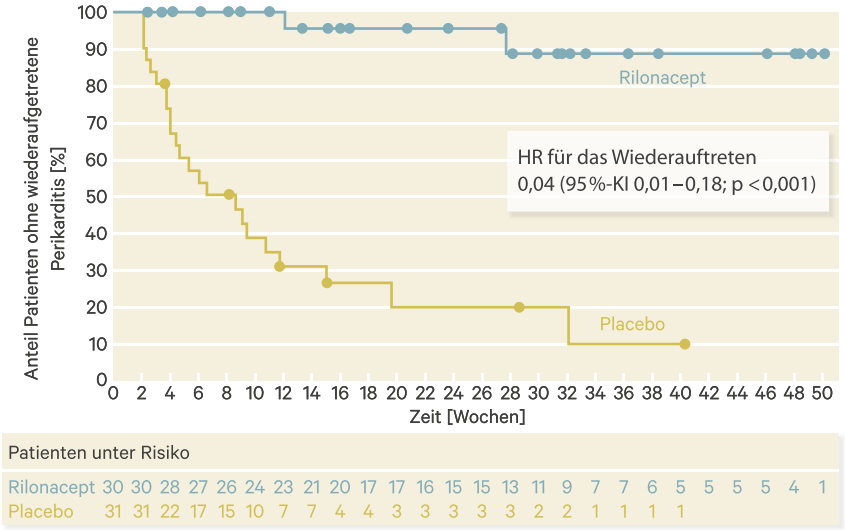


Abb. 2. Zeit bis zum ersten Auftreten einer bestätigten Perikarditis. Die Kurven zeigen die Phase 3, in der Rilonacept randomisiert abgesetzt wurde.
HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

die randomisierte Phase übertreten durften. Die Langzeitsicherheit muss noch evaluiert werden und offen bleiben die Fragen, wie lange Rilonacept appliziert werden soll bzw. wie mögliche spätere Absetzversuche zu bewerten sind.

Quelle

Klein AL, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2027892.

Literatur

1. Klein AL, et al. Rationale for and design of apivotal Phase 3 trial to assess efficacy and safety of rilonacept, an interleukin-1α and interleukin-1β trap, in patients with recurrent pericarditis. Am Heart J 2020;228:81-90.

ZNS *aktuell*

Jetzt kostenlos anmelden und keine Ausgabe der Psychopharmakotherapie mehr verpassen!

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen
Die Psychopharmakotherapie liefert kompetente und praxisorientierte Informationen zum Einsatz von Psychopharmaka für Psychiater, Neurologen, Internisten, Allgemeinmediziner und alle Ärzte, die an Psychopharmaka interessiert sind.

Melden Sie sich kostenlos an unter **www.arzneimitteltherapie.de**

Melden Sie sich an und Sie erhalten jede Ausgabe der Psychopharmakotherapie **per E-Mail** als PDF-Download nach Erscheinen des Heftes.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Kompass zu verantwortungsvollen ärztlichen Entscheidungen

Prof. Dr. Egid Strehl, Freiburg

Der renommierte Medizinethiker Giovanni Maio, Inhaber des gleichnamigen Lehrstuhls an der Universität Freiburg, studierte Philosophie und Medizin in Freiburg, Straßburg und Hagen. Mit seinem komplett überarbeiteten Lehrbuch greift er unter anderem die omnipräsenten ethischen Streitthemen wie Sterbehilfe, Organspende, Reproduktionsmedizin und prädiktive Gendiagnostik auf.

Bevor sich der Autor verschiedenen Aspekten der Ethik in der Medizin in zwölf thematisch breit aufgefächerten Hauptkapiteln zuwendet, befasst er sich eingangs komprimiert mit der Frage „Wozu Ethik in der Medizin?“. Er schließt das über 500-seitige Werk mit einem sehr hilfreichen Personen- und mehr als 20-seitigen (!) Sachverzeichnis ab. Der Verfasser nähert sich dem komplexen Thema der „Ethik in der Medizin“ mit ihren philosophischen und historischen Grundlagen und diskutiert dann für die Medizinethik grundlegende Begriffe wie beispielsweise Krankheit, Gesundheit und medizinische Indikation. Danach folgt je eine Einführung in die Prinzipien- und die hermeneutische Ethik sowie in die Ethik der Sorge. Einen breiten Raum (fast 100 Seiten) nimmt die Ethik in der Begegnung von Arzt und Patient ein. Hier werden unter anderem das Spannungsfeld zwischen Patientenautonomie und Wohltun erhellt, die Patientenwünsche gegen die Ziele der Medizin abgewogen und in mehreren Unterkapiteln die Ethik in der Psychiatrie untersucht. Ein eigenes, neues Kapitel der 2. Auflage widmet der Autor der Ethik in der Pflege. Den größten Umfang erhielten mit etwa 125 Seiten die zahlreichen medizinethischen Spezialthemen von der Forschung mit Embryonen und Stammzellen bis hin zu ökonomischen Fragen und solchen zur Ethik einer wunscherfüllenden Medizin.

Eine höchst professionelle Rundumsicht und präzise Abwägung präsentiert auch das Kapitel „Ethik am Ende des Lebens“, in dem Maio unter anderem auf Hirntod, Sterbehilfe und den Umgang mit dem Leichnam im Studium eingeht. In dem mit „Abschluss“ überschriebenen Kapitel erschließt er sowohl vorherrschende Menschenbilder als auch die Hinwendung zum Patienten, wie sie im Gespräch des Therapeuten mit ihm ebenso zustande kommt wie durch aktives Zuhören. Besonders hervorgehoben soll schließlich auch noch werden, dass die ethischen Grundhaltungen des Verfassers wie auch ihr Begreifen durch den Leser exzellent durch die vorgestellten 44 Patientengeschichten – ja, Patientenschicksale – konkretisierend unterstützt werden.

Die Vorstellung des Buchs wäre völlig unvollkommen, bliebe unerwähnt, dass es der Autor bestens versteht, einerseits seine philosophischen und ethischen Überzeugungen argumentativ nüchtern und undogmatisch darzulegen und es andererseits evident werden zu lassen, dass ihm aber noch mehr am Herzen liegt, den Adressaten zu helfen, sich ein eigenes Urteil zu bilden und damit zu verantwortungsvollen Entscheidungen im therapeutischen Alltag zu gelangen.

Im Geleitwort heißt es hierzu, Maio will über allen Einzelproblemen die Gesamtperspektive des guten Lebens betonen.

In summa: Dieses Werk ist ein unschätzbarer Wegweiser, der Ratsuchenden zu einer klaren Orientierung verhilft und sie beim persönlichen Zurechtfinden in kontroversen ethischen Spannungsfeldern unterstützt.

Mittelpunkt Mensch
Lehrbuch der Ethik in der Medizin

Von Giovanni Maio. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2017. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. 544 Seiten, 3 Abbildungen, 14 Tabellen. Gebunden 32,00 Euro. ISBN 978-3-608-43066-0.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln wollen beachtet sein

Dr. Gesine Picksak, Hannover

Zu den klinisch relevanten Interaktionen gehören nicht nur Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, sondern nicht selten auch Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebens- und Genussmitteln. Auch diese Wechselwirkungen sind unter Umständen entscheidend für den Erfolg oder Misserfolg so mancher Arzneimitteltherapie. Das gegebenenfalls schwerwiegende Risiko, das von der Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Lebensmittel ausgeht, ist vielen Ärzten, Patienten sowie dem pharmazeutischen Personal nicht bewusst und damit unbekannt. Es reicht häufig nicht die alleinige Angabe zur Einnahme „vor oder nach dem Essen“ zur Umgehung einer Interaktion aus – präzisere Informationen sind erforderlich.

In dem vorliegenden Fachbuch wurde dieses in der Vergangenheit wenig beachtete Thema der angewandten Arzneimitteltherapie fachlich und didaktisch in hervorragender Weise von dem Autorenteam aufbereitet.

Es gibt dem Leser in vier umfangreichen Kapiteln einen komplexen Überblick über mögliche Arzneimittelwechselwirkungen mit Lebensmitteln und weist am Ende eines jeden Unterkapitels Praxisempfehlungen in einer prägnanten, farbig unterlegten Zusammenfassung aus. In den vier Kapiteln – gegliedert in weitere, übersichtliche Unterkapitel – werden die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln als Bedeutung für den Therapieerfolg, die Einflussfaktoren der Wechselwirkungen, der Einfluss von Arzneimitteln auf die Nahrungsaufnahme und Nährstoffverwertung sowie der Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittelwirkung besprochen. Zahlreiche übersichtliche Abbildungen und Tabellen innerhalb der Kapitel ermöglichen dem Leser die schnelle Aufnahme von für die Praxis relevanten Informationen.

Die aktualisierte 2. Auflage wurde um weitere Informationen zu diversen Fruchtsäften und Curcumin sowie ein weiteres Unterkapitel zu Lebensmittelinteraktionen in der Onkologie ergänzt. Das Sachregister und ein umfangreiches Literaturverzeichnis vervollständigen das Buch.

Damit gehört dieses verständliche, umfassende Buch in die Hände eines jeden interessierten Kollegen, der sein Wissen rund um das Thema „Arzneimittel und Lebensmittel“ auffrischen möchte. Durch den schnellen Zugriff auf potenziell problematische Kombinationen ist es auch als Arbeitserleichterung für alle Kollegen, die sich intensiv mit Interaktionen, zum Beispiel im Zuge von Medikationsanalysen auseinandersetzen, zu empfehlen. Patienten müssen unnötigen Risiken nicht weiter ausgesetzt werden.

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln

Von Martin Smollich und Julia Podlogar. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2020. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. X, 134 Seiten, 21 Farbabbildungen, 19 Farbtabellen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 29,80 Euro. ISBN 978-3-8047-4002-0. E-Book 29,80 Euro. ISBN 978-3-8047-4186-7.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Die randomisierte kontrollierte OMEMI-Studie

Auswirkungen von Omega-3-Fettsäure-Präparaten bei älteren Patienten nach Myokardinfarkt

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

In einer randomisierten Studie mit älteren Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, führte die tägliche Gabe von 1,8 g Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo zu keiner Reduktion schwerwiegender vaskulärer Endpunkte und der Sterblichkeit. Unter den Omega-3-Fettsäuren kam es tendenziell zu einer vermehrten Häufigkeit von Vorhofflimmern.

In der Vergangenheit hatten einige epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen hohem Fischkonsum und einer Reduktion vaskulärer Erkrankungen gezeigt. In der Folgezeit wurde dann eine Vielzahl von randomisierten Studien zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention durchgeführt. Diese Studien hatten allerdings sehr widersprüchliche Ergebnisse. Die American Heart Association empfiehlt trotzdem Omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Die vorliegende Studie untersuchte ältere Patienten, die gerade einen Myokardinfarkt überstanden hatten.

Studiendesign

Die Studie wurde mit der Hypothese durchgeführt, dass die tägliche Zugabe von 1,8 g Omega-3-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) bei älteren Patienten, die einen Myokardinfarkt überlebt hatten, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert.

Die Omega-3-Fettsäuren-Studie bei älteren Menschen mit Myokardinfarkt (OMEMI) war eine Investigator-initiierte, multizentrische, randomisierte klinische Studie, bei der 1,8 g Omega-3-Fettsäuren (930 mg Eicosapentaensäure und 660 mg Docosahexaensäure) mit Placebo (Maisöl) verglichen wurden.
Es handelte sich um 70- bis 82-jährige Patienten mit einem Herzinfarkt, der zwischen zwei und acht Wochen zurücklag (**Tab. 1**).
Der *primäre Endpunkt* war eine Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren. Der *sekundäre Endpunkt* war neu aufgetretenes Vorhofflimmern. Der Sicherheitsendpunkt umfasste schwerwiegende Blutungen.

Tab. 1. Studiendesign OMEMI [Kalstad et al. 2020]

Indikation	Prävention nach Myokardinfarkt
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	1027 randomisiert
Intervention	■ Omega-3-Fettsäuren 1,8 g/Tag ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren
Sponsor	Oslo University Hospital
Studienregisternummer	NCT 01841944 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1027 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter betrug 75 Jahre, 294 Teilnehmer (29 %) waren weiblich und die mittleren Triglycerid-Serumspiegel betrugen 111,4 g/dl. 86 % der Patienten erhielten eine duale Thrombozytenfunktionshemmung, und 18 % waren antikoaguliert, 96 % erhielten ein Statin und 72 % eine antihypertensive Therapie.
Beim primären Endpunkt zeigte sich zwischen den beiden Armen kein signifikanter Unterschied (**Tab. 2**).
Schwerwiegende Blutungen traten bei 54 Patienten (10,7 %) und 56 Patienten (11,0 %) in der Omega-3-PUFA- bzw. Placebo-Gruppe auf (p = 0,87).
In der Omega-3-PUFA-Gruppe kam es tendenziell häufiger zu neu auftretendem Vorhofflimmern.

Kommentar

Die vorliegende randomisierte Studie zeigt keinen Nutzen einer Supplementierung mit Ome-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Studienergebnisse OMEMI [Kalstad et al. 2020]

Endpunkt	Omega-3-PUFA	Placebo	
Primärer Endpunkt[1]	108 Patienten (21,4 %)	102 Patienten (20,0 %)	HR 1,08; 95%-KI 0,82–1,41; p = 0,60
Neu auftretendes Vorhofflimmern	28 Patienten (7,2 %)	15 Patienten (4,0 %)	HR 1,84; 95%-KI 0,98–3,45; p = 0,06
Mittlere Veränderung der Eicosapentaensäure-Serumspiegel	+ 87 %	– 13 %	
Mittlere Veränderung der Docosahexaensäure-Serumspiegel	+ 16 %	– 8 %	

[1] Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, ungeplanter Revaskularisierung, Schlaganfall, Tod jedweder Ursache und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz innerhalb von zwei Jahren. HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

ga-3-Fettsäuren bei älteren Patienten mit kurzzeitig zurückliegendem Myokardinfarkt. Als Nebenwirkung fand sich eine tendenziell erhöhte Rate an Vorhofflimmern. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der REDUCE-IT-Studie.

In der REDUCE-IT-Studie erhielten 8179 Patienten mit Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus entweder zweimal täglich 2 g Icosapent-Ethyl (gesamte Tagesdosis, 4 g) oder Placebo [1]. Den primären Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina pectoris erreichten 17,2 % der Patienten in der Icosapent-Ethyl-Gruppe, im Vergleich zu 22,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (HR 0,75). In der Verum-Gruppe trat signifikant häufiger Vorhofflimmern auf.

Bisher lagen die Ergebnisse von 14 randomisierten Studien zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse vor. Eine Metaanalyse mit 127 477 Teilnehmen fand eine signifikante Risikoreduktion von Myokardinfarkten um 8 %, kardiovaskulärem Tod von 8 % und schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen von 5 % zugunsten der Omega-3-Fettsäuren [3]. Eine zweite Metaanalyse mit 125 763 Patienten verglich Studien, bei denen mehr oder weniger als 1 g Omega-3-Fettsäuren eingesetzt wurden. Diese Metaanalyse fand einen therapeutischen Nutzen nur für die hohen Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren für kardiovaskuläre Ereignisse [4]. Die jetzt aktuell publizierten Studien fanden allerdings keinen Nutzen der Omega-3-Fettsäuren [2, 5].

Es bleibt abzuwarten, welche Empfehlungen in den neuen Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention von Herzinfarkt und Schlaganfall ausgesprochen werden.

Quelle

Kalstad AA, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: A randomized controlled trial. Circulation 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.

Literatur

1. Bhatt DL, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11–22.
2. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: The DO-HEALTH randomized clinical trial. JAMA 2020;324:1855–68.
3. Hu Y, et al. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: An updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127477 participants. J Am Heart Assoc 2019;8:e013543.
4. Lombardi M, et al. Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network meta-analysis. Curr Atheroscler Rep 2020;22:45.
5. Nicholls SJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. JAMA 2020; doi: 10.1001/jama.2020.22258.

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unsere Redakteurin Dr. Maja Christ bloggt für Sie: Auf https://pharmakotherapie.blog stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Diabetes mellitus

SGLT2-Inhibitoren und kardiovaskuläre Ereignisse: Eine retrospektive Kohortenstudie in Kanada

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

In einer großen Beobachtungsstudie mit mehr als 418 000 Patienten mit Diabetes mellitus führte die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zur Anwendung von DPP-4-Inhibitoren zu einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studie erfolgte unter Alltagsbedingungen in der klinischen Praxis in Kanada.

Diabetes mellitus führt zu Gefäßschäden. Im Rahmen der Mikroangiopathie kommt es zu Nierenschäden sowie Schäden im Bereich der Retina. Makrovaskuläre Komplikationen umfassen das akute Koronarsyndrom, ischämische Schlaganfälle und die periphere arterielle Verschlusskrankheit.
Durch die traditionellen Antidiabetika wie beispielsweise Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP4) oder Insulin wurden in Placebo-kontrollierten Studien vorwiegend mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus reduziert. Die Therapie des Diabetes mellitus mit diesen Medikamentengruppen führte leider nicht zu einer Reduktion von Herzinfarkt, Schlaganfall oder vaskulärem Tod.
Die Substanzgruppe der Natrium-glucose-Cotransporter-2-Hemmer (SGLT2) zeigte in einigen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien auch eine signifikante Reduktion von schwerwiegenden vaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod. Die kanadische Arbeitsgruppe wollte untersuchen, ob sich diese Ergebnisse auch im klinischen Alltag reproduzieren lassen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse (**Tab. 1**) verschiedener Datenbanken in Kanada. Diese umfassten Datenbanken des Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES), mit administrativen Gesundheitsdatenbanken aus sieben kanadischen Provinzen und dem Vereinigten Königreich in den Jahren 2013 bis 2018.
Erfasst wurden 209 867 neue Anwender eines SGLT2-Inhibitors und 209 867 Anwender eines DPP-4-Inhibitors. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 0,9 Jahre.
Der *primäre Endpunkt* waren schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE = Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod). Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Komponenten von MACE, Herzinsuffizienz und die Gesamtmortalität.

Tab. 1. Studiendesign [Filion et al. 2020]

Indikation	Diabetes mellitus
Studientyp/ Design	Retrospektive Kohortenstudie
Intervention	■ SGLT2-Inhibitor (n = 209 867) ■ DPP-4-Inhibitor (209 867)
Primärer Endpunkt	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläre Ereignis
Sponsor	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies
Studienregisternummer	NCT 03939624 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und 42 % waren Frauen. Der Diabetes mellitus bestand im Mittel seit 6,5 Jahren. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren eine Fettstoffwechselstörung mit 81 % und eine arterielle Hypertonie mit 52 %. 28 % der Patienten behandelten den Diabetes mellitus mit Insulin, 88 % mit Metformin und 52 % mit Sulfonylharnstoffen. Im Vergleich zu DPP-4-Inhibitoren war die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren mit einem verringerten Risiko für MACE assoziiert.
Inzidenzrate pro 1000 Personenjahre:

- MACE: 11,4 vs. 16,5; Hazard-Ratio [HR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,84)
- Myokardinfarkt (5,1 vs. 6,4; HR 0,82; 95%-KI 0,70–0,96)
- Kardiovaskulärer Tod (3,9 vs. 7,7; HR 0,60; 95%-KI 0,54–0,67)
- Herzinsuffizienz (3,1 vs. 7,7; HR 0,43; 95%-KI 0,37–0,51)
- Gesamtmortalität (8,7 vs. 17,3; HR 0,60; 95%-KI 0,54–0,67)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

SGLT2-Inhibitoren hatten einen Nutzen in Bezug auf ischämische Schlaganfälle, der knapp die Signifikanzgrenze verfehlte (2,6 vs. 3,5; HR 0,85; 95%-KI 0,72–1,01).
Die Ergebnisse für den Endpunkt MACE waren unter Canagliflozin (0,79; 0,66 bis 0,94), Dapagliflozin (0,73; 0,63 bis 0,85) und Empagliflozin (0,77; 0,68 bis 0,87) ähnlich.

Kommentar

Diese große Registerstudie aus Kanada und dem Vereinigten Königreich legt nahe, dass die Substanzgruppe der SGLT2-Hemmer bei der Behandlung des Diabetes mellitus den DPP4-Hemmern bezüglich schwerwiegender vaskulärer Endpunkte überlegen ist. Die numerisch größten Unterschiede fanden sich für den kardiovaskulären Tod und die Herzinsuffizienz. Die Stärke der hier vorliegenden Studie ist die sehr große Patientenzahl. Die Patientencharakteristika und die Begleiterkrankungen waren ähnlich, da die Patienten nach dem Propensity-Matching-Prinzip ausgewählt wurden. Die Registeranalyse reproduziert auch die Ergebnisse großer Placebo-kontrollierter Studien. Eine Schwäche von Registerstudien ist, dass unentdeckte Einflussfaktoren eine Rolle spielen können. Im vorliegenden Fall ist ungeklärt, warum sich der behandelnde Arzt jeweils dazu entschlossen hat, einen Patienten mit Diabetes mellitus von seiner bisherigen Therapie auf einen SGLT2-Hemmer umzustellen. Die neuesten Leitlinien berücksichtigen bereits die hier vorgestellten Ergebnisse. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz, aber auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes mellitus werden jetzt SGLT2-Hemmer empfohlen.

Quelle
Filion KB, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. BMJ 2020;370:m3342.

Die SCORED-Studie

Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion

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

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 10 584 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung reduzierte Sotagliflozin die Kombination aus Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen, Krankenhausaufenthalten bei Herzinsuffizienz und dringenden Arztbesuchen wegen Herzinsuffizienz. Unter Sotagliflozin kam es vermehrt zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie genitalen Pilzinfektionen, Volumenmangel oder diabetischer Ketoazidose.

Bei den Endpunkt-Studien zur Wirksamkeit von Natriumglucose-Cotransporter-2-(SGLT2-) Inhibitoren, die auch aus Sicherheitsgründen durchgeführt worden waren, fand sich eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz und der Sterblichkeit wegen Herzinsuffizienz. Dies ließ sich in der Folgezeit auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz *ohne* Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen. Weniger gut untersucht ist die Frage, wie sich diese Substanzgruppe auf die Nierenfunktion auswirkt.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde Studie, in die Patienten mit Diabetes mellitus (HbA_{1c} ≥ 7 %) und chronischer Nierenerkrankung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 25 bis 60 ml pro Minute pro 1,73 m² Körperoberfläche) sowie erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgenommen wurden. Die Koordinatoren randomisierten die Patienten im Verhältnis 1 : 1

Tab. 1. Studiendesign [Bhatt DL et al. 2020]

Indikation	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	10584
Intervention	■ Sotagliflozin ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Gesamtzahl folgender Ereignisse: ■ Tod durch kardiovaskuläre Ursachen ■ Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz ■ Dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz
Sponsor	Sanofi und Lexicon Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 03315143 (ClinicalTrials.gov)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zu 200 mg Sotagliflozin täglich oder Placebo.
Der *primäre Endpunkt* war die Gesamtzahl folgender Ereignisse: Tod durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz und dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz.
Die Koordinatoren beendeten die Studie vorzeitig, da der Sponsor seine Unterstützung zurückzog.

Ergebnisse

In die Studie wurden 10 584 Patienten aufgenommen, von denen 5292 Sotagliflozin und 5292 Placebo erhielten (**Tab. 1**). Die mittlere Beobachtungszeit betrug 16 Monate. Die Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt und 45 % waren Frauen.

- Der *primäre Endpunkt* trat mit einer Rate von 5,6 Ereignissen pro 100 Patientenjahre in der Sotagliflozin-Gruppe auf und mit 7,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre unter Placebo (Hazard-Ratio [HR] 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,88; p < 0,001).
- Die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen pro 100 Patientenjahre betrug 2,2 unter Sotagliflozin und 2,4 unter Placebo (HR 0,90; 95%-KI 0,73–1,12; p = 0,35).
- Für den ursprünglichen koprimären Endpunkt des ersten Auftretens eines Todes durch kardiovaskuläre Ursachen, eines nicht tödlichen Myokardinfarkts oder eines nichttödlichen Schlaganfalls betrug die Hazard-Ratio 0,84 (95%-KI 0,72–0,99).
- Für den zweiten ursprünglichen koprimären Endpunkt des ersten Auftretens von Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz betrug die Hazard-Ratio 0,77 (95%-KI 0,66–0,91).

Sotagliflozin hatte keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion. Durchfall, genitale Pilzinfektionen, Volumenmangel und diabetische Ketoazidose waren unter Sotagliflozin häufiger als unter Placebo.

Kommentar

Die Autoren dieser Studie untersuchten den potenziellen Nutzen von Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion. Der primäre Endpunkt, bestehend aus den Ereignissen Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz und dringende Arztbesuche wegen Herzinsuffizienz, wurde erreicht. Der alleinige Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen war allerdings zwischen Sotagliflozin und Placebo nicht unterschiedlich. Erstaunlich ist, warum bei einer Population von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht primär der Einfluss auf die Nierenfunktion untersucht wurde. Hier zeigte sich keine protektive Wirkung. Die Studie reiht sich aber in andere Studien mit SGLT2-Hemmern ein, die kardioprotektive Eigenschaften dieser Substanzgruppe bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen.

Quelle
Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2030186.

Die SOLOIST-WHF-Studie

Sotagliflozin bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Herzinsuffizienz, die sich in letzter Zeit verschlechtert hatte, begannen die Ärzte vor oder kurz nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eine Therapie mit Sotagliflozin. Sie führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant niedrigeren Gesamtzahl an Ereignissen bestehend aus Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalten und dringenden Arztbesuchen wegen einer Herzinsuffizienz.

Natrium-Glucose-Kotransporter-2-(SGLT2-)Hemmer reduzieren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das Risiko eines Krankenhausaufenthalts wegen einer Herzinsuffizienz oder für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz. Allerdings sind Sicherheit und Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren, wenn diese kurz nach einer Episode einer dekompensierten Herzinsuffizienz gegeben werden, bisher nicht untersucht worden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine multizentrische, doppelblinde Studie, in die

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, die kürzlich wegen einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingeliefert worden waren (**Tab. 1**). Die Randomisierung erfolgte zwischen Sotagliflozin und Placebo. Der *primäre Endpunkt* war die Gesamtzahl folgender Ereignisse: Tod durch kardiovaskuläre Ursachen sowie Krankenhausaufenthalt und dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz. Es zählten das erste und die nachfolgenden Ereignisse. Die Koordinatoren beendeten die Studie vorzeitig, da der Sponsor seine Unterstützung zurückzog.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden 1222 Patienten randomisiert, 608 in die Sotagliflozin-Gruppe und 614 in die Placebo-Gruppe. Die Behandlung erfolgte im Mittel über 9,0 Monate. Die Patienten waren im Durchschnitt 70 Jahre alt und 34 % waren Frauen. Der mediane HbA_{1c} betrug 7,2 %.

- Der *primäre Endpunkt* trat bei 600 Patienten auf, davon bei 245 in der Sotagliflozin-Gruppe und bei 355 in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht 51,0 % versus 76,3 % mit einer Hazard-Ratio (HR) von 0,67 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,85; $p < 0,01$).
- Die kardiovaskulär bedingte Sterberate betrug 10,6 % in der Sotagliflozin-Gruppe und 12,5 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,84; 95%-KI 0,58–1,22).
- Die Rate der Todesfälle jeglicher Ursache betrug 13,5 % in der Sotagliflozin-Gruppe und 16,3 % in der Placebo-Gruppe (HR 0,82; 95%-KI 0,59–1,14).

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Diarrhöen häufiger unter Sotagliflozin als unter Placebo (6,1 % vs. 3,4 %), ebenso wie schwere Hypoglykämie (1,5 % vs. 0,3 %). Der Prozentsatz der Patienten mit arterieller Hypotonie betrug 6,0 % in der Sotagliflozin-Gruppe und 4,6 % in der Placebo-Gruppe sowie 4,1 % bzw. 4,4 % für akutes Nierenversagen.

Kommentar

Die hier vorliegende Studie schloss eine ungewöhnliche Patientengruppe ein, nämlich Patienten mit Diabetes mellitus, die nach einem Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz entlassen wurden. Die Studie fand eine Überlegenheit von Sotagliflozin für die Todesfälle durch kardiovaskuläre Ursachen und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz. Aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl war der isolierte Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen statistisch nicht unterschiedlich. Die Nebenwirkungen entsprechen denen, die für die Substanz bekannt sind. Dem Manuskript ist nicht zu entnehmen, warum der Sponsor die Studie vorzeitig beendet hat, und es wird auch nur unzureichend diskutiert, welche Auswirkungen die vorzeitige Beendigung der Studie auf das Studienergebnis hatte.

Tab. 1. Studiendesign [Bhatt DL et al. 2020]

Indikation	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und sich kürzlich verschlechternder Herzinsuffizienz
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	1222 randomisiert
Intervention	■ Sotagliflozin ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Gesamtzahl folgender Ereignisse: ■ Tod durch kardiovaskuläre Ursachen ■ Krankenhausaufenthalt wegen einer Herzinsuffizienz ■ Dringender Arztkontakt wegen einer Herzinsuffizienz
Sponsor	Sanofi und Lexicon Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT 03521934 (ClinicalTrials.gov)

Quelle
Bhatt DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2030183.

VERTIS-CV-Studie

Kardiovaskuläre Ereignisse unter Therapie des Diabetes mellitus mit Ertugliflozin

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

In einer randomisierten Studie bei 8246 Patienten mit Typ-2-Diabetes und arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen war Ertugliflozin in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und die Progression der Nierenschädigung nicht wirksamer als Placebo.

Diabetes mellitus führt zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Im Rahmen der Mikroangiopathie kann es auch zu einer Herzinsuffizienz und zu einer progredienten Nierenschädigung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign VERTIS CV [Cannon et al. 2020]

Indikation	Diabetes mellitus
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind
Patienten	8246
Intervention	■ Ertugliflozin (15/5 mg) ■ Placebo
Primärer Endpunkt	Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nichttödlichen Myokardinfarkten, nichttödlichen Schlaganfällen
Sponsor	Merck Sharp & Dohme und Pfizer
Studienregisternummer	NCT 01986881 (ClinicalTrials.gov)

kommen. Eine Reihe von SGLT2-Hemmern hat in randomisierten Studien gezeigt, dass diese Substanzen die Progredienz einer Herzinsuffizienz und von Nierenschäden verlangsamen können [1]. Ob dies auch für Ertugliflozin (Steglatro®) gilt, sollte jetzt in einer großen Placebo-kontrollierten Studie untersucht werden.

Studiendesign

In einer multizentrischen, doppelblinden Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes und arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach dem Zufallsprinzip mit 5 mg oder 15 mg Ertugliflozin oder Placebo behandelt (**Tab. 1**).

Der *primäre Endpunkt* war die Nichtunterlegenheit von Ertugliflozin im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nichttödlichen Myokardinfarkten, nichttödlichen Schlaganfällen). Die Nichtunterlegenheitsspanne betrug 1,3 (obere Grenze eines 95,6%-Konfidenzintervalls der Hazard-Ratio für Ertugliflozin versus Placebo).

Der sekundäre Endpunkt war die Kombination von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen oder Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 8246 Patienten randomisiert und im Mittel 3,5 Jahre nachverfolgt. Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und der Diabetes mellitus bestand seit 13 Jahren. 76 % der Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung, 23 % einen Schlaganfall und 19 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. 24 % hatten eine Herzinsuffizienz.

Unter 8238 Patienten, die mindestens eine Dosis Ertugliflozin erhielten, trat bei 653 von 5493 Patienten in der Ertugliflozin-Gruppe ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis auf (11,9 %) und bei 327 von 2745 Patienten (11,9 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,97; 95,6%-Konfidenzintervall [KI] 0,85–1,11; $p < 0{,}001$ für Nichtunterlegenheit).

Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder ein Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz trat bei 444 von 5499 Patienten (8,1 %) in der Ertugliflozin-Gruppe auf und bei 250 von 2747 Patienten (9,1 %) in der Placebo-Gruppe (HR 0,88; 95,8%-KI 0,75–1,03; $p = 0{,}11$ für Überlegenheit).

Die Hazard-Ratio für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen betrug 0,92 (95,8%-KI 0,77–1,11) und für Tod durch renale Ursachen, Nierenersatztherapie oder Verdoppelung des Serumcreatininspiegels 0,81 (95,8%-KI 0,63–1,04).

Amputationen wurden bei 54 Patienten (2,0 %) durchgeführt, die die 5-mg-Dosis Ertugliflozin erhielten, und bei 57 Patienten (2,1 %) unter der 15-mg-Dosis, im Vergleich zu 45 Patienten (1,6 %), die Placebo erhielten.

Kommentar

Die Ergebnisse der VERTIS-CV-Studie waren eine Überraschung, da sich weder ein Einfluss von Ertugliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte und die Herzinsuffizienz nachweisen ließ noch auf die Progression der Nierenschädigung. Warum diese Substanz weniger wirksam ist als Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin [1] kann im Moment nicht erklärt werden. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren allerdings ähnlich wie bei den Vergleichssubstanzen mit einem erhöhten Risiko für eine genitale Pilzinfektion oder eine Ketoazidose.

Quelle

Cannon CP, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425–35.

Literatur

1. Filion KB, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. BMJ 2020;370:m3342.

Die AMT im Internet

www.arzneimitteltherapie.de
Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugrif

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Thrombozytenfunktionshemmung nach perkutaner Koronarintervention

Ticagrelor-Monotherapie versus Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure bei Patienten ohne ST-Streckenhebungsinfarkt

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

Die TWILIGHT-ACS-Studie zeigte bei Patienten mit oder ohne ST-Streckenhebungsinfarkt, dass eine Ticagrelor-Monotherapie jenseits des dritten Monats nach Stentimplantation mit einer geringeren Rate an schwerwiegenden Blutungsereignissen einhergeht verglichen mit einer Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure [1]. Eine vordefinierte Subgruppenanalyse zeigt dieses Ergebnis auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung.

Das akute Koronarsyndrom ist bedingt durch die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque in einer Koronararterie mit Bildung eines Plättchenthrombus. Aufgrund dieses Pathomechanismus wurde bereits früh die Therapie und Rezidivprophylaxe mit Acetylsalicylsäure durchgeführt. In der Folgezeit zeigten dann mehrere Studien, dass die duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) plus einem $P2Y_{12}$-Hemmer wie Clopidogrel oder Ticagrelor die Wirksamkeit bezüglich der Rezidiv-Ereignisse verbessert. Die Kombinationstherapie führte allerdings auch zu vermehrten Blutungskomplikationen. Akute Koronarsyndrome werden derzeit ganz überwiegend mit modernen Drug-eluting-Stents (DES) behandelt. Die Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten nach Möglichkeit eine 6- bis 12-monatige duale Thrombozytenfunktionshemmung.

Die Autoren der TWILIGHT-ACS-Studie (**Tab. 1**) untersuchten 9006 Patienten mit perkutaner Koronarintervention. Diese erhielten nach drei Monaten entweder eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Ticagrelor plus ASS oder eine Monotherapie mit Ticagrelor, über einen Gesamtzeitraum von einem Jahr.

In einer prädefinierten Post-hoc-Analyse sollten jetzt die Ergebnisse für Patienten mit nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt ausgewertet werden.

Studiendesign

Es handelte sich um eine vordefinierte Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit und zum Risiko von Ticagrelor plus ASS oder einer Ticagrelor-Monotherapie bei Hochrisikopatienten, die sich einer Koronarintervention mit DES unterzogen [1]. Nach drei Monaten dualer Thrombozytenfunktionshemmung (DAPT) mit Ticagrelor plus ASS wurden 7119 ereignisfreie Patienten doppelblind mit Ticagrelor plus Placebo versus Ticagrelor plus ASS über 12 Monate behandelt.

Der *primäre Endpunkt* der Studie waren Blutungen definiert nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Typ 2, 3 oder 5. Der sekundäre Endpunkt war die Kombination aus Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt und 25% waren Frauen.

Tab. 1. Studiendesign TWILIGHT ACS [Baber et al. 2020]

Indikation	Thrombozytenfunktionshemmung nach Koronarintervention mit Drug-eluting-Stents
Studientyp/ Design	Randomisiert, verblindet
Patienten	9006 eingeschlossen in die Gesamtstudie
Intervention	3 Monate nach Intervention: ■ Ticagrelor plus Acetylsalicylsäure ■ Acetylsalicylsäure
Primärer Endpunkt	Blutungen definiert nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Typ 2, 3 oder 5
Sponsor	Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Studienregisternummer	NCT 02270242 (ClinicalTrials.gov)

Bei 35 % der Patienten bestand ein Diabetes mellitus und bei 67 % eine arterielle Hypertonie, 25 % hatten bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 15 % bestand eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (n = 4614) reduzierte eine Ticagrelor-Monotherapie die BARC-2-, -3- oder -5-Blutungen um 53 % (3,6 % vs. 7,6 %; Hazard Ratio [HR] 0,47; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,36–0,61; p < 0,001). Die Häufigkeit von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall war bei Patienten mit ST-Streckenhebung (4,3 % vs. 4,4 %; HR 0,97; 95%-KI 0,74–1,28; p = 0,84) und ohne St-Streckenhebung (3,1 % vs. 3,2 %; HR 0,96; 95%-KI 0,61–1,49; p = 0,85) ähnlich.

Kommentar

Die Frage, wie lange eine duale Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Drug-eluting-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Stents durchgeführt werden sollte, ist eine Balance zwischen befürchteten schwerwiegenden Blutungskomplikationen und der Risikoreduktion für eine Stentthrombose oder vaskuläre Ereignisse. Nach drei Monaten ist üblicherweise die Endotheliasierung der Stents abgeschlossen, sodass ab diesem Zeitpunkt auch eine Monotherapie mit Ticagrelor möglich wäre. Die Zahl der Patienten in der Subgruppenanalyse der TWILIGHT-Studie war relativ klein, verglichen mit anderen großen Studien. Die Schlussfolgerung für den klinischen Alltag wäre wahrscheinlich, dass bei Patienten, bei denen vaskuläre Risikofaktoren bestehen, die sich schlecht beeinflussen lassen, die duale Hemmung über 6 bis 12 Monate fortgeführt werden sollte. Bei Patienten, bei denen die Risikofaktoren gut behandelt werden können und bei denen möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, kann die duale Hemmung nach drei Monaten beendet werden.

Quelle
Baber U, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. Eur Heart J 2020;41:3533–45.

Literatur
1. Mehran R, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. N Engl J Med 2019;381:2032–42.

Die randomisierte, offene ALPHEUS-Studie

Ticagrelor versus Clopidogrel bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen

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

In einer randomisierten Studie wurden Patienten 30 Tage vor, während und 30 Tage nach einer geplanten elektiven perkutanen Koronarintervention entweder mit Ticagrelor oder Clopidogrel vorbehandelt. Myokardinfarkte und größere Myokardnekrosen waren in beiden Behandlungsarmen gleich häufig. Unter Ticagrelor kam es allerdings häufiger zu nicht schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

Der Nutzen von Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stenting gut belegt. Die Komplikationsrate nach elektiver Koronarintervention ist allerdings weniger gut untersucht. Hier sind die häufigsten Komplikationen ein akuter Myokardinfarkt, eine Myokardnekrose oder eine Stentthrombose.
Das Ziel der ALPHEUS-Studie war es, zu untersuchen, ob Ticagrelor periprozedurale myokardiale Nekrosen bei solchen Patienten im Vergleich zu Clopidogrel reduziert.

Studiendesign

Die ALPHEUS-Studie (**Tab. 1**), eine randomisierte, offene Phase-IIIb-Studie, wurde in 49 Krankenhäusern in Frankreich und der Tschechischen Republik durchgeführt [1]. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung mit der Indikation für eine perkutane Koronarintervention.
Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder mit Ticagrelor (Loading-Dose 180 mg, danach 90 mg zweimal täglich für 30 Tage) oder Clopidogrel (Loading-Dose 300 bis 600 mg, danach 75 mg täglich für 30 Tage) behandelt.
Der primäre Studienendpunkt war die Kombination aus den Ereignissen *Myokardinfarkt* und *signifikante Myokardnekrose,* definiert als eine Erhöhung des Troponins > 5-mal der oberen Normgrenze.
Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste schwerwiegende Blutungen innerhalb von 48 Stunden nach der PCI.

Tab. 1. Studiendesign [Silvain et al. 2020]

Indikation	Elektive perkutane Koronarintervention
Studientyp/ Design	Randomisiert, open Label
Patienten	1910 randomisiert
Intervention	■ Ticagrelor ■ Clopidogrel
Primärer Endpunkt	Myokardinfarkt oder signifikante Myokardnekrose
Sponsor	ACTION Study Group und AstraZeneca
Studien-registernummer	NCT 02617290 (ClinicalTrials.gov)

Ergebnisse

Zwischen Januar 2017 und Mai 2020 wurden 1910 Patienten randomisiert,

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

956 in die Ticagrelor-Gruppe und 954 in die Clopidogrel-Gruppe. 15 Patienten wurden aus der Ticagrelor-Gruppe und 12 aus der Clopidogrel-Gruppe ausgeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und 80 % waren Männer. 37 % hatten bereits zuvor eine PCI erhalten. Fast alle Patienten waren mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt.
Nach 48 Stunden wurde der primäre Endpunkt bei 334/941 Patienten (35 %) in der Ticagrelor-Gruppe und 341/942 Patienten (36 %) in der Clopidogrel-Gruppe erreicht (Odds-Ratio [OR] 0,97; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,80–1,17; p = 0,75).
Die schwerwiegenden Blutungskomplikationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.
Kleinere Blutungsereignisse wurden innerhalb von 30 Tagen unter Ticagrelor häufiger beobachtet als unter Clopidogrel (105 [11 %] von 941 Patienten in der Ticagrelor-Gruppe gegenüber 71 [8 %] von 942 Patienten in der Clopidogrel-Gruppe; OR 1,54; 95%-KI 1,12–2,11; p = 0,0070).

Kommentar

Die vorliegende Studie war mit der Hypothese durchgeführt worden, dass Ticagrelor bei Koronarinterventionen, die elektiv durchgeführt werden, seltener zu Myokardinfarkten oder Myokardnekrosen führt als Clopidogrel. Grundlage dieser Annahme ist die Tatsache, dass Ticagrelor ein potenterer Thrombozytenfunktionshemmer ist als Clopidogrel. Die Hypothese hat sich nicht bestätigt. Clopidogrel war genauso wirksam wie Ticagrelor. Da es unter Ticagrelor vermehrt zu kleineren Blutungskomplikationen kam, sollte bei Patienten, die sich einer elektiven Koronarintervention unterziehen, Clopidogrel eingesetzt werden.

Quelle
Silvain J, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2020; doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4.

Literatur
1. Silvain J, et al. Blunting periprocedural myocardial necrosis: Rationale and design of the randomized ALPHEUS study. Am Heart J 2020;225:27–37.

Die RIVER-Studie

Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe

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

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe war Rivaroxaban hinsichtlich der mittleren Zeit bis zu Tod, kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, systemische Embolie, Klappenthrombose oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder Blutungen über einen Zeitraum von 12 Monaten ähnlich wirksam wie Warfarin.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Dieses Risiko ist noch höher, wenn gleichzeitig eine Erkrankung der Herzklappen vorliegt.
Die RE-ALIGN-Studie hatte bei Patienten mit Vorhofflimmern und *mechanischen* Herzklappen eindeutig gezeigt, dass eine Therapie mit einer hohen Dosis von Dabigatran einer Therapie mit Warfarin unterlegen ist und ein erhöhtes Blutungsrisiko hat [1].
Bei Patienten mit *biologischen* Klappen (Bioprothesen) wird derzeit empfohlen, für vier bis acht Wochen nach der Klappenoperation Warfarin einzusetzen und dann gegebenenfalls auf ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) umzustellen. Die dazu vorhandenen Daten stützen sich allerdings auf Register- oder Beobachtungsstudien, aber nicht auf eine randomisierte Studie.

Studiendesign

In der randomisierten RIVER-Studie (**Tab. 1**) wurde Rivaroxaban (20 mg einmal täglich) mit dosisangepasstem Warfarin (Ziel-INR 2,0 bis 3,0) bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe verglichen.
Der *primäre Endpunkt* war die Kombination von Tod, kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, systemische Embolie, Klappenthrombose oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, oder Blutungen innerhalb von 12 Monaten.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1005 Patienten an 49 Standorten in Brasilien in die

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign RIVER [Guimarães et al. 2020]

Indikation	Antikoagulation bei Vorhofflimmern nach Klappenoperation mit Bioprothese
Studientyp/ Design	Randomisiert, open Label
Patienten	1005
Intervention	■ Rivaroxaban ■ Warfarin
Primärer Endpunkt	Kombination von Tod und kardiovaskulären Ereignissen
Sponsor	PROADI-SUS und Bayer
Studien-registernummer	NCT 02303795 (ClinicalTrials.gov)

Studie aufgenommen. Die Patienten waren im Mittel 59 Jahre alt und 60 % waren Frauen. Bei den meisten Patienten erfolgte der Studieneinschluss mehr als drei Monate nach der Klappenoperation.
Der *primäre Endpunkt* trat im Mittel nach 347,5 Tagen in der Rivaroxaban-Gruppe und 340,1 Tagen in der Warfarin-Gruppe auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant.
Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder thromboembolische Ereignisse traten bei 17 Patienten (3,4 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 26 (5,1 %) in der Warfarin-Gruppe auf (Hazard-Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,35–1,20).
Die Inzidenz von Schlaganfällen betrug in der Rivaroxaban-Gruppe 0,6 % und 2,4 % in der Warfarin-Gruppe (HR 0,25; 95%-KI 0,07–0,88).
Schwerwiegende Blutungen traten bei sieben Patienten (1,4 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 13 (2,6 %) in die Warfarin-Gruppe auf (HR 0,54; 95%-KI 0,21–1,35).
Die Häufigkeit anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich.

Kommentar

Die RIVER-Studie beantwortet eine wichtige klinische Frage, nämlich ob ein DOAK wie Rivaroxaban bei Patienten mit Vorhofflimmern und biologischen Mitralklappen genauso wirksam und sicher ist wie eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Dies war in der vorliegenden Studie der Fall. Tendenziell war Rivaroxaban sogar besser wirksam als Warfarin. Der Unterschied war allerdings, bedingt durch die relativ kleine Fallzahl, statistisch nicht signifikant. Rivaroxaban ist damit eine wirksame und sinnvolle Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer biologischen Mitralklappe.

Quelle

Guimarães HP, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2029603.

Literatur

1. Eikelboom JW, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206–14.

Direkte orale Antikoagulanzien

Unterdosierung erhöht Sterblichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern

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

Im GARFIELD-AF-Register mit 34 926 Patienten mit Vorhofflimmern erhielten die meisten Patienten (72,9 %) die empfohlenen DOAK-Dosierungen je nach länderspezifischen Empfehlungen oder Zulassungstexten. Die Verschreibung niedrigerer Dosierungen bei Patienten, die die Kriterien für eine Dosisreduktion nicht erfüllten, war mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, vor allem für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, verbunden.

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein sehr hohes Risiko für ischämische Schlaganfälle und systemische Embolien. Dieses Risiko kann durch eine orale Antikoagulation deutlich reduziert werden. In Deutschland werden dazu weitestgehend direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) eingesetzt. Die empfohlenen Dosen für DOAK zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie orientieren sich bei Patienten mit Vorhofflimmern an den Ergebnissen der randomisierten Studien und den jeweiligen Zulassungstexten. Für die einzelnen DOAK gibt es Kriterien, nach denen die Standarddosis reduziert werden soll. Dies sind im Einzelfall Alter, geringes Körpergewicht, eingeschränkte Nierenfunktion und für einige der DOAK Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Ein nicht unerheblicher Teil von Patienten mit Vorhofflimmern wird allerdings, ohne die Kriterien für eine Dosisreduktion zu erfüllen, mit einer niedrigeren Dosis eines DOAK behandelt. Daher

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sollte in einem großen Register untersucht werden, welche Auswirkungen dieses Verschreibungsverhalten auf die Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern hat.

Studiendesign

In das prospektive GARFIELD-AF-Register (Global anticoagulant register im FIELD-AF) wurden 34 926 Patienten mit Vorhofflimmern aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2013 und 2016. 10 426 Patienten erhielten ein DOAK. Der *primäre Endpunkt* war die Gesamtmortalität.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Mittel zwischen 70 und 77 Jahre alt. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

Die Mehrheit der Patienten (72,9 %) erhielt die empfohlene Dosierung, 23,2 % waren unterdosiert und 3,8 % erhielten eine zu hohe Dosis des DOAK.

- Die nicht empfohlene Dosierung (*Unterdosierung und Überdosierung kombiniert*) war im Vergleich zur empfohlenen DOAK-Dosierung mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden (Hazard-Ratio [HR] 1,24; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,04 bis 1,48)
- *Unterdosierung*: HR 1,25 (95%-KI 1,04–1,50)
- *Überdosierung*: HR 1,19 (95%-KI 0,83–1,71)

Die Todesfälle waren durch kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt bedingt.

Die Risiken für Schlaganfälle und systemische Embolien sowie schwere Blutungen waren nicht signifikant unterschiedlich, unabhängig von der Höhe der Dosierung. Ein nicht signifikanter Trend zu einem höheren Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien (HR 1,51; 95%-KI 0,79–2,91) und für schwerwiegende Blutungen (HR 1,29; 95%-KI 0,59–2,78) wurde bei Patienten mit einer zu hohen Dosis des DOAK beobachtet.

Kommentar

Diese große internationale Registerstudie zeigt, dass für die verschiedenen DOAK ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten eine zu niedrige Dosis erhält, ohne entsprechende klinische Kriterien zu erfüllen. Dieser Prozentsatz betrug für Rivaroxaban 21,1 %, für Apixaban 28,7 %, für Dabigatran 15,8 % und für Edoxaban 55,9 %. Am häufigsten wurde eine inadäquate Dosisreduktion in asiatischen Ländern beobachtet, was daran liegt, dass für Menschen asiatischer Herkunft ein erhöhtes Blutungsrisiko für Vitamin-K-Antagonisten bekannt ist. Dies wird offenbar von den verschreibenden Ärzten dann auf die Anwendung von DOAK übertragen.

Innerhalb der untersuchten europäischen Länder führte Deutschland die Rangliste der Länder an, bei denen häufig eine nicht adäquate niedrige Dosis von DOAK verschrieben wird. In Deutschland sind dies 30 % der Patienten mit Vorhofflimmern verglichen mit 10 % bei Patienten im Vereinigten Königreich. Die Verschreibung niedrigerer Dosen von DOAK ist psychologisch verständlich, da verschreibende Ärzte die Erfahrung gemacht haben, dass sie im Fall einer Blutungskomplikation durch das DOAK für diese Komplikation verantwortlich gemacht werden. Daher versuchen sie, primär diese Komplikation zu vermeiden.

Quelle
Camm AJ, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. J Am Coll Cardiol 2020;76:1425–36.

Internationale Polycap-3-Studie

Prävention vaskulärer Ereignisse mit einer Polypille

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

Die kombinierte Behandlung mit einer Polypille plus Acetylsalicylsäure führte in der TIPS-3-Studie zu einer geringeren Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen als Placebo bei Teilnehmern ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die ein mittleres kardiovaskuläres Risiko hatten.

Es ist unstrittig, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie und die Gabe von Statinen bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen das Risiko vaskulärer Erkrankungen reduziert. Die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) in der *Primärprävention* vaskulärer Ereignisse ist dagegen umstritten, nachdem in den letzten Jahren mehrere große Placebo-kontrollierte Studien keinen Nutzen der Acetylsalicylsäure nachweisen konnten.

Ein Problem bei der Therapie von Erkrankungen, die zu einem erhöhten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign TIPS-3 [Yusuf S et al. 2020]

Indikation	Primärprävention bei Patienten mit erhöhtem INTERHEART-Risiko-Score
Studientyp/ Design	Randomisiert, doppelblind, faktorielles 2 × 2 × 2-Design
Intervention	■ Polypille + ASS (n = 1429) ■ Polypille + Placebo (n = 1432) ■ ASS + Placebo (n = 1431) ■ Placebo + Placebo (n = 1421)
Sponsor	Wellcome Trust und andere
Studien-registernummer	NCT 01646437 (ClinicalTrials.gov)

ASS: Acetylsalicylsäure

Risiko für vaskuläre Erkrankungen führen, ist die Compliance. Diese hängt unter anderem davon ab, wie viele verschiedene Medikamente pro Tag eingenommen werden müssen. Deshalb wurde vorgeschlagen, in einer Polypille mehrere Antihypertensiva, ein Statin und gegebenenfalls Acetylsalicylsäure zu kombinieren. Die Polypille hätte auch besondere Vorteile in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen, da sie sehr preiswert hergestellt werden kann.

Studiendesign

Die TIPS-3-Studie (The International Polycap Study 3) verwendete ein faktorielles 2 × 2 × 2-Design (**Tab. 1**). Die Teilnehmer hatten keine Herz-Kreislauf-Erkrankung, aber einen erhöhten INTERHEART-Risiko-Score.

Die Personen erhielten entweder eine Polypille, die 40 mg Simvastatin, 100 mg Atenolol, 25 mg Hydrochlorothiazid und 10 mg Ramipril enthielt, oder Placebo. Für den zweiten Vergleich wurden die Patienten zu Acetylsalicylsäure (75 mg) oder Placebo randomisiert. Die dritte Randomisierung diente dem Vergleich von Vitamin D und Placebo. Diesen analysierten die Autoren jedoch nicht in der vorliegenden Publikation. Daraus ergaben sich vier Gruppen (**Tab. 1**).

Der primäre Endpunkt für die Vergleiche *Polypille vs. Placebo* und *Polypille + ASS vs. Placebo* war die Kombination aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzstillstand, Herzinsuffizienz oder die Notwendigkeit einer Revaskularisierung durch Stenting oder eine Operation.

Für den Vergleich *ASS vs. Placebo* war der primäre Endpunkt Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 5713 Teilnehmer randomisiert. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 4,6 Jahre. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 64 Jahre alt und 53 % waren Frauen. Die Teilnehmer kamen überwiegend aus Ländern mit mittleren und niedrigeren Einkommen. 83 % der Teilnehmer hatten eine arterielle Hypertonie und 10 % nahm bereits Antihypertensiva ein.

- Die Polypille führte im Vergleich zu Placebo (*Polypille vs. Placebo*) zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins um 19 mg/dl und des systolischen Blutdrucks um 5,8 mm Hg.
- Der primäre Endpunkt trat bei 126 Teilnehmern auf (4,4 %), die die Polypille erhielten und bei 157 (5,5 %) in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,79; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,63–1,00).
- Der primäre Endpunkt für den Acetylsalicylsäure-Vergleich (*ASS vs. Placebo*) trat bei 116 Teilnehmern (4,1 %) in der Acetylsalicylsäure-Gruppe auf und bei 134 (4,7 %) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-KI 0,67–1,10).
- Der primäre Endpunkt für den Polypille-plus-Acetylsalicylsäure-Vergleich (*Polypille + ASS vs. Placebo*) trat bei 59 Teilnehmern (4,1 %) in der Gruppe mit kombinierter Behandlung auf und bei 83 (5,8 %) Teilnehmern in der Gruppe mit doppeltem Placebo (HR 0,69; 95%-KI 0,50–0,97).

Eine arterielle Hypotonie oder Schwindel war in den Gruppen, die die Polypille erhielten, höher als in ihren jeweiligen Placebo-Gruppen. Es gab keine Unterschiede bei den schwerwiegenden Blutungen.

Kommentar

Die randomisierte Studie zum Einsatz einer Polypille bei Personen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, aber ohne manifesten Herzinfarkt oder Schlaganfall, zeigt eine Überlegenheit der Polypille gegenüber Placebo. Die Polypille enthielt drei Antihypertensiva in niedriger Dosierung. Die Begründung ist hier, dass die Verträglichkeit besser ist, wenn drei Antihypertensiva in niedriger Dosis gegeben werden als ein Antihypertensivum in hoher Dosis.

Die Therapie mit den Antihypertensiva führte zu einer signifikanten Reduktion des systolischen Blutdrucks und die Therapie mit Simvastatin zu einem signifikanten Rückgang des LDL-Cholesterols. Die Zugabe von Acetylsalicylsäure erhöhte den therapeutischen Nutzen nicht. Bemerkenswert ist allerdings, dass die niedrige Dosis von 75 mg Acetylsalicylsäure das Blutungsrisiko nicht erhöhte. Die Polypille ist in Zukunft sicher eine wichtige therapeutische Option in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen, in denen es schwierig ist, mehrere Medikamente zeitgleich zu erhalten. Ob sich die Polypille auch in Europa durchsetzt, kann im Moment nicht beurteilt werden.

Quelle
Yusuf S, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2028220.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimittelforschung für Jedermann – auch als Abendlektüre

Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz

Der Titel ist nicht zufällig gewählt. Er macht neugierig, dieses Buch aufzuschlagen – auch für den Leser, der branchenfremd ist. Auf über 300 Seiten wird ersichtlich, wie spannend, aber auch wie innovativ und für die Zukunft bedeutend die Arzneimittelforschung zwischen 1900 und dem neuen Jahrtausend war und ist. Die zwei Autoren, die selbst namhafte Persönlichkeiten nicht nur im Bereich der Pharmazie sind, lassen auf ein interessantes und gut recherchiertes Buch hoffen.

Bereits das Vorwort ist lesenswert, da es zu dem Buch hinführt und an Beispielen beschreibt wie wichtig und unverzichtbar die Arzneimittelforschung für das Überleben der Menschen war und ist.

Mehr als 50 „Leuchttürme" der Arzneimittelforschung werden beispielhaft aus allen Pharmazeuten, Medizinern, Biologen, Chemikern und/oder Biochemikern ausgewählt und chronologisch vorgestellt. Beginnend mit Joseph Lister, dem eigentlichen Begründer des antiseptischen Prinzips über Robert Koch, Emil von Behring, Alexander Fleming, Paul Janssen bis John Robin Warren und Barry Marshall mit der Entdeckung von Helicobacter pylori ist jedes Kapitel spannend aufgebaut. In einem weiterreichenden Inhaltsverzeichnis kann man einfach nachschlagen, wen oder was man genauer entdecken möchte. Jeder Forscher wird zunächst durch die Zusammenfassung seines Lebenslaufs mit wichtigen Meilensteinen seines Lebens übersichtlich vorgestellt. Anschließend, und das ist besonders gelungen, erfährt man mehr von dem „Menschen", dem Entdecker, wie er aufwuchs, inwiefern das Elternhaus, Freunde und Mitstreiter das Leben beeinflussten. Zufällige Begegnungen mit Menschen und Wegbegleitern nicht nur auf dem Sektor der Forschung, auch in anderen Gebieten wie Sport, Literatur und vielem mehr lassen den Leser verstehen, warum der „Leuchtturm" diesen besonderen Weg gehen konnte.

Beim Lesen und Ergründen wird man immer neugieriger und ist deshalb manchmal versucht, auch neuere Entwicklungen nachzuschlagen, die das Buch leider nicht beinhalten kann, was man mit einem zweiten Band durchaus anstreben sollte.

Leuchttürme
Erfolgreiche Arzneimittelforscher im 20. Jahrhundert

Von Ernst Mutschler und Christoph Friedrich. S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 2020. 308 Seiten, 120 Schwarzweiß-Abbildungen, 4 Schwarzweiß-Tabellen, 71 Strukturformeln. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 21,80 Euro. ISBN 978-3-7776-2728-1. E-Book 17,90 Euro. ISBN 978-3-7776-2892-9.

Das Buch weckt unsere Neugier, macht Mut, innovativ zu sein oder zu werden. Es ist lesenswert nicht nur für Forscher, sondern für jeden Menschen.

Unser Newsblog: Pharmakotherapie

Unser Redakteur Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie: Auf https://pharmakotherapie.blog stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

G-BA-Beschluss

Talazoparib bei Mammakarzinom (BRCA1/2-Mutation; HER2⁻)

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Wie lautet die Zulassung?

Talazoparib (Talzenna®) ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit BRCA1/2-Keimbahn-Mutationen und HER2-negativem (HER2⁻), lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan behandelt worden oder für diese Behandlungen nicht geeignet sein. Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom sollten zudem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Für erwachsene Patienten mit HER2⁻, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Keimbahn-Mutationen nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Therapien besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

- Capecitabin
- Eribulin
- Vinorelbin
- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (nur für Patienten, die noch keine solche Therapie erhalten haben oder für diese Therapien nicht geeignet sind)

Wie ist die Studienlage?

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Teilergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studie EMBRACA (NCT01945775) zugrunde gelegt. In der randomisierten, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie wird Talazoparib mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin) verglichen. 98 % der Teilnehmer sind weiblich. Nach Ausschluss der zu Gemcitabin randomisierten Patienten lagen für die Auswertung Daten von 266 Patienten aus dem Talazoparib-Arm und 130 Patienten aus dem Chemotherapie-Arm vor.

In der Gesamtsterblichkeit ergab sich für die Nutzenbewertung kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (medianes Gesamtüberleben 19,6 vs. 19,8 Monate, Hazard-Ratio [HR] 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67–1,10; p = 0,236).

In den Endpunkten Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen schnitt Talazoparib besser ab: Vorteile bestanden im progressionsfreien Überleben (2,9 Monate; HR 0,541; p < 0,0001), bei Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Symptomen im Brustbereich, im Gesundheitszustand, in der körperlichen, sozialen und emotionalen Funktion, in der Rollenfunktion sowie im Körperbild. Außerdem traten weniger unerwünschte Wirkungen vom Grad 3/4 auf. Diese Effekte waren „positiv, statistisch signifikant und relevant bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit".

Warum hat der G-BA so entschieden?

Talazoparib schnitt in mehreren wichtigen Endpunkten signifikant besser ab als die Vergleichsmedikation. Daher wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen bescheinigt.

Allerdings gab es Unsicherheiten in der Aussagekraft. So bestand ein großer Unterschied im Anteil der Patienten, die die Studie vor der ersten Studienmedikation-Gabe abbrachen (1 Patient im Talazoparib-Arm; 16 Patienten im Chemotherapie-Arm). Daher stufte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch ein. Ein Kritikpunkt betraf den Gesundheitszustand der Patienten vor Studieneinschluss: Fast alle Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 0 = asymptomatisch; 5 = Tod). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

Fazit

Talazoparib steigerte die Remissionsrate und die Lebensqualität und verlängerte das progressionsfreie Überleben. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert. Hier bleiben Folgeergebnisse der noch laufenden Studie abzuwarten. Nach Olaparib ist Talazoparib der zweite PARP-Inhibitor für die Behandlung molekularbiologisch definierter Subgruppen mit Mammakarzinom, dem ein Zusatznutzen anerkannt wurde.

Quellen

G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2–). 20. November 2020.

G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss – Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2–). 20. November 2020.

IQWiG. Bericht Nr. 962. Talazoparib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V und Addendum zum Auftrag A20–48.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

G-BA-Beschluss

PSA-Test als Screening zur Früherkennung

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart
Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Von einer PSA-Bestimmung als Screening verspricht man sich die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem heilbaren Stadium. Ein erhöhter PSA-Wert kann ein Hinweis auf ein Prostatakarzinom sein, es gibt aber auch andere Ursachen. Bisher ist die PSA-Bestimmung nicht Teil der gesetzlichen Früherkennung. Sie kann aber zum Beispiel zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Auf Basis der Nutzenbewertung sollte entschieden werden, ob der Test in Zukunft auch als Früherkennung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden darf.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

In der Gesamtbetrachtung kann der Nutzen eines populationsbasierten Prostatakrebs-Screenings mittels der Bestimmung des PSA-Wertes nicht anerkannt werden.

Wie ist die Studienlage?

Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) betrachtete die Ergebnisse von neun randomisierten kontrollierten Studien mit etwa 285 000 Teilnehmern. Die meisten Probanden gehörten zur multizentrischen Studie ERSPC. Die Beobachtungszeit lag zwischen 13 und 20 Jahren. In fast allen Studien wurden Männer zwischen 55 und 70 Jahren eingeschlossen. Jede der Studien verglich ein *Prostata-Screening mittels PSA-Test* versus *kein Prostatakarzinom-Screening*.

- Im Endpunkt *Gesamtmortalität* zeigte sich kein Unterschied.
- Im Endpunkt *prostatakarzinomspezifische Mortalität* zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml.
- Für den Endpunkt *Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome* zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test.
- Für die Endpunkte *Lebensqualität* und *unerwünschte Ereignisse* gab es keine verwertbaren Daten.
- Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Screenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von *falsch-positiven Screening-Befunden* (PSA-Cut-off-Wert 4 ng/ml: 8–19 % falsch Positive; PSA-Cut-off-Wert ≥ 4 ng/ml: 4–9 % falsch Positive)

Warum hat der G-BA so entschieden?

Das IQWiG hat berechnet, dass das Risiko (bei einem PSA-Cut-off-Wert von < 4), eine Behandlung mit allen unerwünschten Nebenwirkungen wie Impotenz und Inkontinenz zu erfahren, bei 3,5 % bis 6 % liegt, obwohl das Karzinom lebenslang nicht zu Symptomen geführt hätte. Dem gegenüber steht zwar eine Verringerung der *prostatakarzinomspezifischen Mortalität,* aber keine Verringerung der *Gesamtmortalität*. Daher folgert der G-BA, dass das Prostatakrebs-Screening mittels Bestimmung des PSA-Wertes deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen schadet, als es Männern nutzt. Der G-BA verweist dabei auch auf die Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften und die Entscheidungen anderer Gesundheitsbehörden.
Für den Einsatz müsste es eine evidenzbasierte Screening-Strategie geben, die Schäden durch Übertherapie minimiert.

Stellungnahme der Urologen

Die Deutsche Gesellschaft der Urologen (DGU) kritisiert die Entscheidung des G-BA. In ihrer Pressemeldung betont die Gesellschaft, dass es bei der Bestimmung des PSA-Werts „nicht um eine systematische, rein altersbezogene Reihenuntersuchung“ geht. Vielmehr soll der Urologe zusammen mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung treffen.

Kommentar

Der gemeinsame Bundesausschuss hat kürzlich zur Bewertung des *Prostata-Screenings mittels PSA-Bestimmung* und zur *Nicht-Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie* Stellung bezogen:
Nach derzeitig vorliegender bester Evidenz aus randomisierten Studien kann lediglich, wenn überhaupt, ein geringer Benefit in der Reduktion der Krebsmortalität und des Risikos auf Entwicklung einer metastasierten Prostatakrebserkrankung festgestellt werden. Dieser geringfügige Benefit muss abgewogen werden gegenüber dem Risiko falsch positiver Tests, einer ggf. unnötigen Prostata-Biopsie und ggf. daraus folgenden Behandlungskomplikationen. Daher wird zusammenfassend festgestellt, dass der Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test den möglichen Schaden nicht aufwiegt.
Dieser Auffassung kann ich mich grundsätzlich anschließen. Eine regelmäßige jährliche Screening-Untersuchung ist bei gesunden Männern über

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

50 nicht gerechtfertigt. Bei Männern mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms, z.B. bei BRCA1/2 Gen-Mutationsträgern oder bei Männern mit regelmäßiger Testosteronsubstitution oder mit familiärer Disposition ist dagegen eine regelmäßige PSA-Bestimmung in Abstimmung mit einem verantwortlichen Urologen oder Onkologen sinnvoll.

Quellen

G-BA. Beschluss „Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA. 17. Dezember 2020.

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Pressemitteilung „Rückschlag bei der Prostatakrebs-Früherkennung: Deutsche Gesellschaft für Urologie kritisiert G-BA-Entscheidung gegen PSA-Test als Kassenleistung“ vom 17.12.2020. https://bit.ly/2KPDjQt (Zugriff am 29.12.20).

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Interdisziplinäres Management der Akne inversa

Intensivpflichtige COVID-19-Patienten: aktuelle medikamentöse Strategien

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Acalabrutinib** (Calquence, AstraZeneca) bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Notizen Nr. 9/20)
- **Crizanlizumab** (Adakveo, Novartis) zur parenteralen Prävention wiederkehrender venookklusiver Krisen bei Sichelzellenkrankheit (siehe Notizen Nr. 9/20)
- **Lumasiran** (Oxlumo, Alnylam) zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (siehe Notizen Nr. 12/20)
- **Obiltoxaximab** (Obiltoxaximab SFL, SFL Pharmaceutics) zur Therapie von Lungenmilzbrand sowie zur Postexpositionsprophylaxe (siehe Notizen Nr. 11/20)

Zulassungsempfehlung für **Baloxavir-marboxil** (Xofluza, Roche): Das orale antivirale Mittel soll zugelassen werden

- zur Behandlung der unkomplizierten Grippe bei Patienten ab 12 Jahren
- zur Postexpositionsprophylaxe einer Influenza bei Personen ab 12 Jahren

Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungsempfehlung für **Fedratinib** (Inrebic, Celgene): Der Januskinase-Hemmer soll zugelassen werden zur Behandlung einer erkrankungsbedingten Milzvergrößerung oder von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Myelofibrose nach Polycythaemia vera oder Myelofibrose nach essenzieller Thrombozythämie, die JAK-Inhibitor-naiv sind oder mit Ruxolitinib behandelt wurden.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Fostemsavir** (Rukobia, ViiV Healthcare): Der antivirale Wirkstoff verhindert das Andocken des HI-Virus an zelluläre CD4-Rezeptoren. Die Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung sollen zugelassen werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, bei denen es keine andere Möglichkeit gibt, ein suppressives antivirales Regime zusammenzustellen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Hepatitis-B-Oberflächenantigen** (Heplisav B, Dynavyx GmbH): Der Impfstoff soll zugelassen werden zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit allen bekannten Subtypen des Hepatitis-B-Virus (HBV) ab einem Alter von 18 Jahren. Es wird erwartet, dass die Immunisierung ebenfalls vor einer Infektion mit Hepatitis D schützt, da eine Infektion mit Hepatitis D nicht ohne Infektion mit HBV auftritt.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Kaliumcitrat/Kaliumhydrogencarbonat** als Granulat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Sibnayal, Advicenne): Die alkalisierenden und puffernden Mineralstoffe sollen indiziert sein bei distaler renaler tubulärer Azidose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Latanoprost/Netarsudil** (Roclanda, Aerie Pharmaceuticals): Die Kombination des Prostaglandin-Analogons mit dem Rho-Kinase-Inhibitor soll zugelassen werden zur Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil den Augeninnendruck voraussichtlich nicht ausreichend senken kann.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungsempfehlung für **Moxotumomab pasudotox** (Lumoxiti, Astra Zeneca): Das antineoplastische Arzneimittel soll zugelassen werden zur Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Haarzell-Leukämie (HCL) nach mindestens zwei erhaltenen systemischen Therapien, einschließlich einer Behandlung mit einem Purinnukleosid-Analogon.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

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

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

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

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

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

IQWiG www.iqwig.de
G-BA www.g-ba.de
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

Zulassungsempfehlung für **Pertuzumab/Trastuzumab** (Phesgo, Roche): Die Kombination der monoklonalen Antikörper soll zugelassen werden zur Anwendung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- in Kombination mit einer Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko
- als adjuvante Therapie bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko
- bei metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom oder bei Auftreten eines inoperablen Lokalrezidivs, wenn die Patienten bisher noch keine gegen HER2 gerichtete Therapie oder Chemotherapie der metastasierten Erkrankung bekommen haben.

Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungsempfehlung für **Selpercatinib** (Retsevmo, Eli Lilly): Der RET-Hemmer soll zugelassen werden bei onkologischen Erkrankungen, die RET(rearranged during transfection)-Genveränderungen aufweisen. Die Indikation bei Zulassung soll sein:
Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Behandlung mit einer Immuntherapie und/oder Platin-basierter Chemotherapie benötigen;
Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem Schilddrüsenkrebs, die nach Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine systemische Therapie benötigen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Tagraxofusp** (Elzonris, Stemline Therapeutics) nach erneuter Überprüfung: Die antineoplatische Substanz soll zugelassen werden als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit blastischer plasmozytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).
Zunächst hatte die EMA einen Zulassungsantrag vom Juli 2020 abgelehnt, wobei sich dieser Antrag auf einen weiteren Patientenkreis bezog, nämlich unabhängig davon, ob bereits andere Therapien eingesetzt wurden.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungsempfehlung für **Trastuzumab-Deruxtecan** (Enhertu, Daiichi Sankyo): Das Antikörper-Konjugat-Arzneimittel soll angewendet werden als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder nicht-operablem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits eine oder mehrere gegen HER2 gerichtete Therapien erhalten haben.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungsempfehlung für **Tucatinib** (Tukysa, Seagen): Der Proteinkinase-Inhibitor soll indiziert sein in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die mindestens zwei vorherige Anti-HER2-Behandlungen erhalten haben.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Avatrombopag** (Doptelet, Swedish Orphan Biovitrum) *empfohlen:* Die Indikation des Thrombopoetin-Analogons soll erweitert werden auf die primäre chronische Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind (z. B. Glucocorticoide, Immunglobuline). Bisher beschränkte sich die Indikation auf schwere Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung, wenn eine invasive Behandlung bevorsteht.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Avelumab** (Bavencio, Merck) *empfohlen:* Der PD-L1-Inhibitor soll zukünftig auch indiziert sein als Monotherapie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind.
Bisher ist Avelumab zugelassen bei metastasiertem Merkelzell-Karzinom und bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Beclometason/Formoterol/Glycopyrroniumbromid** (Trimbow, Chiesi Farmaceutici) *empfohlen*: Die Dreifachkombination wird zukünftig in einer neuen Dosierungsstärke zur Verfügung stehen (172 µg/5 µg/9 µg) und kann in dieser Stärke zukünftig auch bei erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale zur Erhaltungstherapie angewendet werden, deren Erkrankung nicht ausreichend durch eine Erhaltungstherapie mit einem langwirksamen Betaagonisten und einer hochdosierten inhalativen Glucocorticoid-Therapie kontrolliert werden kann und bei denen eine oder mehrere Exazerbationen im vergangenen Jahr aufgetreten sind.
Die bisher verfügbare Stärke (87 µg/5 µg/9 µg) kann ebenfalls zur Asthmatherapie eingesetzt werden, außerdem wie bisher bei COPD.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) *empfohlen*: Zukünftig soll das antineoplastische Mittel in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom angewendet werden.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Clopidogrel** (Iscover, Plavix, Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Der Thrombozytenfunktionshemmer soll zukünftig auch indiziert sein in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der Behandlung von Patienten mit moderatem bis hohem Risiko einer transitorischen ischämischen Attacke oder eines leichten ischämischen Schlaganfalls.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) *empfohlen*: Das orale Antikoagulans steht

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

zukünftig in einer neuen Darreichungsform zur Verfügung, nämlich als Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung mit 6,25 mg/ml und kann dann auch zur Behandlung und Prophylaxe wiederkehrender venöser thromboembolischer Ereignisse bei pädiatrischen Patienten eingesetzt werden. Entsprechende Dosierungsempfehlungen für Patienten von 0 bis 18 Jahre wurden in die Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Dolutegravir** (Tivicay, ViiV Healthcare) *empfohlen*: Der HIV-Integraseinhibitor soll zukünftig bereits bei Kindern ab 4 Wochen und mit einem Gewicht von mindestens 3 kg sowie bei Jugendlichen und Erwachsenen in Kombination mit anderen antiretroviralen Therapien zur Behandlung einer HIV-Infektion eingesetzt werden können. Zukünftig wird zusätzlich zu den bisher verfügbaren Filmtabletten eine dispergierbare Tablette als Anwendungsform zur Verfügung stehen.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Esketamin** als Nasenspray (Spravato, Janssen-Cilag) *empfohlen*: Das S-Enantiomer des racemischen Ketamins soll zukünftig auch indiziert sein als akute Kurzzeittherapie zur schnellen Reduktion depressiver Symptome in Kombination mit oralen Antidepressiva, bei Erwachsenen mit einer mittelschweren bis schweren Episode einer klinischen Depression, die nach klinischem Ermessen einen psychiatrischen Notfall darstellt.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Gammahydroxybuttersäure** (Xyrem, UCB Pharma) *empfohlen*: Die Gamma-Hydroxybuttersäure soll zukünftig auch zur Behandlung von Narkolepsie mit Kataplexie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 7 Jahren angewendet werden können.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Methotrexat** (Nordimet, Nordic Group) *empfohlen*: Die Methotrexat-haltigen Fertigspritzen sollen zukünftig auch angewendet werden zur Induktion einer Remission bei moderatem steroidabhängigem Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, in Kombination mit Glucocorticoiden sowie zur Aufrechterhaltung der Remission als Monotherapie bei Patienten, die auf Methotrexat angesprochen haben.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) *empfohlen:* Der Checkpoint-Inhibitor soll zukünftig angewendet werden als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung von metastasiertem Darmkrebs mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen.
Pembrolizumab ist bereits bei mehreren onkologischen Erkrankungen zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Zulassungserweiterung für **Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer AG) *empfohlen*: Das orale Antikoagulans soll in einer neuen Darreichungsform und Stärke zur Verfügung stehen, und zwar als Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension (1 mg/ml) und in dieser Form auch angewendet werden können zur Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) und Prävention eines VTE-Rezidivs bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens fünf Tagen initialer parenteraler Antikoagulationsbehandlung.
Mitteilung der EMA vom 13.11.2020

Zulassungserweiterung für **Upadacitinib** (Rinvoq, AbbVie) *empfohlen:* Das selektive Immunsuppressivum soll zukünftig auch bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis angewendet werden bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Dabei kann Upadacitinib als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
Außerdem kann Upadacitinib zukünftig auch zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nur unzureichend angesprochen haben, eingesetzt werden. Bisher ist das Immunsuppressivum bei rheumatoider Arthritis zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 11.12.2020

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Positronenemissionstomographie (PET) mit **Gallium 68 PSMA-11** (Universitiy of California): Bei einer PET-Untersuchung wird das Prostata-spezifische Membranantigen mit dem Radioisotop Gallium 68 dargestellt. Die Methode wird angewandt bei Patienten mit Verdacht auf Metastasen, die potenziell mit einer kurativen chirurgischen oder Strahlentherapie behandelt werden können und bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms aufgrund eines Anstiegs der PSA-Werte besteht. Die in Deutschland entwickelte und bereits angewendete Methode wurde nun auch in den USA zugelassen.
Mitteilung der FDA vom 01.12.2020

Zulassung für **Lonafarnib** (Zokinvy, Eiger BioPharmaceuticals): Der Farnesyltransferase-Inhibitor wurde zugelassen bei Kindern ab einem Jahr zur Verringerung des Sterberisikos durch das Hutchinson-Gilford-Syndrom (Progerie), einer seltenen genetischen Störung, die ein vorzeitiges Altern und Versterben verursacht. Zudem ist Lonafarnib indiziert zur Behandlung bestimmter progeroider Laminopathien („certain processing-deficient"). Die Zulassung erfolgte mit Orphan-Drug- und Breakthrough-Therapy-Status sowie mit einem „rare pediatric disease priority review voucher".
Mitteilung der FDA vom 20.11.2020

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Andexanet alfa** (Ondexxya, Portola Medical) – Anwendung von Andexanet vor einer Heparinisierung vermeiden.
Es liegen Berichte vor, wonach die Anwendung von Andexanet alfa im Rahmen eines Off-Label-Use zur Aufhebung einer FXa-Antikoagulation vor einem chirurgischen Eingriff, bei dem eine Antikoagulation durch Heparin beabsichtigt war, zum Verlust der Wirkung von Heparin führte. In-vitro-Daten weisen auf eine Bindung von Andexanet alfa an den Heparin-Antithrombin-III (ATIII)-Komplex und eine Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin hin.
Die Anwendung von Andexanet alfa vor einer Heparinisierung (z. B. während eines chirurgischen Eingriffs) ist zu vermeiden. Andexanet alfa führt zum Nichtansprechen auf die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin.
Wenn Andexanet alfa und Heparin in kurzem Abstand zueinander gegeben werden, können die Ergebnisse von Gerinnungstests verfälscht werden. Die Überwachung der Wirkung von Andexanet alfa in Gegenwart von aktivem Heparin wurde nicht validiert.
Die Anwendung von Andexanet alfa zur Anti-FXa-Aufhebung vor einem dringenden chirurgischen Eingriff wurde nicht untersucht.
Andexanet alfa ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 59 vom 6.11.2020

Rote-Hand-Brief zu **5-Aminolävulinsäure, 5-ALA** (Gliolan, Medac) zum Vorgehen bei zeitlich verschobenen Operationen und Informationen zu Fluoreszenzen bei nicht hochgradigen Gliomen:
5-Aminolävulinsäure ist zugelassen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO Grad III und IV). Es ist nicht bekannt, wie lange eine verwertbare Fluoreszenz nach dem für einen hohen Kontrast in Tumorzellen definierten Zeitfenster anhält.
Wenn sich der Operationsbeginn um mehr als 12 Stunden verschiebt, sollte die Operation auf den nächsten Tag oder später verschoben werden. Zwei bis vier Stunden vor der Narkose kann dann eine weitere Dosis des Arzneimittels eingenommen werden.
Auch bei Metastasen, Entzündungen, ZNS-Infektionen (mykotische oder bakterielle Abszesse), Lymphomen, reaktiven Veränderungen oder nekrotischem Gewebe kann Fluoreszenz auftreten und zeigt dann nicht das Vorhandensein von Gliomzellen an. Nicht fluoreszierendes Gewebe schließt umgekehrt nicht das Vorhandensein von Tumorzellen in der Infiltrationszone mit geringer Dichte aus.
Das Prodrug 5-ALA wird intrazellulär zu dem fluoreszierenden Molekül PPIX metabolisiert. Gemäß Fachinformation wird der höchste PPIX-Plasmaspiegel vier Stunden nach der oralen Gabe erreicht und nimmt danach ab. In der Regel besteht wenigstens für neun Stunden ein klarer Kontrast für die Visualisierung von Tumorgewebe unter blau-violettem Licht.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 68 vom 2.12.2020

Rote-Hand-Brief zu **Dimethylfumarat** (Tecfidera, Biogen) aufgrund aktualisierter Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie:
Unter der Anwendung von Dimethylfumarat wurden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei bestehender leichter Lymphopenie (Lymphozytenwert $\geq 0{,}8 \times 10^9$/l und unter dem unteren Normwert) gemeldet. Zuvor war PML nur im Zusammenhang mit einer mäßigen bis schweren Lymphopenie bestätigt worden. Daher sind folgende Aktualisierungen für die Risikominimierung einer PML zu beachten:

- Dimethylfumarat ist bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter PML kontraindiziert.
- Eine Therapie darf bei Patienten mit schwerer Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0{,}5 \times 10^9$/l) nicht eingeleitet werden.
- Falls die Lymphozytenzahl unterhalb der Norm liegt, sollte vor Einleitung einer Therapie mit Dimethylfumarat eine umfassende Abklärung möglicher Ursachen durchgeführt werden.
- Dimethylfumarat sollte bei Patienten, bei denen eine schwere Lymphopenie (Lymphozytenwerte $< 0{,}5 \times 10^9$/l) auftritt, die mehr als sechs Monate andauert, abgesetzt werden.
- Wenn ein Patient eine PML entwickelt, muss Dimethylfumarat dauerhaft abgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angehalten werden, ihre Partner oder Betreuungspersonen über ihre Behandlung und die möglichen Symptome einer PML zu informieren, da sie Symptome wahrnehmen könnten, die vom Patienten selbst nicht bemerkt werden.
- Bei allen Patienten sollen gemäß Fachinformation vor Behandlungsbeginn und danach alle drei Monate die absoluten Lymphozytenzahlen bestimmt werden.

Darüber hinaus sollten Ärzte ihre Patienten dahingehend beurteilen, ob vorliegende Symptome auf eine neurologische Dysfunktion hinweisen, und wenn ja, ob diese Symptome typisch für eine multiple Sklerose sind oder möglicherweise auf eine PML hindeuten.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 60 vom 9.11.2020

Rote-Hand-Brief zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) wegen Aktualisierung der Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden („drug-induced liver injury", DILI) zu minimieren:

- Leberfunktionstests einschließlich Serumbilirubin sollten vor Therapiebeginn und in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig bis zwei Monate nach Beendigung der Behandlung durchgeführt werden.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- Bei Abwesenheit klinischer Symptome, falls die Lebertransaminasen auf mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalwertes (upper limit norm, ULN), aber weniger als das 5-Fache der ULN und ohne einen Anstieg des Serumbilirubins steigen, sollte eine häufigere Überwachung einschließlich Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase eingeleitet werden.
- Bei Abwesenheit klinischer Symptome, falls die Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache der ULN oder auf mehr als das 3-Fache der ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins steigen, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Falls sich die Serumspiegel normalisieren, kann die Fingolimod-Behandlung unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder aufgenommen werden.
- Bei Vorliegen klinischer Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, sollten die Leberenzyme und Bilirubin umgehend überprüft werden und bei Bestätigung einer relevanten Schädigung der Leber sollte Fingolimod abgesetzt werden.

AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 61 vom 10.11.2020

Information des BfArM zu **Hydroxychloroquin** und **Chloroquin** wegen psychiatrischer Störungen: Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat alle verfügbaren Daten zu Hydroxychloroquin und Chloroquin überprüft und einen Zusammenhang mit psychiatrischen Störungen und suizidalem Verhalten bestätigt. Solche Symptome können sowohl bei Patienten mit als auch ohne psychiatrische Vorerkrankungen auftreten.
Patienten, die Chloroquin oder Hydroxychloroquin einnehmen, sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie zum Beispiel irrationale Gedanken, Angst, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Selbstverletzungs- oder Suizidgedanken selbst wahrnehmen oder andere Personen in ihrer Umgebung diese Nebenwirkungen bemerken.
Chloroquin und Hydroxychloroquin sind für die Behandlung bestimmter Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes sowie für die Prophylaxe und Behandlung von Malaria zugelassen. Sie sind nicht zur Behandlung von COVID-19 zugelassen, wurden jedoch off Label in dieser Indikation angewendet. Große randomisierte klinische Studien haben keine positive Wirkung bei der Behandlung von COVID-19 gezeigt.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 68 vom 1.12.2020

Information der britischen Arzneimittelbehörde MHRA zu **Niraparib** (Zejula, Tesaro): Die Britische Arzneimittelbehörde MHRA informiert über Berichte schwerer Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise) sowie über einzelne Fälle von posteriorem, reversiblem Enzephalopathie-Syndrom (PRES).
Niraparib wird in bestimmten klinischen Situationen angewendet zur Erhaltungstherapie bei Karzinomen der Ovarien, der Tuben sowie bei primärem Peritonealkarzinom.
Vor Beginn der Therapie mit Niraparib sollte eine vorbestehende Hypertonie adäquat beherrscht sein.
Während der ersten beiden Therapiemonate sollte der Blutdruck mindestens wöchentlich kontrolliert werden. Anschließend sollte der Blutdruck im ersten Jahr monatlich und danach regelmäßig gemessen werden. Wenn Patientinnen und Patienten hierzu in der Lage sind, kann die Blutdruckmessung zu Hause erfolgen. Bei einem Anstieg des Blutdrucks sollten Betroffene ihren Arzt kontaktieren.
Unter Niraparib-Therapie sollte eine Hypertonie ggf. mit Antihypertensiva eingestellt werden. Falls notwendig ist eine Unterbrechung und Dosisanpassung von Niraparib gemäß Fachinformation zu erwägen.
Im Fall einer hypertensiven Krise oder wenn der Blutdruck nicht adäquat eingestellt werden kann, sollte die Behandlung mit Niraparib abgesetzt werden.
Wenn ein PRES auftritt, sollte Niraparib abgesetzt und die spezifischen Symptome entsprechend behandelt werden.
Die Fallberichte wurden in einer europäischen Bewertung des Sicherheitsprofils von Niraparib identifiziert. Teilweise traten die Reaktionen während des ersten Behandlungsmonats auf. Ein PRES kann sich durch schnell entwickelnde Symptome wie Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter Geisteszustand, Sehstörungen oder kortikale Blindheit mit oder ohne damit verbundener Hypertonie äußern. Die Diagnose erfordert eine zerebrale Bildgebung, vorzugsweise ein MRT.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 67 vom 30.11.2020

Rote-Hand-Brief zu **Pirfenidon** (Esbriet, Roche): Wichtiges Sicherheitsupdate und neue Empfehlungen zur Prävention arzneimittelinduzierter Leberschäden: Unter der Anwendung von Pirfenidon wurden schwere Fälle arzneimittelinduzierter Leberschäden einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang gemeldet. Vor Beginn der Behandlung müssen deswegen die hepatischen Transaminasen (ALT, AST) und der Bilirubinspiegel gemessen werden. Diese Tests sollten in den ersten sechs Monaten der Therapie einmal monatlich und danach über die gesamte Therapiedauer alle drei Monate wiederholt werden. Erste Symptome, die auf arzneimittelinduzierte Leberschäden hinweisen, sind z. B. Müdigkeit, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht. Bei Auftreten eines dieser Symptome müssen umgehend eine klinische Bewertung und Leberfunktionstests durchgeführt werden.
Bei einem erheblichen Anstieg der Lebertransaminasen oder bei klinischen Anzeichen und Symptomen für Leberschäden ist die Dosis von Pirfenidon, wie in der Fachinformation angegeben, anzupassen oder die Behandlung dauerhaft abzusetzen.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 57 vom 30.10.2020

Information zu **Xylometazolin 0,025 % Nasentropfen** (Otriven, Novartis) – bei Säuglingen unter einem Jahr kontraindiziert: Um eine mögliche Fehlanwendung mit Überdosierung bei Säuglingen unter einem Jahr zu vermeiden, hat der Zulassungsinhaber die Anwendung von Otriven gegen Schnupfen 0,025 % (Xylome-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tazolin) auf Kleinkinder von ein bis zwei Jahren beschränkt. Die Anwendung bei Säuglingen unter einem Jahr ist zukünftig kontraindiziert.
Die aktualisierte Produktinformation enthält ferner verbesserte Anwendungshinweise. Packungen mit der alten Gebrauchsinformation werden nicht zurückgerufen und können unter Beachtung der neuen Kontraindikation weiter abgegeben werden.
Durch die Entwicklung eines neuen, für Säuglinge besser geeigneten Applikators plant der Hersteller, auch diese Altersgruppe als Anwendungsgruppe wieder mit einzuschließen.
AkdÄ Drug Safety Mail Nr. 63 vom 12.11.2020

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Enerzair Breezhaler, Novartis) bei Erwachsenen mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Betaagonisten (LABA) und einer hohen Dosis eines inhalativen Glucocorticoids (ICS) als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen es im Vorjahr mindestens eine Exazerbation gab: Es bestehen in keinem Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede, somit gilt der *Zusatznutzen als nicht belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2020

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen (Gewicht mindestens 25 kg) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt: Da eine Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen nicht sachgerecht ist, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2020

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis mit aktiver ankylosierender Spondylitis oder ohne Nachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die auf Vortherapien unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten: Ein *Zusatznutzen ist in keiner der drei Fragestellungen belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2020

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni, Gilead) bei Kindern von 3 bis 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C:
- Für Infektionen mit den Genotypen 1 und 4 besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
- Für Infektionen mit den Genotypen 3, 5 und 6 ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*

Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2020

Nintedanib (Ofev, Boehringer Ingelheim) bei Erwachsenen mit interstitieller Lungenerkrankung mit systemischer Sklerose (SSc-ILD): Es werden ausschließlich negative Effekte beobachtet, vor allem bei den Nebenwirkungen. Daher besteht ein Hinweis auf einen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *geringeren Nutzen.*
Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2020

Nintedanib (Ofev, Boehringer Ingelheim) bei Erwachsenen mit anderen chronischen progredient fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen als SSc-ILD oder IPF: Dem Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität stehen Nachteile bei Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.*
Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2020

Ravulizumab (Ultomiris, Alexion) bei Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom, die mindestens 10 kg wiegen und zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden oder Eculizumab für mindestens 3 Monate erhielten und darauf ansprachen: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2020

Nutzenbewertung des IQWiG

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- „Anhaltspunkt": schwächste Aussagesicherheit
- „Hinweis": mittlere Aussagesicherheit
- „Beleg": höchste Aussagesicherheit

Ausmaß des Zusatznutzens
- „gering": niedrigstes Ausmaß
- „beträchtlich": mittleres Ausmaß
- „erheblich": höchstmögliches Ausmaß

[Quelle: https://www.iqwig.de/]

Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead) in Kombination mit Ribavirin bei Kindern von 3 bis 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C und Genotyp 2 oder 3: Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.*
Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2020

Trifaroten (Selgamis, Galderma) bei Patienten ab zwölf Jahren mit Acne vulgaris im Gesicht und/oder am Rumpf, wenn viele Komedonen, Papeln und Pusteln vorhanden sind: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 16.11.2020

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Apremilast** (Otezla, Amgen) bei dem neuen Anwendungsgebiet „Behçet-Syndrom" (BS): Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit oralen Aphthen, die mit dem Behçet-Syndrom assoziiert sind und für die eine systemische Therapie infrage kommt, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
Mitteilung des G-BA vom 5.11.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Brentuximab Vedotin** (Adcetris, Takeda) bei dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“: Brentuximab Vedotin ist zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, womit der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Zum Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt der G-BA einen *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*.
Mitteilung des G-BA vom 3.12.2020

Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Enzalutamid** (Xtandi, Astellas Pharma) zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom: Gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation besteht ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.*
Mitteilung des G-BA vom 1.10.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Mogamulizumab** (Poteligeo, Kyowa Kirin) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben: Mogamulizumab ist zugelassen zur Behandlung eines seltenen Leidens, womit der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
Mitteilung des G-BA vom 3.12.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Naldemedin** (Rizmoic, Hexal AG) bei Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
Mitteilung des G-BA vom 5.11.2020

Neubewertung nach Fristablauf ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ponatinib** (Iclusig, Incyte Biosciences) bei ALL und CML:

- bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph^+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt
- bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt

Für beide Indikationen gilt: Ponatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, somit gilt der medizinische *Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.*
Es besteht ein Anhaltspunkt für einen *nicht quantifizierbaren Zusatznutzen*, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
Mitteilung des G-BA vom 20.11.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Solriamfetol** (Sunosi, Jazz Pharmaceuticals) zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie): Unabhängig davon, ob eine Kataplexie vorliegt oder nicht, ist ein *Zusatznutzen nicht belegt.*
Mitteilung des G-BA vom 5.11.2020

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Talazoparib** (Talzenna, Pfizer) als Monotherapie bei HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutation: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthracyclin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrinbasierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein:
Es besteht ein *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien: Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin oder Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapien (s. Seite 39).
Mitteilung des G-BA vom 20.11.2020

Bettina Christine Martini, Legau

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pressekonferenz

Schubförmige multiple Sklerose (RMS)

Ozanimod ist Interferon überlegen

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg

Mit Ozanimod steht inzwischen ein selektiver S1P-Rezeptoragonist für die Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose zur Verfügung. Die Substanz entfaltet ihre antiinflammatorische Wirkung, indem sie den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten verhindert. Die kürzlich erfolgte Zulassung basiert auf den Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien. Sie zeigen im Vergleich mit Interferon eine Überlegenheit hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der neu aufgetretenen Läsionen im MRT. Die Daten wurden im Rahmen eines von der Firma Celgene anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) veranstalteten digitalen Symposiums vorgestellt.

Bei der multiplen Sklerose (MS) greift das Immunsystem die Myelinscheiden der Nervenfasern an, wobei den Lymphozyten eine wichtige pathogenetische Bedeutung zukommt. Dies führt zu einer irreversiblen Schädigung der Nervenleitung. Bei der schubförmig verlaufenden MS (relapsing multiple sclerosis; RMS), die mit 85 % den häufigsten Verlaufstyp darstellt, wechseln sich Phasen einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik mit solchen einer teilweisen bzw. vollständigen Besserung der Symptome – einer Remission – ab. Bei nur 10 bis 15 % findet sich die primär progrediente Verlaufsform.

Wichtig ist eine maßgeschneiderte Frühtherapie

Die Therapie der schubförmigen MS hat durch die Einführung einer Reihe von neuen immunmodulierenden Substanzen in den letzten Jahren große Fortschritte erfahren. Wichtig ist aber, dass die Therapie früh beginnt. Ein frühzeitiger Einsatz der modernen hocheffizienten Therapien kann den Krankheitsverlauf, genauer gesagt die Konversion zu einer sekundär progredienten MS (SPMS), verzögern. Ein Jahr nach Krankheitsbeginn behandelte Patienten zeigen einen günstigeren Verlauf als solche, bei denen erst drei Jahre nach der Diagnosestellung die Behandlung startet. Auch wird nach einer Therapieunterbrechung die Behandlung oft nicht frühzeitig wieder aufgenommen und ein frühzeitiger Therapiewechsel erfolgt nur bei wenigen Patienten.

Ein selektiver S1PR-Agonist

Ozanimod (Zeposia®) ist ein selektiver, niedermolekularer und oral verfügbarer Wirkstoff. Die Substanz entfaltet ihre spezifische agonistische Wirkung auf die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5. S1P interagiert mit den G-Protein-gekoppelten S1P-Rezeptoren, die verschiedene immunologische, kardiologische und neurologische Prozesse beeinflussen. Im Unterschied zu Fingolimod, einem unspezifischen S1PR-Modulator, werden die S1PR3- und S1PR4-Rezeptor-Subtypen durch Ozanimod nicht beeinflusst. Angesichts der geringeren Plasmaspitzenwerte von Ozanimod tritt auch die unter Fingolimod häufig beobachtete, S1PR1-vermittelte Bradykardie seltener auf.
Der klinische Einsatz von Ozanimod ergibt sich aus der antiinflammatorischen Wirkung, indem der Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Blutbahn gehemmt wird. Der Effekt ist reversibel, sodass sich die Lymphozytenpopulationen nach Absetzen von Ozanimod im Blut normalisiert.

Überzeugende Studienergebnisse

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien (SUNBEAM und RADIANCE) untersucht, und zwar im Vergleich zu Interferon beta-1a. In beiden Studien zeigte Ozanimod eine Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate und der im MRT nachweisbaren Hirnläsionen. So wurde in der SUNBEAM-Studie mit 1346 Patienten mit einer RMS bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 13,6 Monaten die jährliche Schubrate von 0,35 unter Interferon auf 0,18 unter 1 mg Ozanimod ($p < 0{,}0001$) und auf 0,24 unter 0,5 mg Ozanimod ($p = 0{,}0013$) gesenkt. Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, nämlich um 48 % unter 1 mg Ozanimod und um 25 % unter 0,5 mg Ozanimod im Vergleich mit Interferon [2].
Ähnlich sind die Ergebnisse der RADIANCE-Studie (Teil B) bei 1320 Patienten mit einer RMS. Nach einer zweijährigen

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapie betrug die jährliche Schubrate unter 1 mg Ozanimod 0,17 im Vergleich zu 0,28 unter Interferon. Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen wurde unter 1 mg Ozanimod im Vergleich mit Interferon um 42 % gesenkt. In dieser Studie wurde auch ein im Vergleich mit Interferon geringerer Verlust an Hirnvolumen, ein mit der Progredienz der MS-Erkrankung assoziierter Parameter, unter Ozanimod nachgewiesen [1].

Gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen unter Ozanimod war ähnlich wie unter Interferon. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil erwies sich als konsistent mit früheren Phase-II-Studien. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Ozanimod waren Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Ein AV-Block zweiten oder dritten Grades wurde nicht beobachtet. Auch traten keine schweren opportunistischen Infektionen auf.

Fazit

Ozanimod ist ein Agonist der S1P-Rezeptoren, der selektiv die Subtypen S1PR1 und S1PR5 moduliert. Die Substanz wirkt antiinflammatorisch, indem sie den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten hemmt. Die kürzlich erfolgte Zulassung basiert auf den Daten von zwei Phase-III-Studien, die zeigen, dass Ozanimod bei Patienten mit einer schubförmigen MS hinsichtlich der jährlichen Schubrate und der Inzidenz neu aufgetretener Läsionen im MRT dem Interferon statistisch signifikant überlegen ist und dies bei einer ähnlich niedrigen Rate an Nebenwirkungen. Somit ist Ozanimod ein neuer vielversprechender Wirkstoff bei dieser Erkrankung.

Quelle

Prof. Dr. med. Uta Meyding-Lamadé, Frankfurt a. M., Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Buttmann, Bad Mergentheim; digitales Symposium „Ändert sich die Zugrichtung? Der frühe MS-Patient zwischen individualisierter Therapie und digitaler Kommunikation", veranstaltet von Celgene im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 4. November 2020.

Literatur

1. Cohen JA, et al. Safety and efficacy of ozanomid versus interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicenter, randomized, 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019;18:1021–33.
2. Comi G, et al. Safety and efficacy of ozanomid versus interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicenter, randomized, 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019;18:1009–20.

Migräne

Subkutanes Sumatriptan nun auch in niedrigerer Dosis verfügbar

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Eine wirksame Attackentherapie ist essenziell für die Behandlung der Migräne. Als neue Option steht nun Sumatriptan 3 mg s. c. zur Verfügung. Die Studiendaten für das Medikament erläuterten Experten auf dem deutschen Schmerzkongress im Oktober 2020. Die Veranstaltung wurde gesponsert von der Firma Hormosan.

Chronische Migräne

Von einer chronischen Migräne spricht man, wenn über drei Monate mehr als 15 Kopfschmerztage pro Monat auftreten. 8 davon müssen Migränetage sein. Weltweit liegt die Prävalenz bei 1,3 bis 5 %. Bei 75 % der Patienten mit chronischer Migräne besteht ein Kopfschmerz durch Übergebrauch von Schmerzmitteln.

Es gibt mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Migräne. Dazu gehören eine insuffiziente Attackentherapie, Depression und Angst, Übergewicht sowie die häufige Einnahme von Akutmedikamenten.

Was sind Gründe für eine unzureichend wirksame Akuttherapie?

Zuerst sollte man prüfen, ob der Patient eine ausreichende Dosis der Akutmedikation frühzeitig einnimmt. Er sollte seine Medikamente bei Beginn der ersten Schmerzen nehmen. Da Migräneanfälle häufig mit einer Gastroparese assoziiert sind, kann die Aufnahme von Tabletten verzögert sein. Schmelztabletten werden schnell aufgenommen und erfordern kein Wasser. Ein weiteres Problem bei Migräneanfällen ist das Erbrechen. Danach ist häufig unklar, ob der Wirkstoff bereits resorbiert wurde und ob eine weitere Einnahme möglich ist. Alternativen sind hier Nasensprays oder subkutane Injektionen.

Sumatriptan 3 mg s. c.

Seit Oktober 2020 steht Sumatriptan auch in einer Dosierung von 3 mg s. c. (als Migrapen®) zur Verfügung. Bisher war nur die Stärke 6 mg im Handel.

- In einer randomisierten doppelblinden Studie bei Patienten mit episodischer Migräne und akuter Attacke war die niedrigere Dosierung ähnlich wirksam wie die 6-mg-Dosis. Nach zwei Stunden verspürte ein ähnlicher Anteil Patienten einen Rückgang der Schmerzen (3-mg-Dosis: 83,3 %; 6-mg-Dosis: 89,6 %) [1].
- In einer weiteren Studie zeigten 76 % der Patienten unter Sumatriptan 3 mg s. c. eine Schmerzreduktion im Vergleich zu 61,5 % unter Placebo ($p < 0{,}05$) [3].
- Der Anteil der Patienten, die unter Sumatriptan 3 mg s. c. über Nebenwirkungen berichten, ist geringer als unter der

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

hohen Dosis (52 % vs. 62 % unter 6 mg) [2].

- In einer Studie von Visser et al. verabreichten sich Patienten mit Migräneattacke verblindet eine Injektion mit Sumatriptan 3 mg oder Placebo. Nach 30 min griffen 45 % der Patienten in der Sumatriptan-Gruppe zur Notfallmedikation. In der Placebo-Gruppe waren es 79 %. [4]. In beiden Gruppen bestand die Notfallmedikation aus einer Sumatriptan-3-mg-Injektion.

Fazit der Referenten

Eine unzureichende Attackentherapie kann die Lebensqualität von Migränepatienten stark einschränken. Ursachen sind die Schmerzen selbst, aber auch die Angst vor Kontrollverlust oder davor, plötzlich bei der Arbeit auszufallen. Als neue Option steht Sumatriptan 3 mg s. c. zur Verfügung. Trotz guter Wirksamkeit treten weniger Nebenwirkungen auf als unter der bisher verfügbaren, höheren Dosierung.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Kraya und Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee; Digitales Launch Symposium „Schwere Migräne – was ist das eigentlich?", veranstaltet im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses am 24.10.2020. Gesponsert von Hormosan.

Literatur

1. Cady RK et al. Randomized, double-blind, crossover study comparing DFN-11 injection (3 mg subcutaneous sumatriptan) with 6 mg subcutaneous sumatriptan for the treatment of rapidly-escalating attacks of episodic migraine. J Headache Pain 2017;18:17.
2. Ensink FBM, et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. J Neurology 1991;238:S66–9.
3. Landy S, et al. Efficacy and safety of DFN-11 (sumatriptan injection, 3 mg) in adults with episodic migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Headache Pain 2018 Aug 15;19:69.
4. Visser WH, et al. Treatment of migraine attacks with subcutaneous sumatriptan: first placebo-controlled study. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Cephalalgia 1992;12:308–13.

Schmerztherapie mit medizinischem Cannabis

Ansprache des Endocannabinoid-Systems als Therapieoption im Versorgungsalltag

Sabine M. Rüdesheim, Frechen

Der therapeutische Einsatz von Cannabinoiden hat sich bei einer Reihe von Erkrankungen bewährt. Wie eine Vielzahl klinischer Studien zeigt, sind die Phytocannabinoide wie Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) oder Cannabidiol (CBD) auch bei starken Schmerzen eine Option. Experten stellten diese Ergebnisse im Rahmen des deutschen Schmerzkongresses 2020 vor. Das Symposium veranstaltete die Firma Neuraxpharm.

Etwa 10 bis 20 % der Weltbevölkerung leidet an chronischen Schmerzen, so Dr. med. Dirk Czesnik, Göttingen. Dementsprechend ist der Einfluss auf den klinischen Alltag sowie das soziale und ökonomische Leben. Weil existierende Wirkstoffe ihre bekannten Grenzen haben, sind neue Wege in der Schmerztherapie notwendig, forderte Czesnik. Eine Option ist, das Endocannabinoid-System – ein körpereigenes System mit den Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2, ihren Liganden sowie Enzymen für die Synthese und den Abbau der Endocannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol – zu adressieren, das bei der Linderung pathologischer Schmerzreize eine Rolle spielt. Die Cannabinoid-Rezeptoren können nicht nur von endogenen, sondern auch von exogenen Cannabinoiden angesprochen werden. Zu letzteren zählt man synthetische Cannabinoide und Phytocannabinoide. Ein Strukturvergleich zeigt, dass bei den Molekülen eine sehr ähnliche dreidimensionale Struktur besteht, obwohl strukturchemisch signifikante Unterschiede vorliegen.

Eine uralte Kulturpflanze

Wie Prof. Dr. Ivan Manzini, Gießen, aufzeigte, ist die Hanfpflanze Cannabis sativa eine uralte Kulturpflanze, die die Menschen seit 2727 v. Chr. pharmazeutisch nutzen. Stellte sie bis Anfang des 20. Jahrhunderts die weltweit am häufigsten angebaute Nutzpflanze dar, geriet sie in den 30er-Jahren als Rohstofflieferant für Drogen in Verruf. Derzeit erlebt sie eine Wiederentdeckung als Heilpflanze, aus der als Konsumformen Marihuana (getrocknete Blätter und Blütenstände), Haschisch (aus der Cannabispflanze gewonnenes Harz) und Haschisch-Öl (Harzextrakt) gewonnen werden können. Sie enthält neben einer Vielzahl von Nichtcannabinoiden wie Terpene und Flavonoide ebenfalls Cannabinoide wie THC und CBD. Diese Moleküle zeigen eine Bindungsaffinität zu den endogenen Cannabinoid-Rezeptoren.

Studien belegen Wirksamkeit

Innerhalb der letzten Jahre konnten Forscher die analgetische Wirksamkeit der Cannabinoide immer besser belegen.
So stellten die Autoren einer Placebo-kontrollierte Studie fest, dass THC dosisabhängig neuropathische Schmerzen reduziert [9].
Eine Verminderung Migräne-assoziierter Symptome wurde in einer weiteren Studie beobachtet [6].
Eine retrospektive Datenbankanalyse dokumentierte, dass sowohl Migräne- als auch Kopfschmerzpatienten von der THC-Gabe profitieren [1].
Eine Metaregressionsanalyse von 25 Studien bestätigte den ausgeprägten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schmerzlindernden Effekt einer Cannabinoid-Therapie [5] und nach Ergebnissen einer Cochrane-Analyse erhöht eine Cannabis-Gabe die Patientenzahl, die eine Schmerzlinderung erfährt, um mehr als 50 % [7].
Eine weitere Analyse von 34 Studien, von denen 30 randomisiert und kontrolliert waren, zeigte, dass Cannabinoid-basierte Therapien am effektivsten bei adjuvantem Einsatz wirken [4].
Eine retrospektive Analyse des deutschen Schmerzregisters, das etwa 300 000 Datensätze umfasst, zeigte auf, dass 800 Patienten THC-CBD als Add-on-Therapie erhielten. Bei 67,5 % dieser Patienten verbesserte sich die Schmerzintensität nach einer 12-wöchigen Behandlung mit der zusätzlichen Gabe von Nabiximols, einem Cannabisextrakt mit THC und CBD in definiertem Verhältnis, um mindestens 50 % [8].
Die bisher bei therapierefraktären chronischen Schmerzen verwendeten Opiate stellen bezüglich hohem Gebrauch, Abhängigkeit und Nebenwirkungen ein großes Problem dar, warnte Czesnik. Tierexperimentelle Daten legen allerdings eine Interaktion des Endocannabinoid- mit dem Opioid-System bezüglich der analgetischen Wirkung nahe. Eine erste randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bestätigte den Synergieeffekt: THC reduzierte die analgetisch wirksame Dosis von Oxycodon auf eine subschwellige Dosis von 2,5 mg [2].

Erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung

Um ein besseres mechanismenbasiertes Verständnis zu generieren und die Wirkung besser zu verstehen, sind weitere krankheits- und wirkstoffspezifische Untersuchungen notwendig. Deshalb erachtete Czesnik die Begleiterhebung, an der Ärzte, die Cannabis-Arzneimittel verschreiben, teilnehmen müssen, als sinnvolle Möglichkeit, das Wissen über die cannabinerge Modulation zu verbessern. Erste Erkenntnisse aus der Begleiterhebung zeigen, dass die Summe der erteilten Ausnahmeerlaubnisse zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken zwar jährlich steigt, die meisten Patienten jedoch eine 12-jährige Leidensgeschichte hinter sich haben. Mit 69 % ist Schmerz als häufigste Diagnose gelistet, die eine Verordnung begründet. Dabei ist Dronabinol (THC) das am häufigsten verordnete Cannabis-Arzneimittel. Am häufigsten wurde eine Cannabinoid-Therapie von Ärzten für Anästhesiologie (50,6 %), Allgemeinmedizinern (19,1 %) und Neurologen (11,2 %) sowie Ärzten für innere Medizin (10,2 %) verordnet [3].

Quelle

Prof. Dr. Ivan Manzini, Gießen; Dr. med. Dirk Czesnik, Göttingen; digitales Symposium „Medizinisches Cannabis in der Schmerztherapie – klinik- und praxisrelevantes Wissen", veranstaltet von neuraxpharm Arzneimittel im Rahmen des Deutschen Schmerzkongress, 22. Oktober 2020.

Literatur

1. Baron EP, et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. J Headache Pain 2018;19:37.
2. Cooper ZD, et al. Impact of co-administration of oxycodone and smoked cannabis on analgesia and abuse liability. Neuropsychopharmacology 2018;43:2046–55.
3. Cremer-Schaeffer P, et al. Cannabisarzneimittel in der Schmerztherapie: Zwischenauswertung der Cannabisbegleiterhebung hinsichtlich der primär behandelten Symptomatik Schmerz. Schmerz 2019;33:415–23.
4. Haleem R, et al. A scoping review on clinical trials of pain reduction with cannabis administration in adults. J Clin Med Res 2020;12:344–51.
5. Janes JA, et al. Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. Exp Clin Psychopharmacol 2019;27:370–82.
6. Kandasamy R, et al. Anti-migraine effect of Δ 9-tetrahydrocannabinol in the female rat. Eur J Pharmacol 2018;818:271–7.
7. Mücke M, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD012182.
8. Überall MA. A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain. J Pain Res 2020;13:399–410.
9. Wilsey B, et al. An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. J Pain 2016;17:982–1000.

Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien

Liposomales Amikacin in Europa zugelassen

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die Therapie der pulmonalen Erkrankung durch eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist anspruchsvoller als die der unkomplizierten Lungentuberkulose. Auf einer Pressekonferenz stellten Experten die Studiendaten vor, die zur Zulassung von liposomalem Amikacin in diesem Indikationsbereich geführt haben. Die Veranstaltung fand im November 2020 statt und wurde von der Firma Insmed organisiert.

Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind ubiquitär. Sie wachsen langsam, sind sehr widerstandsfähig und gegen viele Antibiotika resistent. Zudem bilden NTM Biofilme, die sie schwer angreifbar für das Immunsystem machen. Bisher identifizierten Forscher zahlreiche Spezies, von denen 25 klinisch relevante Erkrankungen verursachen können. Meistens manifestieren sich diese als chronische Lungenerkrankung. Es treten jedoch auch lymphatische Erkrankungen sowie Haut- und Weichgewebeerkrankungen auf.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bei einer NTM-Infektion handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Die Dunkelziffer ist aber wahrscheinlich hoch, da die Diagnose schwierig ist. Ein mikrobiologischer Nachweis allein ist nicht ausreichend. Zusätzlich muss ein radiologischer und klinischer Befund vorliegen. Gewichtsabnahme und Fatigue sind hier typische Symptome.
Eine Infektion mit NTM erhöht die Mortalität der betroffenen Patienten deutlich, besonders wenn zusätzlich eine COPD vorliegt.

Leitliniengerechte Therapie

Eine pathogene Art der NTM ist Mycobacterium avium. Fasst man seine drei Unterarten zusammen, spricht man vom Mycobacterium-avium-Komplex (MAC). Gemäß der internationalen Leitlinie von 2020 erfolgt die MAC-Therapie Makrolid-basiert mit Azithromycin oder Clarithromycin. Zusätzlich erhalten die Patienten Rifampicin und Ethambutol.
Die Therapie muss 12 Monate nach Sputumkonversion fortgeführt werden. Diese lange Therapie und die Nebenwirkungsrate der Medikamente führen zu einer geringen Adhärenz der Patienten.

Liposomales Amikacin

Amikacin i. v. wird bei kavernösen beziehungsweise schweren oder refraktären Verläufen einer MAC-Lungenerkrankung eingesetzt, da es stark bakterizid wirkt. Es penetriert Biofilme jedoch schlecht und dringt nur wenig in Makrophagen ein, wo sich NTM vermehren. Daher müssen Dosen eingesetzt werden, die auch potenziell toxisch für den Patienten sind. Die i. v. Therapie verursacht in bis zu 61 % der Fälle Hörschädigungen. Auch der Vestibularapparat und die Nieren können betroffen sein.
Daher entwickelte die Firma Insmed ein liposomales Amikacin zur Inhalation (Amikacin Liposome Inhalation Suspension [ALIS]: Arikayce® liposomal). Es dringt besser durch Biofilme und erreicht auch das Innere von Makrophagen. Am 27. Oktober 2020 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung zur Therapie von NTM-Infektionen, die durch MAC verursacht werden. Der Einsatz soll bei Patienten mit begrenzen Behandlungsoptionen erfolgen, die keine zystische Fibrose haben.

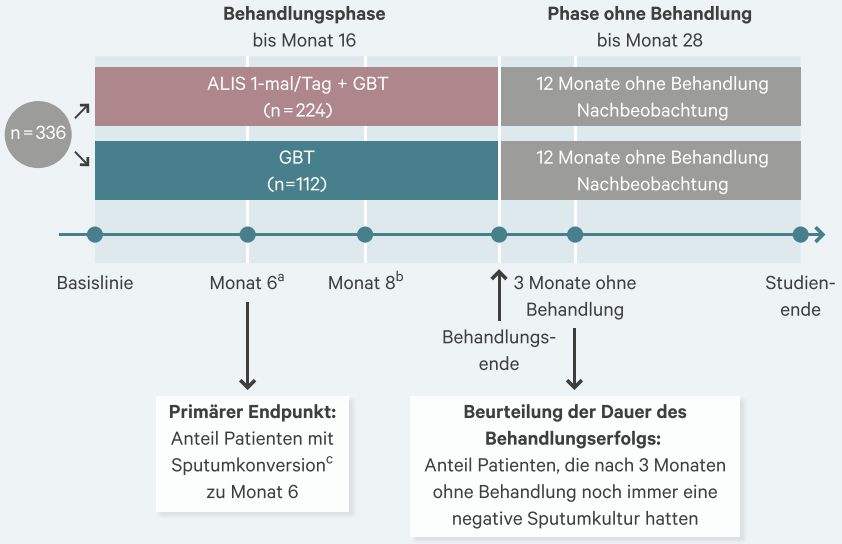


Abb. 1. Studiendesign CONVERT
Die eingeschlossenen Patienten hatten positive Sputumkulturen nach mindestens 6 Monaten leitliniengerechter Therapie. Die bisherige Therapie dauerte an oder das Behandlungsende lag nicht mehr als 12 Monate zurück.
[a] Alle Patienten mit Sputumkonversion ohne Rückfall oder Wiederauftreten blieben in der Studie und erhielten eine Behandlung über 12 Monate ab der Sputumkonversion.
[b] Patienten ohne Sputumkonversion in Monate 6 verließen die Studie in Monat 8.
[c] Sputumkonversion war definiert als 3 aufeinanderfolgende monatliche Sputumkulturen ohne Rückfall oder Wiederauftreten.
ALIS: amikacin liposome inhalation suspension; GBT: Leitliniengerechte Therapie; MAC: Mycobacterium-avium-Komplex.

CONVERT-Studie

Die Koordinatoren der Studie schlossen Patienten mit behandlungsresistenter MAC-Lungenerkrankung ein (**Abb. 1**). Der erste Arm erhielt eine leitliniengerechte Therapie, der zweite Arm erhielt zusätzlich liposomales Amikacin zur Inhalation. Die Durchführung erfolgte unverblindet.
Um den primären Endpunkt zu erreichen, mussten die Patienten innerhalb der ersten 6 Monate drei negative, aufeinanderfolgende Sputumproben haben. In der ALIS-Gruppe erreichten dies 29,0 %, unter leitliniengerechter Therapie allein waren es lediglich 8,9 % ($p < 0{,}0001$). Von den Patienten, die dieses Ziel erreicht hatten, zeigten auch 55,4 % nach 3 Monaten ohne Behandlung noch negative Sputumproben.

Sicherheit

Schwere behandlungsbezogene Ereignisse traten in der ALIS-Gruppe bei 20 % der Patienten auf. In der Kontrollgruppe waren es 18 %. Dysphonie (z. B. Heiserkeit) und Husten waren die häufigsten Nebenwirkungen, die unter ALIS öfter auftraten als in der Kontrollgruppe (47 % und 39 % vs. 1 % und 17 %). Eine Dysphonie führte aber nur bei 2,2 % der Fälle zum Abbruch der Therapie. Die Hustenanfälle waren oft kurz, dauerten aber in 31 % der Fälle länger (2 bis 10 Minuten). Trotz der liposomalen Arzneiform führte auch ALIS häufiger zu Ototoxizität (17 % vs. 10 %). Die Nebenwirkungen unter ALIS traten meist zu Beginn der Therapie auf.

Folgen für die Leitlinie

Auf Basis der oben dargestellten Ergebnisse wird in der internationalen Leitlinie

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

die Anwendung von liposomalem Amikacin bei therapierefraktären Patienten mit einer MAC-Infektion empfohlen. Der Einsatz von Amikacin i. v. wird in dieser Situation nur noch empfohlen, wenn kein liposomales Amikacin zur Verfügung steht. Die Behandlung von Infektionen mit anderen nicht-tuberkulösen Mykobakterien deckt die Zulassung nicht ab.

Quelle
Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Dr. Harald Hoffmann, Gauting, Prof. Dr. Gernot Rohde, Frankfurt; Virtuelle Launch Pressekonferenz „NTM-Lungenerkrankungen: Arikayce® liposomal – Erstes zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit MAC-Lungeninfektion", veranstaltet von Insmed, 11. November 2020.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung

Erkrankung und Komplikationen frühzeitig erkennen

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Bei einem Live-Webinar im Oktober 2020 diskutierten Experten, auf was bei einer leitliniengerechten Versorgung von Patienten mit einer metabolisch-assoziierten Fettlebererkrankung zu achten ist. Es gibt noch Defizite, bei denen Hausärzte unterstützen können. Die Fortbildung wurde von der Firma Norgine veranstaltet.

Die Veränderungen der Leber bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) werden durch genetische Faktoren, Umweltbedingungen und das metabolische Syndrom ausgelöst. Daher ersetzt die Bezeichnung *metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung* mittlerweile die alte Bezeichnung NAFLD. Die Erkrankung tritt zunehmend häufig auf und hat hohe klinische Relevanz.

Wie kann man die Patienten erkennen?

Betroffene Patienten zeigen erhöhte Leberwerte, Komponenten eines metabolischen Syndroms oder haben kardiovaskuläre Erkrankungen. Oft liegt auch ein Zufallsbefund vor (erhöhter Fettgehalt der Leber in einer Bildgebung).
In der Anamneseerhebung muss der Arzt prüfen, ob Vorerkrankungen vorliegen. Welche Medikamente nimmt der Patient ein? Bauchumfang, Gewicht, BMI, Blutdruck? Ist ein relevanter Alkoholkonsum vorhanden (30g/Tag bzw. 20g/Tag bei Männern bzw. Frauen)?
Liegt der GOT-Wert (Aspartat-Aminotransferase) über dem GPT (Alanin-Aminotransferase) oder verbessert sich der γ-GT-Wert (Gamma-Glutamyltransferase) bei einer Alkoholkarenz? Dann sind dies eher Anzeichen für eine *alkoholische* Fettleber.
Für eine Diagnose der NAFLD müssen anderer Lebererkrankungen ausgeschlossen werden. Arzneimittel können zum Beispiel ebenfalls eine Fettlebererkrankung verursachen. Die Sonographie kann die Diagnose unterstützen. Der Goldstandard zu Abklärung ist jedoch die Histologie.

Wann sollte eine Biopsie erfolgen?

Bei Verdacht auf eine metabolisch-assoziierte Fettlebererkrankung beziehungsweise eine Fibrose oder Zirrhose sollte biopsiert werden. Verdachtsindikatoren sind das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus, erhöhte Transaminasen (GPT), erniedrigte Thrombozyten sowie eine Störung der Lebersyntheseleistung (Quick, Albumin) oder eine erhöhte Lebersteifigkeit in der Sonographie. Nichtinvasive Scores (z. B. der NFS-Score) können bei der Entscheidung unterstützen.
Auch bei Hinweisen auf andere Lebererkrankungen sollte eine Biopsie durchgeführt werden.

Wie kann eine NAFLD therapiert werden?

Es gibt keine Medikamente zur Therapie der NAFLD. An erster Stelle steht eine Änderung der Lebensstilfaktoren: Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität, Rauchstopp und Alkoholrestriktion. Der Konsum von Kaffee scheint dagegen das Fibroserisiko zu reduzieren.
Eine zusätzliche Schädigung der Leber durch Medikamente oder andere Erkrankungen muss unbedingt vermieden werden. Eine Hepatits A/-B-Impfung ist daher sinnvoll.
Ist eine Gewichtsreduktion nicht erfolgreich, empfehlen die Leitlinien, eine bariatrische Chirurgie in Betracht zu ziehen.
Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist auf eine optimale Einstellung zu achten.

Wie diagnostiziert man frühzeitig eine Leberzirrhose?

Unter einer Leberzirrhose versteht man den vollständigen Umbau der normalen Leberarchitektur durch Narbengewebe

(Fibrose) mit Verlust des normalen Läppchenaufbaus.
Entwickelt sich im Rahmen einer NAFLD eine Zirrhose, ist das Risiko erhöht, dass sich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bildet (ca. 2 bis 3 %/Jahr).
Daher sollte die Diagnose möglichst früh erfolgen. Dazu müssen regelmäßige Kontrollen stattfinden:

- Klinik: Körperlicher Status (z. B. Sekundärbehaarung, Leberhautzeichen)
- Laborwerte: u. a. Thrombozyten, Albumin Gerinnungsstatus, Cholinesterase, Bilirubin
- Fibrose-Scores (z. B. NFS)
- Sonographie: Leberform, -oberfläche, Parenchymstruktur, Steifigkeit, Zeichen der portalen Hypertension (Gefäße, Milzgröße)

Nach den Leitlinienempfehlungen soll Zirrhose-Patienten eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern eine HCC-Therapie bei ihnen möglich ist. Alle 6 Monaten soll eine Sonographie durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche Bestimmung von AFP (Alpha-1-Fetoprotein) erweitert werden.

Wie kann eine hepatische Enzephalopathie erkannt werden?

Eine dekompensierte Zirrhose erhöht die Mortalität der Patienten deutlich. Daher sind alle 6 Monate Kontrollen bei Zirrhose-Patienten notwendig. Bereits bei Erstdiagnose sollen Patienten mit Zirrhose auf Symptome einer manifesten hepatischen Enzephalopathie (HE) klinisch beurteilt werden. Bei dieser kommt es durch die Lebererkrankung zu Störungen des zentralen Nervensystems. Die HE neigt zu Rezidiven und mit jeder Episode verbleiben weitere kognitive Störungen. Eine HE-Episode kann auch verdeckt (covert) ablaufen. Daher werden in der Leitlinie neuropsychologische oder psychometrische Tests empfohlen. Untersuchungen wie der Zahlenverbindungs- oder der Liniennachfahrtest können auch in der Hausarztpraxis durchgeführt werden.

Wie wird eine hepatische Enzephalopathie therapiert?

Ärzte sollten den Patienten *keine* Proteinrestriktion empfehlen. Die Betroffenen sollten *ausreichend* Protein zuführen. Eine gute Empfehlung ist ein Late-Night-Proteinsnack.
Die Therapie der HE erfolgt in der Klinik mit Lactulose, häufig in Kombination mit Rifaximin. Nach einer HE soll eine unbefristete Rezidivprophylaxe erfolgen. Sie basiert auf Ernährungsumstellung und Lactulose-Gabe. Bei unzureichender Wirksamkeit von Lactulose wird zusätzlich Rifaximin eingesetzt. Liegt eine Lactulose-Unverträglichkeit vor, ist Rifaximin als Monotherapie möglich.

Fazit der Referenten

Die hausärztliche Praxis ist in der Regel der erste Ansprechpartner der Betroffenen. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom sollte an die Möglichkeit einer Fettlebererkrankung gedacht werden. Die Fibrose ist prognoseentscheidend, daher sollte eine Biopsie vor allem bei höhergradiger Fibrose erfolgen. Eine spezifische medikamentöse Therapie gibt es noch nicht. Stattdessen müssen die Risikofaktoren wie das Übergewicht verbessert werden. Zirrhose und hepatische Enzephalopathie werden oft zu spät diagnostiziert. Nach einer hepatischen Enzephalopathie muss eine Rezidivprophylaxe erfolgen. Auch hier ist der Hausarzt wichtiger Ansprechpartner.

Quelle
Prof. Dr. Joachim Labenz, Siegen, Priv.-Doz. Dr. Dr. Charles Christian Adarkwah, Kreuztal; Live-Webinar „NASH & Co. auf dem Vormarsch: Tipps für die Hausarztpraxis", veranstaltet von Norgine am 28.10.2020.

Onkologie

Neue Indikationen für Atezolizumab und Entrectinib

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Auf den letzten onkologischen Kongressen wurden viele spannende Studien-Updates vorgestellt, die auf eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums hinweisen – beim kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, beim frühen oder fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom, beim metastasierten Urothelkarzinom und beim hepatozellulären Karzinom. In zwei im Herbst 2020 von der Firma Roche veranstalteten Webcasts stellten Experten neue Daten zu Alectinib, Atezolizumab und Entrectinib sowie zu dem noch nicht zugelassenen Pralsetinib vor.

Entrectinib

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Entrectinib (Rozlytrek®) wurde kürzlich für die Behandlung von Patienten mit ROS1-Fusions-positivem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und NTRK-Fusionspositiven soliden Tumoren zugelassen. In beiden Indikationen führte die Substanz zu einem guten und anhaltenden Ansprechen – systemisch und im zentralen Nervensystem (ZNS). Letzteres ist wichtig, da bereits knapp ein Drittel der ROS1-positiven Patienten bei der Erstdiagnose und die Hälfte unter Progress ZNS-Metastasen aufweist.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Es stand in der AMT

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom. Neue Optionen für Patienten mit EGFR-Exon-20-Insertion oder ALK-Translokation. Arzneimitteltherapie 2020;38:516–7.

Hepatozelluläres Karzinom. Neue Erstlinientherapie in Aussicht. Arzneimitteltherapie 2020;38:488–9.

ROS1-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

67 % der NSCLC-Patienten mit einer ROS1-Genfusion sprachen auf Entrectinib an [7]. Im Vergleich zu Crizotinib zeigte der TKI eine ähnliche Wirksamkeit bei ROS1$^+$ NSCLC: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 15,7 Monaten (vs. 18,3 Monate), ohne Vorliegen von ZNS-Metastasen zu Studienbeginn bei anderthalb Jahren. Das Gesamtüberleben (OS) konnte noch nicht ermittelt werden. 52 % der ROS1$^+$-Patienten zeigten intrakranielles Ansprechen [3].

NTRK-Fusions-positives NSCLC

Von Patienten mit NTRK$^+$ NSCLC sprachen 69 % an [2]. Das mediane PFS war mit 14,9 Monaten ähnlich wie das von ROS1$^+$ NSCLC-Patienten. 63 % der Patienten sprachen im ZNS an [3]. Die ZNS-Wirksamkeit bestätigte sich auch bei anderen Entitäten.

Pralsetinib bei RET-positiven soliden Tumoren

In der ARROW-Studie (Phase I/II) zeigte Pralsetinib eine gute Wirksamkeit für Patienten mit RET$^+$ NSCLC und medullärem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation. Im Vergleich zu bisherigen RET-wirksamen TKI (z. B. Cabozantinib) scheint Pralsetinib besser verträglich zu sein (4 % Therapieabbrüche aufgrund therapiebezogener unerwünschter Ereignisse). Die Ansprechrate (ORR) betrug bei vortherapierten Pateinten mit Schilddrüsenkarziom 60 %. In den USA besteht für das NSCLC bereits eine Zulassung, für Europa wird sie erwartet.

Alectinib und molekulare Testung

Ein gutes Beispiel dafür, dass sich die molekulare Testung lohne, seien *Dr. Andrea Wegenaer, Roche*, zufolge die Langzeitdaten der ALEX-Studie zu Alectinib (Alecensa®) beim ALK$^+$ NSCLC. Sie wurden beim ASCO 2020 vorgestellt: 63 % der Patienten lebten nach 5 Jahren noch (**Kasten „Es stand in der AMT“**). Die Fortschritte beim Lungenkarzinom seien exemplarisch dafür, wie sich die molekulare Testung in den letzten Jahren entwickelt habe. *Dr. Marius Bartels, Möchengladbach,* stimmte zu: Man käme immer weiter weg von den histologischen Entitäten hin zu genetischen Stratifikationen.

Immuntherapie: Atezolizumab

Nichtkleinzelliges und kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC & SCLC)

In der IMpower150- Studie mit NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (Exon19-Deletion oder L858R-Mutation) zeigte sich, dass Atezolizumab (Tecentriq®) eine Option für die zweite Therapielinie nach Versagen eines TKI ist. In der Studie überlebten Patienten etwa zehn Monate länger, wenn sie nach einer primären Behandlung mit einem TKI eine Kombinationstherapie mit Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie erhielten (OS: 27,8 Monate vs. 18,1 Monate unter Bevacizumab/Chemotherapie; Hazard-Ratio [HR] 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,38–1,46; medianes Follow-up 39,3 Monate) [10]. Der klinische Vorteil konnte auch im PFS und in der ORR gezeigt werden. Außerdem wurden Daten zu Langzeitüberlebenden (LTS; OS ≥ 18 Monate) aus der Studie IMpower133 beim ESMO vorgestellt, in der Patienten mit SCLC eingeschlossen waren: Nach einem medianen Follow-up von 22,9 Monaten zeigte sich in der exploratorischen Analyse, dass 34 % der Patienten unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab LTS sind. Im Kontrollarm (Chemotherapie) waren es nur 20 % der Patienten [8].

Frühes und metastasiertes tripelnegatives Mammakarzinom (TNBC)

Die finale Analyse der Phase-III-Studie IMpassion130 zum OS bestätigte bisherige Interimsanalysen: Atezolizumab plus nab-Paclitaxel verlängerte das mediane OS bei PD-L1-positiven Patienten mit metastasiertem TNBC um 7,5 Monate (25,4 vs. 17,9 Monate unter alleiniger Chemotherapie) [4]. Nach drei Jahren lebten noch 36 % der mit Atezolizumab behandelten PD-L1-positiven Patienten (vs. 22 % im Vergleichsarm). PD-L1-negative Patienten profitierten nicht von der Behandlung mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel.
Zudem wurden beim ESMO Daten der Phase-III-Studie IMpassion131 vorgestellt, in der man die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel beim mTNBC untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie, das PFS bei PD-L1-positiven Patienten, wurde nicht erreicht (6,0 Monate unter Atezolizumab vs. 5,7 Monate unter Placebo; HR 0,82; 95%-KI 0,60–1,12). Auch beim OS zeigte sich keine Überlegenheit (22,1 Monate unter Atezolizumab vs. 28,3 Monate unter Placebo; HR 1,12; 95%-KI 0,76–1,65) [9]. Die Daten waren zum Zeitpunkt der Analyse allerdings noch nicht reif (61 %).
Erstmals wurden auf dem ESMO Daten aus der Phase-III-Studie IMpassion031 im neoadjuvanten Setting vorgestellt, in der Patienten mit einem frühen TNBC entweder Atezolizumab plus Chemotherapie (nab-Paclitaxel; gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid) oder Placebo plus Chemotherapie erhielten [6]. Die Patienten im Verum-Arm bekamen darüber hinaus bis zu einem Jahr Therapiedauer eine postneoadjuvante Erhaltungstherapie mit Atezolizumab. Eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichten 58 % im

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Atezolizumab-Arm und 41 % im Placebo-Arm (p = 0,0044 unabhängig vom PD-L1-Status). Die Daten für das krankheitsfreie Überleben (DFS), das ereignisfreie Überleben (EFS) und das OS waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht reif, deuten aber bereits auf einen positiven Trend.

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Bei Patienten mit mUC verlängerte die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zur platinhaltigen Chemotherapie das PFS bei gleichbleibender Lebensqualität (8,2 vs. 6,3 Monate; HR 0,82; 95%-KI 0,70–0,96; p = 0,007). Das zeigt die IMvigor130-Studie [1]. Die Daten zu „Patient reported outcomes" (PRO) zeigen, dass der Erhalt der Lebensqualität bis zum Eintritt von Nebenwirkungen (u. a. Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, Dyspnoe) unter der Kombinationstherapie ähnlich lang war wie unter alleiniger Chemotherapie. Die Analysen der IMvigor130 zeigen, dass die Kombination bereits in der Erstlinientherapie eine neue vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit einem mUC sein kann. Es werden allerdings weitere Follow-up-Daten benötigt.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Nach den positiven Ergebnissen der IMbrave150-Studie wurde Atezolizumab Ende 2020 für Patienten mit HCC zugelassen. In der Phase-III-Studie untersuchte man die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab im direkten Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie Sorafenib (Randomisierung 2 : 1) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht-resezierbarem HCC, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten (**Kasten „Es stand in der AMT"**). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (PRO) in dieser palliativen Therapiesituation war substanziell länger unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit Sorafenib (11,2 Monate vs. 3,6 Monate; HR 0,63; 95%-KI 0,46–0,85) [5].

Fazit

Es zeigt sich, dass das Potenzial von Krebsimmuntherapien und zielgerichteten Wirkstoffen noch längst nicht ausgeschöpft ist. Die RET-Inhibierung könnte eine weitere Option in der histologieübergreifenden Therapiestratifizierung für RET-alterierte solide Tumoren werden.

Bei Bronchialtumoren und TNBC zeichnet sich ein „Practice Changing" für die Erstlinientherapie ab.

Quelle

Prof. Dr. Peter R. Galle, Mainz, PD Dr. Carsten Ziske, Troisdorf, Digitales Pressegespräch. Das neue Kapitel in der Therapie des HCC, 16. Oktober 2020, veranstaltet von Roche.

Dr. Marius Bartels, Mönchengladbach, Dr. Andrea Wegenaer, Dr. Michael Röring, Roche, Herbst-Update: Der Webcast zu ESMO und DGHO „Neue Daten zu Rozlytrek®, Tecentriq® und der molekulargenetischen Testung", 20. Oktober 2020, veranstaltet von Roche.

Literatur

1. Bamias A, et al., ESMO 2020. Oral presentation.
2. Drilon A, et al. ESMO 2020. Poster 543P.
3. Dziadziuszko R, et al. ESMO 2020. Poster 1288P.
4. Emens LA, et al. ESMO 2020. LBA16. Oral presentation.
5. Galle PR, et al. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl. Abstract 476).
6. Harbeck N, et al., ESMO 2020. LBA11. Oral presentation.
7. Krebs MG, et al. ESMO 2020. Poster 1287P.
8. Liu SV, et al. ESMO 2020. 1781MO. Oral presentation.
9. Miles DW, et al. ESMO 2020. LBA15. Oral presentation.
10. Reck, M et al. ESMO 2020. Poster 1923P.

Newsletter-Anmeldung

- Aktuelles aus der Pharmakotherapie:
- Mit dem AMT-Newsletter sind Sie immer auf dem neuesten Stand. Anmeldung unter

www.arzneimitteltherapie.de/newsletter.html

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

UnabhängigeInformationenzurPharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen

Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe

Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg

Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler
Frankfurt/M.

Prof. Dr. Thomas Rostock
Mainz

Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtko
Frankfurt/M.

Prof. Dr. Clemens Unger
Freiburg

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

Redaktion
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Dr. Maja M. Christ, Solvejg Langer,
Dr. Tanja Saußele, Dr. Jasmine Naun
Assistenz: Gabriele Frey, Birthe Bode
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Beirat
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Bode, Freiburg
Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Sebastian Kobold, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Soyen/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Starnberg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Werneck
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle
Prof. Dr. med. Martin Witzenrath, Berlin
Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, Frankfurt/M.

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Geschäftsführung
Dr. Christian Rotta, Dr. Benjamin Wessinger und André Caro

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.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel.: (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83
E-Mail:
asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 39 vom 01.01.2021

Abonnenten-Service
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail:
service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 142,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 69,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 30,80 Ausland € 53,–); Einzelheft € 18,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

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

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

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

Gelistet in:
CAS Chemical Abstracts
Embase EMBASE/Excerpta Medica
Scopus Scopus

© 2021 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany
ISSN 0723-6913

Grafisches Konzept:
Wessinger und Peng GmbH, Stuttgart
Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll
Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG,
Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in der Arzneimitteltherapie auf eine geschlechterspezifische Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe sind im Sinne der Gleichbehandlung generell für alle Geschlechter zu verstehen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart