35. Jahrgang 9 | 2017

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Lernen + Punkten
AMT
Zertifizierte Fortbildung

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

Motilitätsstörungen: Therapieoptionen (AMT)

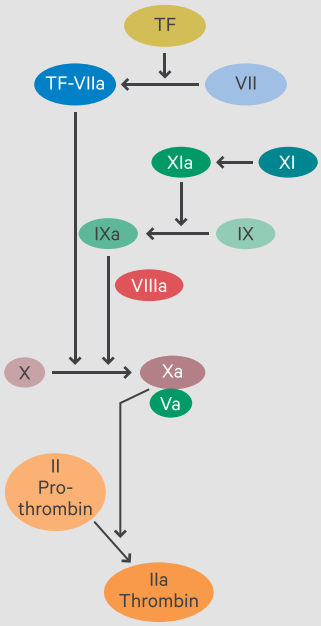
NOAK: Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen

Sicherheit von Biosimilars: Infliximab

Neue Option bei Psoriasis vulgaris: Tildrakizumab

Nocebo-Effekte: Statine

Notizen



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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

AMT
wvg Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

PVSt Deutsche Post AG Entgelt bezahlt E3763
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 101061 70009 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Editorial

307 Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Grundlagenforscher und Epidemiologen: Zurückhaltung gefordert

Übersicht

308 Thomas Frieling, Krefeld
Funktionsstörungen im Verdauungstrakt und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen

319 **Zertifizierte Fortbildung**

321 Andreas Rank, Augsburg, Hans-Christoph Diener, Essen, und Erhard Hiller, München
NOAK – Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen

Klinische Studie

328 **Biosimilar**
Umstellung vom Infliximab-Originalpräparat auf Biosimilar: kein Unterschied in der Wirksamkeit

Referiert & Kommentiert

330 **Aus Forschung und Entwicklung**

333 **Therapiehinweise**

Rezensionen

318 **Das Restless-Legs-Syndrom**
Ein Überblick für Ärzte aller Fachrichtungen

Notizen

344 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

350 **Pressekonferenzen**

354 Impressum

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Grundlagenforscher und Epidemiologen: Zurückhaltung gefordert

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Fast täglich können wir im Internet, in den sozialen Medien, in Zeitschriften und Zeitungen und im Fernsehen bemerkenswerte, überraschende und zum Teil dramatische Neuigkeiten aus der medizinischen Grundlagenforschung und der Epidemiologie lesen oder betrachten.

Um die Aufmerksamkeit einer großen Öffentlichkeit zu erhaschen, werden dann häufig Behauptungen gemacht, die sich zum jetzigen Zeitpunkt und auch später nicht belegen lassen. Typische Beispiele sind Ergebnisse aus Zellkulturen, aus Tierexperimenten oder aus großen genetischen Studien, die molekulare oder biologische bzw. genetische Zusammenhänge zwischen einer bestimmten Krankheit und einem bestimmten Mechanismus nachweisen können. Dann erfolgt aber leider häufig die unzulässige Schlussfolgerung, dass es nur eine Frage von Monaten und Jahren ist, bis diese bisher nicht oder nur schwer zu behandelnde Krankheit erfolgreich behandelt werden kann. Folgt man den Pressemeldungen der letzten 30 Jahre, müssten daher Morbus Alzheimer und maligne Tumoren ausgerottet sein. Dies gilt auch für die Behauptung, dass die kurative Therapie neurogenerativer Erkrankungen wie die des Morbus Parkinson unmittelbar bevorstehe. Wir erinnern uns mit Grausen daran zurück, wie vor 30 Jahren versprochen wurde, dass die Gentherapie alle lebensbedrohlichen Erkrankungen heilen würde. Eine ähnliche Euphorie wurde in den letzten zehn Jahren mit der Stammzellentherapie hervorgerufen.

Eine zweite Unsitte ist es, aus epidemiologischen Assoziationsstudien Rückschlüsse auf erfolgreiche Therapien zu ziehen. Beispielsweise wurden in der Epidemiologie des M. Alzheimer geringere Häufigkeiten und ein langsamerer Verlauf beobachtet, wenn Patienten mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Vitamin E, Thrombozytenfunktionshemmern oder einem Statin behandelt wurden. Dies hat dann bereits viele Patienten und ihre Angehörigen veranlasst, eine entsprechende Therapie zu verlangen. Die dann in der Folgezeit durchgeführten Placebo-kontrollierten Studien waren alle negativ. Auch hier ist Sorgfalt im Umgang mit der Öffentlichkeit notwendig. Es *ist* wichtig, wenn Assoziationen zwischen bestimmten Umweltfaktoren oder Begleittherapien und einer neurodegenerativen Erkrankung gefunden werden. Die Öffentlichkeit und potenzielle Patienten und ihre Angehörigen sollten allerdings immer darauf aufmerksam gemacht werden, dass dies keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen hat, bis der Zusammenhang und eine Beeinflussung durch eine entsprechende Therapie durch prospektive randomisierte Studien belegt ist.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Funktionsstörungen im Verdauungstrakt und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen

Thomas Frieling, Krefeld

Funktionelle Verdauungsbeschwerden finden sich häufig in der Allgemeinbevölkerung und können anhand der Rom-IV-Kriterien definierten Krankheitsbildern zugeordnet werden. Nach Ausschluss organischer Ursachen sollte die Therapie symptomorientiert, individuell und zeitlich begrenzt sein. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass viele Symptome gemeinsam auftreten können (Schmerzen, Discomfort, Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Obstipation, Stuhlentleerungsstörungen, Diarrhö), die potenziell mit einer viszeralen Hypersensitivität assoziiert sind. Häufig ist eine kombinierte medikamentöse Therapie erforderlich, wobei Funktionsstörungen und Symptomatik nicht miteinander korrelieren müssen. Viele Medikamente sind für spezielle funktionelle Verdauungserkrankungen nicht zugelassen.

Arzneimitteltherapie 2017;35:308–17.

Früher wurden gastrointestinale Funktionen, Funktionsstörungen und funktionelle Erkrankungen unter den Begriffen *Motilität* bzw. *Motilitätsstörungen* zusammengefasst. Im Verlauf der Zeit konnte jedoch nachgewiesen werden, dass motilitätsbedingte Erkrankungen wesentlich durch Störungen des enterischen Nervensystems („Bauchhirn") bedingt und in ihrer Pathophysiologie sehr viel komplexer als reine Bewegungsstörungen sind. Dies hat zu den Oberbegriffen *Neurogastroenterologie* bzw. *neurogastroenterologische Erkrankungen* geführt.

Funktionsstörungen („Motilitätsstörungen") im Verdauungstrakt beinhalten klar definierte und messbare Dysfunktionen wie etwa die Achalasie der Speiseröhre, die Magenentleerungsstörung, die chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO) oder die Stuhlentleerungsstörung mit Stuhlinkontinenz und Analsphinkterschwäche. Im Gegensatz hierzu finden sich bei den *funktionellen Erkrankungen* (u. a. funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, funktionelle Obstipation, funktionelle Dyspepsie, funktionelle Blähungen) mit den in der Klinik eingesetzten konventionellen Untersuchungstechniken keine organischen Ursachen. Die bei diesen Erkrankungen nachgewiesenen *Funktionsstörungen* sind häufig unspezifisch und müssen nicht unbedingt mit der Symptomatik korrelieren [11].

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die differenzierte Diagnostik und Grundlagenforschung bei den *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* in vielen Fällen doch pathophysiologisch klar definierte Erkrankungen beschreiben kann. Als Beispiel sei das postinfektiöse Reizdarmsyndrom genannt, bei dem die spezifische histologische Aufarbeitung vermehrte Entzündungszellen (z. B. Mastzellen) in der Submukosa nachweisen kann, die in der konventionellen HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) nicht darstellbar sind [13, 35] bzw. Überschneidungen zum Mastzellmediatorsyndrom, bei dem eine Mastzellüberempfindlichkeit durch Mutationen im C-kit-Rezeptor vermutet wird [29]. Auf die Bedeutung von Entzündungsmediatoren weist die interessante Beobachtung hin, dass enterische Nervenzellen durch Dickdarmbiopsat-Überstände von Reizdarm-Patienten aktiviert werden [31]. Auch lässt sich nach neueren Untersuchungen eine Subgruppe von Reizdarm-Patienten mit vermehrter Gallensäurenausscheidung im Stuhl identifizieren, die offensichtlich eine Störung des Gallensäuretransports aufweist [35]. Hierdurch sind die Beschwerden zu erklären und können gezielt spezifisch behandelt werden. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft vermehrt solche klinisch einsetzbare Biomarker zur Identifizierung von Subgruppen gefunden werden.

Funktionsstörungen und *funktionelle Verdauungsstörungen* gehören zu den häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen. In Deutschland berichteten etwa 18 % der Befragten, innerhalb eines Jahres an Sodbrennen, Völlegefühl, Übel-

Prof. Dr. Thomas Frieling, Medizinische Klinik II, HELIOS Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld,
E-Mail: thomas.frieling@helios-kliniken.de

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

keit oder Durchfall gelitten zu haben [31]. In aktuellen epidemiologischen Untersuchungen geben die Autoren die Prävalenz *funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen* in Deutschland mit Werten zwischen 10 und 20 % an [18]. Aufgrund der Häufigkeit und ihrem enormen Leidensdruck, der ähnlich wie bei anderen organischen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz) und teilweise sogar höher ist, verursachen sie erhebliche Kosten im Gesundheitswesen und werden in Zukunft aufgrund der demographischen Entwicklung weiter zunehmen [18].

Trotz ihrer großen medizinischen und sozioökonomischen Bedeutung werden *funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen* häufig nicht ernst genommen und die Patienten als eingebildete Erkrankte abgestempelt. Diese Situation ist für den Arzt und den Patienten gleichermaßen unbefriedigend. Während sich der Arzt aber durch die Interpretation einer „supranasalen Erkrankung", für die der Patient selber verantwortlich ist, schützen kann, irrt der Patient häufig von Arzt zu Arzt und landet schließlich in Versorgungsbereichen außerhalb der Schulmedizin. Hier ist insbesondere der Apotheker gefordert, der eine wichtige Schnittstellenposition zwischen Arzt und Patienten einnehmen kann. Ein weiterer Grund für das Dilemma liegt in den symptombasierten Definitionen der *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* selbst: Das Reizdarmsymptom (RDS) ist beispielsweise ein Kunstbegriff, der durch Symptom-Cluster von Bauchbeschwerden und Stuhlgangveränderungen, aber nicht durch eine gemeinsame Pathophysiologie definiert wird. Hierdurch wird ein einheitliches Krankheitsbild suggeriert, das es aber gar nicht gibt [11, 12, 16]. Die funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen werden von Experten in den regelmäßigen Konsensuskonferenzen gepflegt und präzisiert. Zurzeit gilt der Rom-IV-Konsens [5] (**Tab. 1** im Online-Zusatzmaterial).

Zusatzmaterial

Tabelle 1 „Einteilung der funktionellen Darmerkrankungen nach der Rom-IV-Konsensuskonferenz" finden Sie beim zugehörigen Beitrag unter www.arzneimitteltherapie.de.

Allgemeine Therapiemaßnahmen funktioneller Darmbeschwerden

Die Behandlung funktioneller Darmerkrankungen sollte *symptomorientiert und individuell* erfolgen und zeitlich begrenzt durchgeführt werden. Die Therapie ist häufig schwierig, da viele Symptome gemeinsam auftreten oder im Laufe der Zeit ineinander übergehen können (z. B. Obstipation, Völlegefühl, Meteorismus) und eine kombinierte medikamentöse Therapie erfordern. Es finden sich zusätzlich heterogene Patientenkollektive und eine geringe Korrelation zwischen Symptomen und Funktionsstörungen. In der Regel ist ein multimodaler Therapieansatz zu wählen, da *funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen* wie das Reizdarmsyndrom häufig psychische Auffälligkeiten, ungeklärte Symptome und funktionelle Beschwerden in anderen Organsystemen aufweisen (u. a. Fibromyalgie, nichtkardiale Thoraxschmerzen, Postmenstruationsbeschwerden, Ängstlichkeit, Depression) [13, 35].

Die Therapie *funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen* stützt sich auf die drei Säulen Allgemeinmaßnahmen/Diätetik, psychotherapeutische Behandlung/Entspannungsübungen und die medikamentöse Therapie.

Ein intaktes und vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis ist besonders wichtig, da die Behandlung in der Regel individuell abgestimmt werden muss. Die Therapieziele müssen bereits früh mit dem Patienten besprochen und vereinbart werden. Therapieziel ist nicht die Suche nach der „Wunderpille", die alle Probleme beseitigt, da es diese aufgrund der Heterogenität der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen nicht gibt. Vielmehr sollten dem Patienten die potenziellen *organischen* Ursachen der Erkrankung vermittelt werden. In speziellen Fällen sollte die Konsultation eines spezialisierten Zentrums eingeholt werden.

Ernährung bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen

Nahrungsfaktoren spielen bei *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* eine besondere Rolle. Patienten geben im Vergleich zu Gesunden überproportional häufiger nahrungsbedingte Beschwerden an [27]. Dies ist zum einen durch die Überlappung mit anderen Krankheitsbildern wie der Sprue (Zöliakie), der chologenen Diarrhö, dem Histaminintoleranz-Syndrom (HIS) bzw. dem Mastzellüberaktivierungssyndrom (MCAS) bedingt, die zu individuellen, teilweise über Histamin und Mastzellen vermittelten Nahrungsunverträglichkeiten führen können.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zum anderen können Nahrungsfaktoren bei vorliegender bakterieller Dünndarmfehlbesiedlung, ungünstiger Ballaststoffzusammensetzung bzw. bei Unverträglichkeiten gegenüber Milchzucker, Fruchtzucker oder Sorbit zu Beschwerden führen. Zusätzlich ist nach Ausschluss einer Sprue an das Vorliegen einer Gluten- bzw. Weizenempfindlichkeit (non celiac gluten sensitivity [NCGS]/non celiac wheat sensitivity [NCWS]) bzw. an eine Unverträglichkeit gegenüber fermentierbaren Kohlenhydraten (FODMAP) zu denken. Insgesamt ist die Datenlage aber enttäuschend. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit sollte, gegebenenfalls durch Führung eines Ernährungstagebuchs dokumentiert, eine probatorische, gezielte Eliminationsdiät erfolgen. Die Untersuchung von IgG-Titern auf Nahrungsmittelallergene sollte nicht erfolgen, da Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen sehr selten sind und die Tests für den Gastrointestinaltrakt eine nur geringe Sensitivität aufweisen. Die Limitationen der diätetischen Therapien sind die teilweise schwierige Umsetzung im Alltag, insbesondere bei berufstätigen Patienten, und die hierdurch teilweise erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Umsetzung von komplexen Ernährungsstrategien wird daher häufig nicht eingehalten.

Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden

Die meisten Medikamente müssen bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen off Label eingesetzt werden, da es nur wenige Medikamente gibt, die hierfür zugelassen sind. Die medikamentöse Therapie ist immer noch symptomorientiert. Hierbei können Differenzierungen verschiedener Subtypen hilfreich sein, beispielsweise beim Reizdarmsyndrom: RDS-Obstipation, RDS-Diarrhö, RDS-M (wechselnde Stühle) oder bei der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen): Typ epigastrische Schmerzen (epigastric pain syndrome) oder Typ postprandiale Beschwerden (postprandial distress syndrome). Es gibt aber keine Standardtherapien [6]. Klinisch können Kombinationen von medikamentösen bzw. nichtmedikamentösen Therapiestrategien versucht werden. Hierzu gehören auch Kombinationspräparate von Phytotherapeutika (STW-5, Flohsamenschalen sowie Pfefferminzöl und Kümmel). Im Einzelfall können komplementäre Therapieformen erwogen werden. Charakteristisch für funktionelle Darmbeschwerden ist die hohe Placebo-Rate von 30 bis 40 % [8, 9, 20], die sich allerdings auch bei der Therapie vieler anderer organischer Erkrankungen findet und klinisch genutzt werden sollte.

Säurehemmer, Alginate und Antazida

Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts können zu säureinduzierten Beschwerden führen. Hierzu zählen die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), die eine Motilitätsstörung und durch die geschwächte Barriere zwischen Magen und Ösophagus bedingt ist, und die Reflux-induzierten nichtkardialen Thoraxschmerzen (NCCP). Die Behandlung durch Säurehemmer (Protonenpumpenhemmer, Histamin-H_2-Rezeptorantagonisten), Alginate bzw. Antazida ist bei diesen Erkrankungen eine *symptomatische* Therapie.

Eine Intervention zur Reduktion der Magensäure behandelt nicht die zugrundeliegende Motilitätsstörung.

Es ist ferner zu berücksichtigen, dass etwa ein Drittel der GERD-Patienten nicht befriedigend mit PPI behandelt werden, sodass eine differenzierte ösophageale Funktionsdiagnostik und weitere Therapiemaßnahmen (z. B. Alginate, Neurostimulation des unteren Ösophagussphinkters) notwendig sind [10].

Die Säuretherapie *funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen* wie die funktionelle Dyspepsie (postprandiales Distress-Syndrom, epigastrisches Schmerzsyndrom) ist problematisch, da nur etwa 10 % der Patienten auf die Säuretherapie ansprechen und die Placebo-Rate hoch ist. Hinzu kommt, dass die Patienten häufig nach abruptem Absetzen der Säurehemmung durch den Acid Rebound die gleichen Beschwerden entwickeln, die eigentlich behandelt werden sollen. Es besteht daher die Neigung, den eingesetzten PPI langzeitig einzunehmen. Eine kritische Indikationsstellung und ein Ausschleichen der Säurehemmung über mehrere Tage sind also anzustreben [36].

Spasmolytika

Bauchschmerzen sind ein Sonderfall, da sie häufig durch die Verkrampfung der Magen-Darm-Muskulatur bzw. durch eine pathologische Distension entstehen. Hierbei kommt der Darmdehnung durch vermehrte Flüssigkeitsansammlung bzw. eine dehnungsinduzierte Sekretion vor Stenosen eine besondere Bedeutung zu [14].

Zur Therapie viszeraler Schmerzen bietet sich eine Verminderung des Muskeltonus durch Spasmolytika an.

Der Einsatz von Spasmolytika hat den Vorteil, dass im Einzelfall die Ursache der Schmerzentstehung behandelt wird und nicht nur die Weiterleitung von Schmerzsignalen zum Gehirn wie zum Beispiel beim Einsatz von Analgetika. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) [20] werden Spasmolytika zur Schmerztherapie des Reizdarmsyndroms im Gegensatz zu peripheren Analgetika und Opioiden empfohlen. Auch der britische Vorreiter auf dem Gebiet der evidenzbasierten Bewertung von Arzneimitteln, das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), empfiehlt den Einsatz von Spasmolytika bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, wobei die Spasmolytika in Verbindung mit Empfehlungen zur Ernährung und allgemeinen Lebensführung so häufig wie erforderlich eingenommen werden sollten [38]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weist darauf hin, dass von den Spasmolytika, die sich als wirksam erwiesen haben, nur Butylscopolamin in Deutschland vertrieben wird. Im Vergleich zu Placebo lindert es die Beschwerden beim Reizdarmsyndrom in etwa 10 bis 20 % der Fälle [37].

Prokinetika

Viele *gastrointestinale Funktionsstörungen* und *funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen* sind mit propulsiven Motilitätsstörungen assoziiert, die zu einer Passagestörung (verzögerter Transitzeit) bzw. einem Reflux von Magen-Darm-Inhalt führen können [13, 35]. Während dies bei den Funktionsstörungen die Beschwerden (Dysphagie, Reflux, Völlegefühl, Dyspepsie, Obstipation, Meteorismus) erklären kann, ist dies bei den *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* unklar. Der Nachweis einer Magenentleerungsstörung beim Reizmagen (funktionelle Dyspepsie) bedeutet also nicht automatisch, dass diese *Funktionsstörung* für die Beschwerden verantwortlich ist. Prokinetika werden zur Behandlung einer reduzierten GI-Motilität eingesetzt. Hierbei ist die Wirkungsweise unterschiedlich. Letztlich modulieren sie aber unterschiedliche enterische Neurotransmitter-Systeme im enterischen Nervensystem („Bauchhirn"). Serotonin als wichtiger Neurotransmitter spielt hierbei eine besondere Rolle. Folglich beeinflussen viele Prokinetika die gastrointestinalen Funktionen über Rezeptorstimulation bzw. -hemmung die Wirkung von Serotonin [32].

5-HT_4-Rezeptoragonisten erhöhen die Ausschüttung von Acetylcholin durch die präsynaptische Stimulation der 5-Hydroxytryptamin-4-Rezeptoren (5-HT_4). Hierdurch wird der peristaltische Reflex, der die Grundlage der Motorik darstellt, verstärkt. Während frühere 5-HT_4-Rezeptoragonisten (wie Cisaprid) auch andere Rezeptoren (wie u. a. den kardialen hERG-Kanal) modulieren konnten und somit das Risiko lebensbedrohlicher kardialer Nebenwirkungen bedingten, sind moderne Substanzen wie Prucaloprid hoch selektiv. Prucaloprid gilt als sehr sicher und ist für die schwere, Laxanzien-refraktäre Obstipation bei Männern und Frauen seit mehreren Jahren in Europa zugelassen.

Dopamin-2-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen wirken peripher gastroprokinetisch und zentral antiemetisch. Metoclopramid und Domperidon passieren nur in sehr geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke. Zentral bedingte extrapyramidale Nebenwirkungen sind daher selten und wurden unter einer hohen Dosis von Metoclopramid beschrieben. Bei Domperidon besteht das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Aus diesem Grund sind beide Substanzen in Europa nur noch für die Kurzzeitanwendung zugelassen. Zudem ist für beide Substanzen in der Langzeitanwendung eine deutliche Tachyphylaxie mit Wirkverlust zu beobachten. Obwohl klinisch häufig eingesetzt, ist die Datenlage zur Verbesserung einer Magenentleerungsstörung dürftig.

Acetylcholinesterase-Inhibitoren wirken prokinetisch, indem sie den Abbau von Acetylcholin hemmen und somit dessen Effekte sowohl im enterischen Nervensystem als auch in der glatten Muskulatur verstärken. Der klinische Einsatz ist zurzeit durch das Fehlen geeigneter oraler Präparate und der systemischen Nebenwirkungen eingeschränkt.

Motilin-Rezeptoragonisten wirken propulsiv und induzieren in Magen und Dünndarm eine interdigestive Motilität mit prokinetischen Wirkungen. Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin wirken auch als Motilin-Agonisten und werden off Label zur Induktion einer raschen Magenentleerung bei oberer gastrointestinaler Blutung zur Verbesserung der endoskopischen Sicht sowie zur Behandlung der Gastroparese eingesetzt. In der Langzeitanwendung muss jedoch mit einer Tachyphylaxie gerechnet werden. Motilin-Rezeptoragonisten erhöhen den gastralen Tonus und hemmen die gastrale Akkomodation und können daher klinische Symptome trotz beschleunigter Magenentleerung verschlimmern.

Ghrelin (ein Peptid-Hormon) sowie Ghrelin-Rezeptoragonisten beschleunigen die Magenentleerung bei Gastroparese und haben prokinetische Effekte im Kolon. Die klinische Anwendung ist noch durch fehlende zugelassene Medikamente beschränkt. Relamorelin, ein pentapeptidischer synthetischer Ghrelin-Agonist mit einer längeren Plasmahalbwertszeit sowie > 100-fach höheren Potenz als natives Ghrelin, ist Erfolg versprechend. Bei der diabetischen Gastroparese läuft derzeit ein Fast-Track-Zulassungsverfahren in den USA.

Laxanzien

Laxanzien fördern auf pharmakologischem oder physikochemischem Weg durch Volumenzunahme und Konsistenzabnahme des Stuhls die Stuhlentleerung und führen zu einer Beschleunigung des Kolontransits. Die genaue Dosis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

der Laxanzien sowie die Häufigkeit ihrer Einnahme richten sich nach den Bedürfnissen des Patienten [1]. Ziel ist ein weicher, geformter Stuhl, der ohne starkes Pressen entleert werden kann. Eine Begrenzung des Einnahmezeitraums ist unbegründet. Bei fehlender oder zu geringer Effektivität sollte auf eine andere Wirkstoffklasse gewechselt werden. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie kann eine Kombination aus Präparaten unterschiedlicher Klassen versucht werden [15]. Daten hierzu fehlen allerdings. Die Nebenwirkungen von Laxanzien sind geringer als früher angenommen (Elektrolytverluste, Gewöhnung, Geschmack der salinischen Laxanzien bzw. Lactulose, geringe Resorption, Gasbildung).

Laxanzien sind sichere Medikamente, die bei Effektivität auch in der Langzeittherapie nicht vorenthalten werden sollten.

Unter Linaclotid entwickelten in den Studien bis zu 20 % der Patienten Durchfälle [21]. Die charakteristische Nebenwirkung von Lubiproston ist passagere Übelkeit in etwa 20 % der Fälle [25]. Bisacodyl, Natriumpicosulfat und die Anthrachinone können als Ausdruck ihrer Wirksamkeit krampfartige Bauchschmerzen erzeugen.

Bei der *Opioid-induzierten Obstipation* kann grundsätzlich zwischen der konventionellen (Macrogole, Laxanzien) und einer gezielten (targeted) Therapie unterschieden werden. Bei der gezielten Therapie am Darm werden Antagonisten eingesetzt, die nicht in das ZNS penetrieren: (Retardiertes) Naloxon wird oral gegeben und antagonisiert lokal am Darm den Effekt des Opioids. Es wird zwar resorbiert, erleidet jedoch bei der Leberpassage einen extremen First-Pass-Metabolismus, sodass mindestens bis zur zugelassenen Höchstdosis keine relevanten Mengen in die systemische Zirkulation gelangen. Hierzu ist ein Kombinationspräparat aus Oxycodon und Naloxon im Verhältnis 2 : 1 zur Therapie und Prophylaxe zugelassen [30]. Ebenfalls können neue spezifisch peripher wirkende μ-Rezeptorantagonisten (PAMORAs – Purely peripherally acting opioid receptor antagonists) eingesetzt werden, die nicht die Blut-Hirn-Schranke penetrieren. Hierzu zählen Naloxegol, Methylnaltrexon bzw. Alvimopan [24].

Colestyramin

Der gestörte Gallensäuremetabolismus, der bei bis zu 40 % der RDS-D-Patienten (Diarrhö-Typ) zu finden ist, könnte ein Prototyp eines klinisch verwertbaren Biomarkers sein, der für verschiedene beim Reizdarmsyndrom nachgewiesene Veränderungen verantwortlich ist [13, 35]. Bei diesen Patienten kommt es durch Genpolymorphismus über unterschiedliche Mechanismen zur vermehrten Ausscheidung von Gallensäuren in den Dickdarm oder zur vermehrten Empfindlichkeit der Dickdarmschleimhaut gegenüber Gallensäuren. Als Konsequenz kann die Kolonmotilität erhöht, die Passagezeit beschleunigt, die Sekretion gesteigert sowie die mukosale Permeabilität und die Sensorik der Kolonschleimhaut erhöht sein. Austauscher-Harze wie Colestyramin werden in der Gastroenterologie beim Gallensäuren-Verlustsyndrom eingesetzt. Eine Zunahme der Stuhlfrequenz stellt dabei ein Leitsymptom dar. Eine solche Zunahme der Stuhlfrequenz ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Vor diesem Hintergrund werden bei einigen Patienten mit Reizdarmsyndrom, insbesondere vom Diarrhö-Typ, die Gallensäuren im Stuhl bestimmt und Colestyramin verabreicht. Colestyramin ist ein Anionenaustauscher, der die Gallensäuren bindet und inaktiviert. Es ist in Deutschland als Pulver, Granulat und Kautabletten erhältlich ist. Die Dosierung muss individuell nach der klinischen Wirkung angepasst werden.

Antibiotika, Probiotika, fäkaler Mikrobiomtransfer

Wie bei vielen Erkrankungen werden auch bei den *funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen* Einflüsse durch das Mikrobiom vermutet [20]. Reizdarmpatienten weisen beispielsweise im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine andere Zusammensetzung bzw. eine verminderte Diversität der Mikrobiota auf [8]. Eine klinisch nutzbare Diagnostik zur individuellen Charakterisierung der Mikrobiota liegt zurzeit aber nicht vor.

In der Klinik hat eine differenzierte Stuhldiagnostik zum Nachweis einer Verminderung oder Vermehrung von Bakterienstämmen keine Bedeutung und sollte nicht durchgeführt werden.

Unabhängig hiervon sollten bei durchfälligen Stühlen und Verdacht auf eine infektiöse Genese mehrfache Stuhluntersuchungen auf pathogene Erreger erfolgen. Klinische Hinweise auf einen Einfluss der Mikrobiota auf gastrointestinale Beschwerden können Berichte einer Beschwerdeminderung nach einer zur Koloskopie erfolgten Darmreinigung sein. Probatorisch können im Einzelfall Probiotika eingesetzt werden. So werden zwar positive Effekte auf die Schmerzen bzw. die Symptomenschwere beim Reizdarmsyndrom beschrieben, definitive Empfehlungen können aber aufgrund eines hohen Placebo-Effekts, der geringen Patientenzahlen und den unterschiedlichen Studiendesigns nicht gegeben werden [24]. Dies trifft auch für den fäkalen Mikrobiota-Transfer zu. Klinisch etabliert ist die Behand-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

lung mit Rifaximin beim Reizdarmsyndrom, wobei eine gute Number needed to treat (NNT) von 11 vorliegt. Ob diese Wirkung durch die Behandlung einer bakteriellen Dünndarmfehlbesiedlung oder durch eine Veränderung des Mikrobioms verursacht wird, ist zurzeit noch unklar. In den meisten Studien wurden 3-mal täglich 550 mg Rifaximin angewendet [33]. Dabei wurden die Patienten mit RDS meist für zwei Wochen behandelt. In Deutschland ist Rifaximin bei Erwachsenen nur zur Behandlung der Reise-Diarrhö und der hepatischen Enzephalopathie zugelassen.

Antiinflammatorische Therapie

Die enge neuroimmune Interaktion und der Nachweis vermehrter Entzündungszellen (Mastzellen, Lymphozyten) bzw. Mediatoren (Proteasen, Histamin, Metabolite mehrfach ungesättigter Fettsäuren) bei einigen Patienten mit *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* ist der Grund für den Einsatz von antiinflammatorischen Therapien mit Mesalazin, Glucocorticoiden und Rezeptorantagonisten gegen Entzündungsmediatoren (u. a. Histamin-H_1- bzw. -H_2-Rezeptorantagonisten bzw. Mastzellstabilisatoren) [13, 35]. Hinzu kommt die große Überlappung mit anderen Krankheitsbildern, zu denen das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) [29], die symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUDD, Typ 3a) [22] bzw. die Beschwerden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Remission gehören. Für die *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* gibt es zurzeit aber keine überzeugenden Daten, die den Einsatz dieser Substanzen rechtfertigen würden. Bei der Divertikelkrankheit SUDD Typ 3a [22], das heißt bei Bauchbeschwerden und Nachweis einer Divertikulose ohne notwendige Entzündung, besteht das Dilemma der unzureichenden klinischen Abgrenzung gegenüber Reizdarmpatienten, die zufällig Divertikel aufweisen. Während Mesalazin als mögliche Therapie bei SUDD Typ 3a aufgeführt wird, ist die Wirkung beim Reizdarmsyndrom und anderen funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen nicht belegt [2, 19].

Psychopharmaka

Viele *funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen* zeigen eine viszerale Hypersensitivität, Motilitätsstörungen bzw. psychische Veränderungen, die durch die Funktionen der Darm-Hirn-Achse bedingt sind. „Körper und Geist" spielen daher auch bei diesen Erkrankungen eine große Rolle [8, 9, 13, 35]. Psychopharmaka wie die trizyklischen Antidepressiva (TZA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SNRI) werden zur Behandlung der *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* eingesetzt [26, 39]. Der exakte analgetische Wirkungsmechanismus von Antidepressiva – insbesondere in niedriger Dosis wie in der Behandlung von Patienten mit funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen – ist noch ungeklärt. Diskutiert werden Veränderungen der peripheren histaminergen und cholinergen Transmission im Magen-Darm-Trakt, der aszendierenden Signalübertragung spinaler viszeral-sensorischer Afferenzen, der deszendierenden antinozizeptiven Neuromodulation und der Neurotransmission in sensorischen und limbischen Hirnarealen, die antinozizeptive Effekte von Antidepressiva auslösen. Darüber hinaus können die diversen Antidepressiva unterschiedliche Wirkungen auf die Motilität und die Sekretion von Magen und Darm entfalten und dadurch Symptome vermindern, die auf Störungen dieser Partialfunktionen beruhen. Die eingesetzten Dosierungen von TZA sind niedriger als die zur Therapie psychischer Störungen notwendigen. SSRI hingegen werden in beiden Indikationen in identischen Dosierungen eingesetzt, sodass deren Effekt bei Patienten mit *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* vornehmlich auf psychotropen Wirkungsmechanismen und deren Konsequenzen für psychische Einflussfaktoren beruhen kann.

Phytotherapeutika und Entschäumer

Phytotherapeutika und ihre Kombinationspräparate werden häufig bei *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* wie dem Reizdarmsyndrom bzw. der funktionellen Dyspepsie eingesetzt. Phytotherapeutika sind ernst zu nehmende Medikamente, bei denen durch wissenschaftlich physiologische Untersuchungen spezifische und regionenabhängige Effekte charakterisiert wurden. So werden im Magen durch STW 5 die Relaxation des Fundus sowie Kontraktionen und Tonus des Antrums über unterschiedliche Calciumkanäle verstärkt [34]. Dies erklärt unter anderem die gute Wirkung bei der funktionellen Dyspepsie (Reizmagen). Menthacarin, ein fixes Kombinationspräparat aus Pfefferminzöl und Kümmelöl, kann eine Calcium-antagonistische Wirkung ausüben und wirkt über eine Reduktion des Calciumeinstroms in die Muskelzelle spasmolytisch. Kümmelöl beeinflusst die Magen-Darm-Motilität und wirkt Darmgas-modulierend. Bei Phytotherapeutika besteht eine Multitarget-Wirkung (u. a. Reduzierung der gastrointestinalen Hypersensibilität, Bindung an gastrointestinale Serotoninrezeptoren, säuresekretionshemmende, mukussekretionsteigernde und antiinflammatorische Wirkung). In Deutschland sind die Substanzen STW 5 und Menthacarin als Standardpräparate verfügbar [5]. STW 5 ist ein pflanzliches Kombinationspräparat mit alkoholischen Auszügen aus der Frischplanze Iberis amara und Angelikawurzel, Kamillenblüten, Kümmelfrüchten, Mariendistel, Melissenblättern, Pfefferminzblättern, Schöllkraut und Süßwurzel. STW 5 ist die einzige phytotherapeutische Präparation, die in den aktuellen Rom-IV-Kriterien bei funktioneller Dyspepsie empfohlen wird [7].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Studien über die Effektivität von Carminativa wie Simeticon oder Dimeticon liegen nicht vor. Aus diesem Grund werden in der aktuellen RDS-Leitlinie die entschäumenden Substanzen mit einem Evidenzgrad C belegt [20].

Symptomorientierte Therapie

Da die unterschiedlichen Pathophysiologien der *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* in der Klinik häufig nicht ersichtlich sind, muss weiterhin symptomenorientiert behandelt werden (**Tab. 2–5**). Hierbei ist zu beachten, dass die meisten Medikamente für die Indikationen nicht zugelassen sind und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweisen können (z. B. Prokinetika), dass die Patienten häufig mehrere Symptome aufweisen, und dass es starke Überlappungen zwischen den funktionellen Erkrankungen gibt (funktionelle Dyspepsie, Reizdarmsyndrom, funktionelle Obstipation, Diarrhö, Meteorismus).

Schmerzen (discomfort), viszerale Hypersensitivität

Bauchschmerzen (discomfort) können durch die zugrundeliegenden unterschiedlichen *gastrointestinalen Funktionsstörungen* bedingt und daher prinzipiell durch die entsprechenden Medikamente (Spasmolytika, Probiotika, Phytotherapeutika, Antidepressiva) behandelt werden (**Tab. 2**). Zahlreiche Untersuchungen weisen aber darauf hin, dass bei *funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen* wie dem nicht-kardialen Thoraxschmerz, der funktionellen Dyspepsie und dem Reizdarmsyndrom eine peripher und/oder zentral bedingte Störung der Reizwahrnehmung zusammen mit einer primären viszeralen Hypersensitivität vorliegen kann. Dies hat auch zu dem Begriff des „irritablen Magendarmtrakes“ (irritable bowel syndrome) geführt. Charakteristisch ist eine erniedrigte Empfindungs- bzw. Schmerzschwelle mit den Phänomenen der Hyperalgesie (verstärkte Empfindung schmerzhafter Stimuli), der Allodynie (schmerzhafte Empfindung nichtschmerzhafter Stimuli) und der Sensibilisierung, wodurch gastrointestinale Funktionen über die regulatorischen Reflexwege des enterischen Nervensystems („Bauchhirn“) verändert werden. In der Praxis werden überwiegend niedrig dosierte TZA bzw. SSRI in üblicher Dosierung eingesetzt.

Tab. 2. Medikamentöse Therapiestrategien* bei der funktionellen Dyspepsie

Epigastrische Schmerzen, Brennen, postprandiales Unbehagen	■ Säurehemmung (strenge Indikationsstellung, nur 10 % sprechen an) ■ Eradikation H. pylori nach Testung (strenge Indikationsstellung, nur 10 % sprechen an)
Völlegefühl	■ Prokinetika (Cave: kardiale Nebenwirkungen, off Label, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten)
Meteorismus	■ Phytotherapeutika ■ Carminativa ■ Probiotika
Psyche (Schmerzschwellenanhebung, Stimmungsaufhellung)	■ Trizyklische Antidepressiva (TZA) ■ Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRI)
Bauchschmerzen	■ Spasmolytika ■ Phytotherapeutika ■ Probiotika ■ Antidepressiva

*Die Zulassungen sollten beachtet werden

Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen

Diese Symptome sind Ausdruck der Empfindung des Patienten. Zu den dyspeptischen Beschwerden gehören epigastrische Schmerzen, manchmal von brennender Qualität, postprandiales Völlegefühl, frühe Sättigung, Blähungen im Oberbauch, epigastrisches Brennen, Übelkeit, Erbrechen und Luftaufstoßen. Grundsätzlich können dyspeptische Beschwerden akut, beispielsweise bei einer Gastroenteritis, oder chronisch auftreten und sie können organische (z. B. Ulkus, Refluxerkrankung, Pankreaserkrankung, Herzmuskelerkrankungen) oder funktionelle Ursachen haben. Von einer *funktionellen Dyspepsie* spricht man immer dann, wenn durch die üblichen diagnostischen Verfahren keine organische, systemische oder metabolische Ursache der Beschwerden gefunden werden kann. Zurzeit werden veränderte Motorfunktionen, eine veränderte viszerale Perzeption (Hyperalgesie), eine veränderte zentrale Reizverarbeitung, eine Helicobacter-pylori-Infektion, eine verminderte Fundus-Akkommodation mit erhöhter Wandspannung, eine antrale Hypomotilität mit verzögerter Magenentleerung beziehungsweise – ähnlich wie beim Reizdarmsyndrom – eine postinfektiöse Ursache vermutet.

Alle Patienten mit neu aufgetretener Dyspepsie, mit Alarmsymptomen (Gewichtsverlust, Blutung) bzw. einem Alter über 55 Jahre sollten gastroskopiert werden. Auch bei der funktionellen Dyspepsie lohnt die frühe Endoskopie, da sie die Patienten vor Tumorängsten befreien, die Patientenzufriedenheit steigern und die Arztbesuche und Kosten senken kann. Eine probatorische PPI-Therapie sollte bei der funktionellen Dyspepsie unterbleiben, da sie in der Regel nicht wirksam ist, eine hohe Placebo-Rate besteht und das abrupte Absetzen Beschwerden verursachen kann (acid rebound). Eine Helicobacter-pylori-Testung mit Eradikation kann durchgeführt werden, aber auch hier beträgt die Ansprechrate nur 10 %. Diätetische Maßnahmen beinhalten mehrere kleinere Mahlzeiten und das Vermeiden von Fett und scharfen Gewürzen. Die medikamentöse Therapie soll-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

te, auch in Kenntnis der oben angeführten Einschränkungen, symptomorientiert sein (**Tab. 2**).

Meteorismus

Klinisch relevanter Meteorismus, das heißt das subjektive Gefühl der Bauchdistension, kann in Verbindung mit funktionellen Darmerkrankungen (Reizdarmsyndrom, Reizmagen) oder isoliert auftreten. Im letzteren Fall spricht man von funktionellem Meteorismus (functional bloating). Blähungen sind häufig mit früher Sättigung und/oder Übelkeit assoziiert. Nach heutigen Vorstellungen sollte grundsätzlich zwischen Blähungen und vermehrter Flatulenz unterschieden werden. Blähungen treten in der Regel durch eine Passageverlangsamung und/oder Hypersensitivität des Verdauungstrakts auf, während eine vermehrte Flatulenz durch einen gesteigerten Gastransport bedingt zu sein scheint. Bei der Therapie (**Tab. 3**) des Meteorismus sollten zunächst Allgemeinmaßnahmen mit Aufklärung über mögliche Mechanismen (Luftschlucken), Verhaltensänderungen (Vermeiden von hastigem Essen und voluminösen Mahlzeiten, autogenes Training), Diätetik (fettarme Mahlzeiten, mehrere kleinere Mahlzeiten, Vermeidung von natürlichen Ballaststoffen) versucht werden. Medikamentös können oberflächenaktive Substanzen, Phytotherapeutika, Prokinetika bzw. Probiotika eingesetzt werden. Im Einzelfall kann auch eine Stuhlnormalisierung durch Laxanzien bzw. die Behandlung von Stuhlentleerungsstörungen (outlet obstruction) hilfreich sein, da ein stuhlgefülltes Kolon über retrograde Nervenreflexe die Magenentleerung und den Dünndarmtransit verzögert.

Tab. 3. Medikamentöse Therapiestrategien* von Blähungen

Carminativa
Phytotherapeutika
Antibiotika (Rifaximin bei bakterieller Dünndarmfehlbesiedlung)
Probiotika

*Die Zulassungen sollten beachtet werden

Obstipation

Die chronische Obstipation ist eine der häufigsten Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung. Bei großer Schwankungsbreite der normalen täglichen bzw. wöchentlichen Stuhlfrequenz empfinden Patienten häufig eine erschwerte Stuhlentleerung mit der Notwendigkeit des Pressens als Obstipation. Grundsätzlich ist zwischen einer Obstipation mit verlangsamter Dickdarmpassage (slow-transit constipation) und einer Obstipation bei anorektaler Entleerungsstörung (outlet obstruction) zu differenzieren. Häufig treten beide Formen der Obstipation auch kombiniert auf. Mit der chronischen Obstipation sind häufig weitere Symptome wie die Stuhlinkontinenz verbunden, nach der gezielt gefragt werden muss. Es besteht eine große (ca. 80 %) Überlappung mit dem Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp (RDS-O).

Entgegen früheren Vorstellungen gibt es in der Literatur keine Belege für eine „Autointoxikation" durch Stuhl, eine Laxanziengewöhnung mit vermehrter Darmträgheit, eine Laxanzien-induzierte Darmschädigung, eine Schädigung der Darmnerven oder eine „Reboundobstipation" nach Absetzen von Laxanzien. Die Melanosis coli (Dunkelfärbung der Dickdarmschleimhaut) ist harmlos, prinzipiell reversibel und Folge einer längeren Einnahme von Anthrachinonen. Ebenfalls sind ein elongiertes Kolon (Dolichokolon) oder eine verminderte Ballaststoffeinnahme in der Regel keine Ursache für eine Obstipation. Geschlechtshormone und eine Hypothyreose haben nur einen begrenzten/seltenen Einfluss auf die Stuhlpassage. Obwohl der therapeutische Effekt einer gesteigerten Flüssigkeits- bzw. Ballaststoffzufuhr, vermehrter körperlicher Aktivität oder Gewichtsreduktion auf die Obstipation gering ist, werden sie zunächst im Rahmen der Allgemeinmaßnahmen empfohlen (**Tab. 4**). Hierzu gehört ebenfalls der Hinweis an den Patienten, dass ein über mehrere Tage ausbleibender Stuhlgang ohne Krankheitsrelevanz ist. Es sollte gezielt nach obstipationsauslösenden Medikamenten gefahndet werden. Bei der Auswahl von Ballaststoffen sollte spezielle Aufmerksamkeit auf nichtblähende Präparate (z. B. lösliche Ballaststoffe) gelegt werden. Beim Einsatz von Laxanzien eignen sich zunächst osmotische Laxanzien in Form von nicht resorbierbaren Mono- und Disacchariden (z. B. Lactulose), salinischen Laxanzien und besonders wasserbindenden Polyethylenglycolen, (PEG). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Macrogole erst nach mehreren Tagen der Einnahme ihre stuhlfördernde Wirkung erzielen. Schließlich können stimulierenden Laxanzien (Diphenylmethan-Derivate, konjugierte Anthrachinon-Derivate) eingesetzt werden. Sie vermindern die Flüssigkeitsresorption, stimulieren die Mo-

Tab. 4. Medikamentöse Therapiestrategien* der Obstipation (slow-transit constipation, outlet obstruction)

Lösliche Ballaststoffe
Osmotische Laxanzien vom Macrogol-Typ
Aktive Laxanzien
Koloprokinetika
Sekretagoga
Probiotika
Phytotherapeutika
Verhinderung Opioid-induzierte Obstipation (Naloxon, PAMORAs)
Obstruktives Defäkationssyndrom (OSD) ■ Toilettentraining (Mikroklysmen/Lecicarbon supp.) ■ Stuhlregulierung (lösliche Ballaststoffe/Laxanzien)

*Die Zulassungen sollten beachtet werden

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tilität und die Prostaglandin-Freisetzung. Bei regelhaftem Gebrauch sind diese aktiven Laxanzien gute Therapieoptionen für schwere Formen der Obstipation. Die Wirkung von Prokinetika (Prostaglandin-E_1-Agonisten [Misoprostol], Makrolid-Antibiotika, Bethanechol) auf den Dickdarm ist begrenzt. Die Stellung der Probiotika bei der Therapie der Obstipation ist zurzeit noch unklar.

In letzter Zeit wurden neue medikamentöse Wirkprinzipien bei der Behandlung der Obstipation untersucht. Zu diesen Präparaten gehören Lubiproston, Linaclotid und Prucaloprid. Lubiproston (Amitiza®) ist in den USA für Reizdarm mit Obstipation zugelassen und stimuliert spezifische Chloridkanäle (CIC-2) an der apikalen Seite des Epithels. Linaclotid (Constella®) ist in Deutschland für das obstipierte Reizdarmsyndrom zugelassen, wird aber nicht vertrieben. Es erhöht die Chloridsekretion im Kolon durch Aktivierung der Guanylatcyclase und hemmt wahrscheinlich die periphere Schmerzübertragung. Das Koloprokinetikum Prucaloprid (Resolor®) ist für Patienten mit therapierefraktärer Obstipation zugelassen.

Stuhlentleerungsstörungen (outlet obstruction, Inkontinenz)

Anorektale Funktionsstörungen führen zu den Leitsymptomen der Obstipation (outlet obstruction) und der Stuhlinkontinenz. Häufig geben die Patienten auf Nachfrage das Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung sowie die Entleerung kleinerer Stuhlportionen an und interpretieren dies als Durchfall. Die Therapie richtet sich nach der jeweiligen Symptomatik und sollte multidisziplinär in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen, Chirurgen, Gynäkologen, Urologen, Physiotherapeuten und Psychologen erfolgen (**Tab. 4**).

Bei Stuhlentleerungsstörungen sollte immer eine Ernährungsberatung mit eventueller Substitution von löslichen Ballaststoffen erfolgen und eine Lactoseintoleranz ausgeschlossen werden. Ziel ist die Konsistenzvermehrung des Stuhls, wodurch die Entleerung erleichtert und Inkontinenzepisoden vermindert werden. Bestehen Hinweise auf eine unvollständige Entleerung, Prolaps bzw. Überlaufinkontinenz, kann eine sogenannte Verhaltenstherapie und/oder ein Toilettentraining eingesetzt werden. Hierbei versucht der Patient das Pressen während der Defäkation zu vermeiden und zu definierten Zeiten über die Applikation von Klysmen bzw. Kohlenstoffdioxid-bildenden Zäpfchen (Lecicarbon-CO_2-Zäpfchen) den Enddarm vollständig zu entleeren. Sinnvoll ist auch im Einzelfall, die Stuhlimpaktierung durch einen Hebe-Senkeinlauf zu beseitigen. Ergänzend kann ein Beckenbodentraining und ein Biofeedback-Training (spastischer Beckenboden) eingesetzt werden. Osmotische Laxanzien (s. o.) können im Einzelfall ebenfalls hilfreich sein.

Diarrhö

Bei der funktionellen Diarrhö liegen in der Regel die klassischen Durchfallkriterien wie vermehrte Stuhlfrequenz (> 3 Stuhlgänge/Tag), vermehrtes Stuhlgewicht (> 200 g/Tag) oder vermehrtes Stuhlfett (> 7 g/Tag) nicht vor. Die Patienten klagen vielmehr über häufigere kleinere Stuhlportionen verminderter Konsistenz, die mit dem Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung (s. o.) einhergehen können und eine Stuhlentleerungsstörung vermuten lassen. Häufiges Begleitsymptom sind ebenfalls Meteorismus und vermehrte Darmgeräusche. Es besteht eine große Überlappung zum Reizdarmsyndrom vom Diarrhö-Typ (IBS-D). Nach einer genauen Anamnese mit Erfassung der Stuhlfrequenz, der Stuhlkonsistenz, der Begleitsymptomatik, Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Nahrungsunverträglichkeiten, Auslandsaufenthalten und Medikamenteneinnahme sollten zunächst organische Ursachen (u. a. Infektionen, Sprue, kollagene oder lymphozytäre Kolitis) durch Stuhldiagnostik, obere und untere gastrointestinale Endoskopie mit Stufenbiopsien bzw. Wasserstoffatemtest (Milchzuckerunverträglichkeit, bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung) ausgeschlossen werden. Die Therapie sollte stufenweise erfolgen und beinhaltet zunächst diätetische Empfehlungen mit Optimierung der Ballaststoffzufuhr (Flohsamen, lösliche Ballaststoffe) zur Verbesserung der Stuhlkonsistenz (**Tab. 5**). Durch Adaptation der Lebensweise soll bei Vorliegen von Stuhlentleerungsstörungen die kontrollierte Stuhlentleerung (z. B. Toilettentraining) erreicht werden. Im Einzelfall kann die Bindung durch Gallensäuren (Colestyramin) hilfreich sein. Bei Schmerzen und imperativem Stuhldrang eignen sich häufig trizyklische Antidepressiva, die durch ihren anticholinergen Effekt die Symptomatik verbessern können. Das peripher wirkende Opioid Loperamid kann durch Verlangsamung des Kolontransits mit vermehrter Flüssigkeitsresorption und Relaxation der Darmwand zur Verminderung der Stuhlfrequenz und Erhöhung der Stuhlkonsistenz führen. Codeinsulfat und Tinctura opii sollten bei der funktionellen Diarrhö und Ausschluss von organischen Ursachen keine Rolle spielen.

Beim IBS-D wurden in der letzten Zeit einige neue medikamentöse Therapiestrategien beschrieben. Hierzu gehört die Therapie mit Gallensäurebindern (s. o.) [3, 4], mit dem

Tab. 5. Medikamentöse Therapiestrategien* der funktionellen Diarrhö

Lösliche Ballaststoffe
Gallensäurebinder
Loperamid
Probiotika
Trizyklische Antidepressiva (anticholinerger Effekt, Schmerzreduktion, Reduktion imperativer Stuhldrang)

*Die Zulassungen sollten beachtet werden

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

5-HT_3-Rezeptorantagonisten Ondansetron [17] bzw. mit Eluxadolin, einem μ- und κ-Opioid-Rezeptoragonisten und δ-Opioid-Rezeptorantagonisten [23].

Interessenkonflikterklärung
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Functional gastrointestinal disorders
Functional gastrointestinal disorders are among the most frequent disorders seen in hospital and clinical practice and may be classified according to the Rome IV criteria. After exclusion of organic diseases, the therapy of functional gastrointestinal disorders should be symptom-based, individualized and temporary. There might be a great overlap of symptoms (pain, discomfort, dyspepsia, nausea, vomiting, meteorism, constipation, straining, diarrhea) very often associated with visceral hypersensitivity. In addition, symptoms and altered function may show only poor correlation. Despite the frequent demand of pharmacotherapy most drugs are not approved for the treatment of functional gastrointestinal disorders.

Key words: Functional gastrointestinal disorders, visceral hypersensitivity, dyspepsia, meteorism, constipation, straining, diarrhea, pharmacotherapy

Prof. Dr. med. Thomas Frieling,
Direktor Medizinische Klinik II,
Helios Klinikum

Literatur

1. Andresen V, Enck P, Frieling T, et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation. Z Gastroenterol 2013;51:651–72.
2. Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. Gut 2016;65:82–90.
3. Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. Gut and Liver 2015;9:332–9.
4. Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 2014;592:2967–80.
5. Cremonini F. Standardized herbal treatments on functional bowel disorders: moving from putative mechanisms of action to controlled clinical trials. Neurogastroenterol Motil 2014;26:893–900.
6. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? Gut 2016;65:169–78.
7. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262–79.
8. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16014.
9. Enck P, Mazurak N. Nichtmedikamentöse Therapie des Reizdarmsyndroms. Der Gastroenterologe 2017;12:141–9.
10. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen PL, et al. S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. Gastroenterol 2016; 54:327–63.
11. Frieling T, Fried M. Reizdarm und Reizmagen. Der Gastroenterologe 2017;12:106–7.
12. Frieling T, Schemann M, Pehl C. Das Reizdarmsyndrom – eine Fehlbezeichnung ? Z Gastroenterol 2011;49:577–8.
13. Frieling T, Schemann M. Reizdarmsyndrom – Epidemiologie und Pathophysiologie. Der Gastroenterologe 2013;8:405–16.
14. Frieling T. Butylscopolamin. Neue Daten zu einem etablierten Medikament. Gegen Krämpfe. Dtsch Apo Ztg 2014;154(8):64–7.
15. Frieling T. Chronische Obstipation. Dtsch Apo Ztg 2014;154(4):64–8.
16. Frieling T. Motilität und Alter. Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen und Alter. Z Gastroenterologie 2011;49:47–53.
17. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut 2014;63:1617–25.
18. GFK Marktforschung Nürnberg. Die 100 wichtigsten Krankheiten. Woran die Deutschen nach Selbsteinschätzung leiden. Apothekenumschau 1/2006.
19. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomized placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). Gut 2016;65:91–9.
20. Layer P, Andresen V, Pehl C, et al. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. Z Gastroenterol 2011;49:237–93.
21. Lee N, Wald A. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linaclotide. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011;7:651–9.
22. Leifeld L, Germer CT, Böhm S, et al. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis. Z Gastroenterol 2014;52:663–710.
23. Lembo AJ1, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. N Engl J Med 2016;374:242–53.
24. Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. Drug Des Devel Ther 2015;9:2215–31.
25. Li F, Fu T, Tong WD, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2016;91:456–68.
26. Lu Y, Chen M, Huang Z, Tang C. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0157798.
27. Madisch A, Andresen V, Labenz J, et al. Funktionelle Dyspepsie – Neues und Bewährtes. Dtsch Ärztebl 2017 (im Druck).
28. Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic therapy of the irritable bowel syndrome: Why is the evidence still poor and what can be done about it? J Neurogastroenterol Motil 2015;21:471–85.
29. Molderings GJ, Homann J, Brettner S, et al. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. Dtsch Med Wochenschr 2014;139:1523–34.
30. Müller-Lissner S. Opiatinduzierte Obstipation – Mechanismen, Relevanz und Behandlung. Dtsch Med Wochenschr 2013;138:2207–11.
31. Ostertag D, Buhner S, Michel K, et al. Reduced responses of submucous neurons from irritable bowel syndrome patients to a cocktail containing histamine, serotonin, TNF-α, and tryptase (IBS-cocktail). Front Neurosci 2015;9:465.
32. Paine P, McLaughlin J, Lal S. Review article: the assessment and management of chronic severe gastrointestinal dysmotility in adults. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:1209–29.
33. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:37–49.
34. Schemann M, Michel K, Zeller F, et al. Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. Phytomedicine 2006;13(Suppl 5):90–9.
35. Schemann M. Reizdarm und Reizmagen-Pathophysiologie und Biomarker. Der Gastroenterologe 2017;12:114–29.
36. Schindler V, Pohl D. Medikamentöse Therapien bei Reizmagen und Reizdarm. Der Gastroenterologe 2017;12:135–40.
37. www.gesundheitsinformation.de/was-hilft-bei-reizdarm-und-was-nicht.2269.de.html?part=behandlung-vy.
38. www.nice.org.uk/guidance/CG122.
39. Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0127815.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Essential zum Restless-Legs-Syndrom – eine leitlinienorientierte Übersicht

Prof. Dr. Carsten Culmsee, Marburg

Das „essential" gibt auf 34 Seiten eine straff gefasste Übersicht zur historischen Entwicklung, Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie Restless-Legs-Syndroms (RLS). Das RLS ist eine bedeutende Erkrankung – mit einer Prävalenz von 3 bis 10 % ist es tatsächlich eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in unserer Gesellschaft. Das RLS ist durch einen erheblichen Bewegungsdrang der Beine gekennzeichnet, selten auch mit Beteiligung der Arme. Vor allem in Ruhesituationen und nachts kommt es zu unangenehmen bis qualvollen Unruhe-, Spannungs- und Druckgefühlen in den Beinen, die nur durch Bewegung zu lindern sind. Diese Symptomatik bedingt entsprechend erhebliche Einschlaf- und Durchschlafstörungen. Bei erzwungenen Ruhephasen wie Bus- oder Flugreisen, Theaterbesuchen oder Hämodialyse-Sitzungen können sich Bewegungsdrang und Missempfindungen bis hin zu unerträglichen Schmerzzuständen und Krämpfen steigern. Von der Erkrankung sind überwiegend Frauen betroffen; die Symptome manifestieren sich in jedem Lebensalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Die Ursachen des RLS sind immer noch wenig verstanden, es gibt aber offenbar eine familiäre Häufung der Erkrankung, was auf eine genetische Komponente hindeutet. Als gesichert gilt, dass Störungen des Eisenstoffwechsels im Gehirn zu Störungen der Funktion dopaminerger Neurone führt, die Grundlage der Bewegungsstörung sind. Zudem kann RLS sekundär bei Eisenmangel, Niereninsuffizienz und Schwangerschaft auftreten. In der Therapie sind nach Leitlinie Dopaminagonisten erste Wahl und daneben auch Opiate und Antikonvulsiva etabliert.

Das vorliegende „essential" gibt für Studierende der Medizin und Pharmazie sowie für Fachärzte aller Fachrichtungen auf 34 Seiten einen straffen und sehr flüssig geschriebenen Überblick über diese bedeutende Bewegungs- und Schlafstörung.

Die klare Gliederung erlaubt einen schnellen Zugriff auf Aspekte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie und liefert so den geforderten essenziellen Überblick über die Erkrankung. Die Reihenfolge einzelner Kapitel ist stellenweise eigenwillig – so sollte die Zusammenfassung doch etwas ausführlicher ausfallen und den übrigen Kapiteln zur schnellen und übersichtlichen Orientierung vorangestellt werden. Dadurch wäre eine entsprechende Einführung in die Gliederung des „essentials" und für Begriffe möglich. Der Begriff der Augmentation wird beispielsweise schon früh im Text verwendet, aber erst später definiert und ausführlich erklärt. Auch das Kapitel 5.6 (Verlauf) ist an die Erläuterung der Therapie angehängt und wirkt dort deplatziert. Die Darstellung der Ätiologie im Kapitel 3 ist an manchen Stellen ungenau; die Bedeutung des Opioidsystems, das in der Pathogenese und Therapie des RLS durchaus relevant ist, wird umständlich dargestellt und der Eisenmangel führt nicht wie dargestellt zur Schädigung dopaminerger Gene, sondern beeinflusst die Genregulation in den dopaminergen Neuronen. In der Übersicht zur Pharmakotherapie fehlt das Gabapentin. Auf weitere aktuelle Therapieentwicklungen wird ebenfalls nicht eingegangen. Insgesamt erfüllt das „essential" aber in vollem Maße den Anspruch und liefert für Studierende, Dozierende und Ärzte einen raschen und umfassenden Überblick über Erkrankungsmerkmale, Diagnostik und Therapie des RLS. Allerdings gleicht das „essential" sowohl bezüglich Umfang als auch Informationsgehalt weitgehend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie auf dem Stand von 2012. Daher erscheint der Preis des Büchleins von 9,99 Euro zwar grundsätzlich angemessen, kann aber – auch in der günstigeren E-Book-Version – mit der frei zugänglichen und vergleichbar informativen Leitlinie kaum konkurrieren.

Das Restless-Legs-Syndrom
Ein Überblick für Ärzte aller Fachrichtungen

Von Veronika Schneider. Springer-Verlag, Berlin, 2017. 35 Seiten, 2 Schwarz-weiß-Abbildungen.
E-Book 4,99 Euro. ISBN 978-3-658-18244-1.
Kartoniert 9,99 Euro. ISBN 978-3-658-18243-4.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Funktionsstörungen und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen

Fragen zum Thema

1. Funktionsstörungen („Motilitätsstörungen“) im Verdauungstrakt beinhalten *nicht*

A. klar definierte und messbare Dysfunktionen
B. das Globusgefühl
C. die Achalasie der Speiseröhre
D. die Stuhlentleerungsstörung mit Analsphinkterschwäche

2. Funktionelle Erkrankungen sind *nicht*

A. funktionelle Dyspepsie
B. Reizdarmsyndrom
C. Obstipation bei Tumorstenose
D. funktionelle Blähungen

3. Diagnostik und Grundlagenforschung zeigen bei den funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen

A. häufig pathophysiologisch klar definierte Erkrankungen
B. keine Überschneidungen zum Mastzellmediatorsyndrom
C. eine verminderte Gallensäurenausscheidung im Stuhl bei einigen Reizdarmpatienten
D. in der Klinik spezifische Veränderungen des Mikrobioms

4. Folgende Faktoren spielen bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen selten eine Rolle:

A. Nahrungsbedingte Beschwerden
B. Überlappungen mit der Zöliakie, der chologenen Diarrhö oder dem Histaminintoleranz-Syndrom (HIS)
C. Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen
D. Unverträglichkeiten z. B. gegenüber Milchzucker oder Sorbit

5. Welche Aussage ist *richtig*? Bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen ist

A. nach Ausschluss einer Zöliakie die Gluten- bzw. Weizenempfindlichkeit ebenfalls ausgeschlossen
B. eine Unverträglichkeit gegenüber fermentierbaren Kohlenhydraten (FODMAP) zu vernachlässigen
C. die Untersuchung von IgG-Titern auf Nahrungsmittelallergene zu empfehlen
D. eine Störung des enterischen Nervensystems zu vermuten

6. Welche Aussage ist *falsch*?

A. Charakteristisch für funktionelle Darmbeschwerden ist die niedrige Placebo-Rate
B. Die meisten Medikamente müssen bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen off Label eingesetzt werden
C. Die medikamentöse Therapie ist symptomorientiert
D. Klinisch können Kombinationen von medikamentösen bzw. nichtmedikamentösen Therapiestrategien versucht werden

7. Welche Aussage ist *richtig*?

A. Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist keine Motilitätsstörung
B. Die geschwächte Barriere zwischen Magen und Ösophagus spielt bei GERD eine untergeordnete Rolle
C. Reflux kann keine nichtkardialen Thoraxschmerzen erzeugen
D. Die Behandlung durch Protonenpumpenhemmer, Alginate bzw. Antazida ist bei GERD eine symptomatische Therapie

8. Welche Aussage ist *falsch*?

A. Die Schmerztherapie bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen sollte durch Spasmolytika erfolgen
B. Viele gastrointestinale Funktionsstörungen und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen sind mit propulsiven Motilitätsstörungen assoziiert
C. Prokinetika werden zur Behandlung einer reduzierten GI-Motilität eingesetzt; hierbei ist die Wirkungsweise immer gleich
D. 5-HT_4-Rezeptoragonisten erhöhen die Ausschüttung von Acetylcholin durch die präsynaptische Stimulation der 5-HT_4-Rezeptoren.

9. Welche Aussage zu Laxanzien ist *richtig*?

A. Laxanzien bewirken auf pharmakologischem oder physikochemischem Weg eine Volumenabnahme und Konsistenzzunahme des Stuhls
B. Laxanzien führen zu einer Beschleunigung des Kolontransits
C. Die genaue Dosis der Laxanzien sowie die Häufigkeit ihrer Einnahme richten sich nicht nach den Bedürfnissen des Patienten
D. Laxanzien sind gefährliche Medikamente

10. Welche Aussage zu Antibiotika, Probiotika bzw. fäkalem Mikrobiomtransfer ist *richtig*?

A. Bei den funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen spielt das Mikrobiom keine Rolle
B. Reizdarmpatienten weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine andere Zusammensetzung bzw. eine vermehrte Diversität der Mikrobiota auf
C. Eine klinisch nutzbare Diagnostik zur individuellen Charakterisierung der Mikrobiota liegt zurzeit nicht vor
D. Probiotika sollten nicht probatorisch eingesetzt werden

Auflösung aus Heft 6/2017:
1C, 2A, 3C, 4B, 5B, 6D, 7C, 8A, 9B, 10A
Auflösung aus Heft 7-8/2017:
1D, 2C, 3B, 4A, 5D, 6D, 7B, 8A, 9B, 10B

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

Punkte sammeln mit der AMT

Funktionsstörungen und funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2016/341; 1. 1. 2017–15. 1. 2018) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname — Abonnentennummer*

Straße

PLZ / Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben — Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter http://www.arzneimitteltherapie.de unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung" möglich. Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen
sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum — Stempel / Unterschrift AMT-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Oktober 2017** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

NOAK – Gerinnungsmanagement bei schweren Blutungen

Andreas Rank, Augsburg, Hans-Christoph Diener, Essen, und Erhard Hiller, München

Seit Zulassung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzien (NOAKs) haben diese im klinischen Alltag ihren festen Platz in der Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, bei Patienten mit tiefer Venenthrombose und Lungenembolie sowie bei orthopädischen Patienten mit Knie- und Hüftgelenksersatz zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie gefunden. Sowohl in den entsprechenden Zulassungsstudien wie auch in prospektiven Registern weisen Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban grundsätzlich ein niedrigeres Risiko für schwerwiegende Blutungen im Vergleich mit den klassischen oralen Antikoagulanzien auf. Dieser Übersichtsartikel fasst die vorliegenden Daten zu Häufigkeit und Organverteilungsmuster von Blutungsereignissen sowie relevante Kontraindikation gegenüber dem Einsatz von NOAKs zusammen. Im Blutungsfall steht mit Idarucizumab mittlerweile das erste Antidot für Dabigatran zur Verfügung, die Zulassung von Andexanet alfa als umfassendes Antidot gegen Anti-Xa-Inhibitoren wird Ende 2017 erwartet. Im Vordergrund der Therapie von Blutungskomplikationen unter NOAKs stehen aber weiterhin die Gabe plasmatischer Gerinnungsfaktoren sowie die chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention.

Arzeimitteltherapie 2017;35:321–7.

Pharmakodynamik und -kinetik der NOAK

Die direkten oralen Antikoagulanzien, in ihrer aktuellen Bezeichnung auch Nicht-Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzien (NOAKs) genannt, haben nach ihrer Zulassung innerhalb kurzer Zeit einen festen Platz im klinischen Alltag gefunden. Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban inhibieren als direkte Anti-Xa-Hemmer den aktivierten Faktor X unabhängig von Antithrombin. Das unterscheidet sie von Heparinen oder Fondaparinux. Dabigatran als direkter Anti-IIa-Hemmer ist bisher das einzige zugelassene orale Antikoagulans, das zirkulierendes Thrombin inhibiert, ebenfalls ohne Mitwirkung von Antithrombin. Alle vier NOAKs erreichen zwei bis vier Stunden nach oraler Einnahme ihren Plasmaspitzenspiegel. Anschließend fällt ihre Konzentration im Wesentlichen durch renale Elimination nach teilweiser hepatischer Metabolisierung zunächst rasch und dann langsamer ab [26]. Nach 12 bis 24 Stunden nähern sich die Plasmakonzentrationen wieder ihrem Ausgangwert an, sodass ihre Pharmakokinetik denen der niedermolekularen Heparine sehr ähnelt. Somit ist ein Wechsel zwischen diesen beiden Substanzgruppen in der Regel in unveränderten zeitlichen Intervallen möglich. Bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren NOAKs ebenso wie bei insuffizienter Leberfunktion. Speziell bei Dabigatran ist zu beachten, dass die Absorption pH-abhängig ist und bei simultaner Einnahme von Protonenpumpenhemmern reduziert sein kann [3]. Wichtige Komedikationen, die es bei der Einnahme von Apixaban und Rivaroxaban zu beachten gilt, sind Pharmaka, die wie diese über das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym CYP3A3 metabolisiert werden (Amiodaron, Verapamil, Azole u. a.). Die gleichzeitige Einnahme kann zu einer relevanten Erhöhung der Plasmaspiegel von Apixaban und Rivaroxaban führen. Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, mithilfe der Messung der Plasmakonzentration des verwendeten NOAKs die antikoagulatorische Wirkung und deren Verlauf abzuschätzen. Dabei ist essenziell, die genaue Dosierung, den Einnahmezeitpunkt und die Nieren- beziehungsweise Leberfunktion des Patienten zu berücksichtigen [1].

Aktueller Zulassungsstatus der NOAK

Alle vier genannten NOAKs sind in der Primärprophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) nur im Rahmen orthopädischer Operationen der unteren Extremität zugelassen. Bei Gelenkersatz von Knie oder Hüfte waren alle

Priv.-Doz. Dr. Andreas Rank, 2. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg, Stenglinstraße 2 , 86156 Augsburg,
E-Mail: Andreas.Rank@klinikum-augsburg.de
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 5, 45147 Essen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, Medizinisches Zentrum für Hämatologie und Onkologie, München MVZ GmbH, Winthirstraße 7, 80639 München

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

vier NOAK bei der peri- und postoperativen Verhinderung thromboembolischer Ereignisse gegenüber dem niedermolekularen Heparin (NMH) Enoxaparin als Vergleichsantikoagulans nicht unterlegen. Auch ergab sich gegenüber Enoxaparin in den Dosierungen für Thromboseprophylaxe kein erhöhtes Blutungsrisiko.

Während der Einsatz eines NOAKs bei äquivalenten operativen Eingriffen diskutiert werden kann, muss bei internistischen Patienten, die aufgrund einer Immobilisation einer prophylaktischen Antikoagulation bedürfen, vom Gebrauch der NOAKs abgeraten werden. Hier zeigte sich in der *Adopt-Studie* [8] ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV), akuter infektiöser oder respiratorischer Erkrankung, aktivem Malignom oder ischämischem Schlaganfall, die jeweils mindestens einen Tag immobilisiert waren. Dieses erhöhte Sicherheitsrisiko führte zum vorzeitigen Abbruch der geplanten Zulassungsstudie für den internistischen Bereich der Thromboseprophylaxe von Apixaban. Aus dem gleichen Grund musste auch die *Magellan-Studie* [4] abgebrochen werden, die eine Zulassung von Rivaroxaban im internistischen Bereich zum Ziel hatte.

Für die Therapie beziehungsweise Sekundärprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenarterienembolien haben alle genannten NOAKs in den entsprechenden Zulassungsstudien ihre Nichtunterlegenheit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten bewiesen. Zu beachten sind die unterschiedlichen Dosierungen zu Beginn und im weiteren Verlauf sowie die Vormedikation mit einem niedermolekularen Heparin für einige Tage vor dem Einsatz von Dabigatran und Edoxaban. Eine Übersicht zu den genauen Dosierungen in Primär- wie auch in der Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolie gibt **Tabelle 1**. Hier sind auch die Dosisangaben für die Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufgeführt.

Bei der Schlaganfallprophylaxe ist zu beachten, dass NOAKs bei Patienten mit Klappenersatz aufgrund eines erhöhten Risikos für zerebrale Ischämien und systemische Embolien, im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten, kontraindiziert sind [23].

Tab. 1. Indikationsabhängige Dosierung der NOAKs

Arzneistoff (Markenname)	Indikation	Empfohlene Dosierung
Rivaroxaban (Xarelto®)	Orthopäd. Prophylaxe	1 × 10 mg
	Therapie venöser Thromboembolien	2 × 15 mg (21 Tage) → 1 × 20 mg
	Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF	1 × 20 mg
Apixaban (Eliquis®)	Orthopäd. Prophylaxe	2 × 2,5 mg
	Therapie venöser Thromboembolien	2 × 10 mg (7 Tage) → 2 × 5 mg
	Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF	2 × 5 mg
Edoxaban (Lixiana®)	Orthopäd. Prophylaxe	1 × 30 mg
	Therapie venöser Thromboembolien	NMH (5 Tage) → 1 × 60 mg
	Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF	1 × 60 mg
Dabigatran (Pradaxa®)	Orthopäd. Prophylaxe	1 × 220 mg
	Therapie venöser Thromboembolien	NMH (5 Tage) → 2 × 150 mg
	Schlaganfall-Prophylaxe bei VHF	2 × 150 mg

VHF: Vorhofflimmern; NMH: niedermolekulares Heparin

Real-Life-Daten aus Registeranalysen

Der weitverbreitete Einsatz von NOAKs ermöglicht zunehmend Vergleiche aus dem klinischen Alltag mit Studiendaten hinsichtlich Effektivität und Sicherheit. So wurde eine große, wenn auch retrospektive Datenanalyse aus dem amerikanischen Gesundheitsregister mit mehr als 75 000 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern, die mit Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban antikoaguliert und in einer Match-Pair-Analyse mit Patienten unter einer Warfarin-Prophylaxe verglichen wurden, publiziert [28]. Für Apixaban zeigte sich bezüglich des Verhinderns eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie ein gegenüber der entsprechenden Phase-III-Zulassungsstudie ähnlicher Vorteil gegenüber Warfarin (Real-Life-Studie: 1,33 vs. 1,66 pro 100 Patientenjahre, Zulassungsstudie [9]: 1,27 vs. 1,60 pro 100 Patientenjahre).

Besonders wichtig ist, dass sich der vorteilhafte Einsatz von Apixaban gegenüber Warfarin auch in Bezug auf die Sicherheit in den Real-Life-Daten bestätigte. Pro 100 Patientenjahren kam es zu 2,33 schwerwiegenden Blutungsereignissen in der Apixaban-Gruppe, jedoch zu 4,46 Ereignissen in der mit Warfarin antikoagulierten Patientengruppe (in der Zulassungsstudie: 2,13 vs. 3,09). Für Dabigatran und Rivaroxaban zeigten sich äquivalente Effektivitätsdaten im Vergleich mit Warfarin. Schwerwiegende Blutungen traten in dieser Analyse beim Einsatz von Dabigatran seltener auf als mit dem Vitamin-K-Antagonisten (2,37 vs. 3,03 pro 100 Patientenjahre). Für Rivaroxaban ergaben sich diesbezüglich keine Unterschiede.

Als Abbild für das deutsche Gesundheitssystem werden seit einigen Jahren prospektiv Daten für das NOAK-Register in Dresden gesammelt. Eine erste Analyse wurde für 1204 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern publiziert, die zur Schlaganfallprophylaxe Rivaroxaban einnahmen [11]. Auch hier zeigte sich eine im Vergleich mit den Zulassungsdaten ähnliche Effektivität bei der Vermeidung von Schlaganfällen und systemischer Embolien (jeweils 1,7 Ereignisse/100 Patientenjahre) wie auch beim Auftreten

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schwerwiegender Blutungskomplikationen (3,0/100 Patientenjahre im NOAK-Register und 3,6/100 Patientenjahre in der Rocket-AF-Studie [17]). Für Dabigatran geben die Dresdener Daten in dieser Indikation ebenfalls keinen Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko im Alltagsgebrauch [2].

Kontraindikationen für NOAK bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine abnehmende Nierenfunktion erhöht das Blutungsrisiko unter der Antikoagulation mit einem NOAK exponentiell. Während Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren, zeigte sich in den Real-Life-Daten des Dresdner NOAK-Registers dieses Problem überdeutlich. Obwohl die verschreibenden Ärzte die Dosis von Rivaroxaban bei Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) um 25 % reduzierten, was für etwa jeden dritten Patienten zutraf, war die Rate an schwerwiegenden Blutungen fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (4,5 vs. 2,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Aus diesen Zahlen könnte gefolgert werden, dass man bei niereninsuffizienten Patienten die NOAK-Dosis noch weiter senken sollte. Die Krux besteht aber in der Effektivität. In der oben genannten Registerauswertung wies die Patientengruppe mit der um 25 % verringerten Dosis eine doppelt so hohe Ereignisrate für einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder eine systemische Embolie auf (2,7 vs. 1,25 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

Zwischenfazit

Zusammengefasst lässt sich folgern, dass für Patienten mit (deutlich) eingeschränkter Nierenfunktion eine zumindest relative Kontraindikation für NOAKs besteht. Da insbesondere alte Patienten aufgrund ihrer geringeren Muskelmasse einen relativ niedrigen Serumcreatinin-Spiegel haben, sollte die Nierenfunktion immer mit der errechneten Creatinin-Clearance abgeschätzt und im Verlauf wiederholt bestimmt werden, um Änderungen der renalen Eliminationsfunktion rechtzeitig festzustellen.

Unterschiedliche Blutungsmanifestationen NOAK versus Vitamin-K-Antagonisten

Zusätzlich zum Nachweis eines geringeren Blutungsrisikos, das in den Zulassungsstudien der NOAKs gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten beobachtet und in den Registerdaten bestätigt wurde, zeigen sich insbesondere bei schwerwiegenden Blutungen Unterschiede in der Organmanifestation. Der größte Unterschied betrifft das zerebrale und fatal verlaufende Blutungsrisiko, das sich verglichen mit Phenprocumon (Marcumar®) oder Warfarin unter den NOAKs auf nahezu ein Drittel senken lässt. Diese Risikoreduktion war in den Studien zur Primärprophylaxe eines ischämischen Insults bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und auch bei Patienten zur Sekundärprophylaxe bei VTE-Patienten zu verzeichnen [24, 28]. Dagegen ergab sich dieser Vorteil nicht bei Blutungen im Gastrointestinaltrakt. Hier ist das Risiko bei beiden Substanzgruppen gleich groß. Die unterschiedlichen Blutungsmuster lassen sich im Wesentlichen auch aus den Daten des Dresdener NOAK-Registers herauslesen.

Maßnahmen bei Blutungskomplikationen unter NOAK

Bei Blutungen unter einer Antikoagulation mit einem NOAK ist es unbedingt erforderlich, herauszufinden, welches Präparat zu welchem Zeitpunkt in welcher Dosierung vom Patienten eingenommen wurde. Nur so ist es möglich, zusammen mit der Kenntnis über die Nieren- und Leberfunktion abzuschätzen, ob der NOAK-Spiegel im Serum weiter steigend oder bereits fallend ist. Zusätzlich sollte der aktuelle Plasmaspiegel des verwendeten Antikoagulans bestimmt werden. 12 bis 24 Stunden nach der letzten NOAK-Einnahme ist bei normaler renaler und hepatischer Clearance wieder mit einer normalisierten Hämostase zu rechnen. Eine Creatinin-Clearance von unter 60 ml/min erhöht diesen Zeitraum auf bis zu 48 Stunden, Werte von unter 30 ml/min auf mehr als 48 Stunden.

Bei leichten, nicht lebensbedrohlichen Blutungen reicht in der Regel eine mechanische oder chirurgische Blutstillung, unter gleichzeitiger Flüssigkeitssubstitution, aus. Gegebenenfalls sollte mittels Transfusionen einer bestehenden Anämie (Hb < 70 g/l) und Thrombozytopenie (< 50 G/l) oder Thrombozytopathie entgegengewirkt werden.

Bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen sollte zusätzlich auf eine suffiziente plasmatische Hämostase geachtet werden, was mit einer Substitution eines Prothrombinkomplex-Präparats [7] (in der Regel 2000 I. E. PPSB) und gegebenenfalls von Fibrinogen bei Plasmaspiegeln unter 1,5 g/l erreicht werden kann. Ergänzend empfiehlt sich die Gabe von Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure, 3-mal 1 g/24 Stunden), insbesondere bei venösen Blutungen. Die Gabe von Desmopressin kann in erster Linie bei arteriellen Blutungen helfen, diese zu stoppen. Im Einzelfall kann auch der Einsatz von aktiviertem Faktor VII erwogen werden (rFVIIa 90 µg/kg Körpergewicht [KG]). Seit einem Jahr steht bei Blutungskomplikationen durch Dabigatran das Antidot Idarucizumab (5 g als Kurzinfusion) zur Verfügung. Details hierzu werden weiter unten im Text beschrieben. Bei einer Blutung unter Apixaban oder Rivaroxaban, die beide eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweisen, kann

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

im Einzelfall eine Plasmapherese eine beschleunigte Senkung des Plasmaspiegels des jeweiligen Antikoagulans erzielen. Dieses Verfahren ist jedoch von der lokalen Verfügbarkeit abhängig und auch nur eingeschränkt praktikabel, da beim Legen des hierbei benötigten großlumigen Katheters die Gefahr besteht, eine weitere Blutungsquelle zu induzieren.

Neben diesen konservativen Maßnahmen ist je nach Blutungsquelle eine umgehende interventionelle Blutstillung (endoskopisch oder radiologisch-interventionell) oder ein chirurgischer Eingriff anzustreben. All die genannten Empfehlungen beruhen weniger auf klinischen Studiendaten als vielmehr der Übereinkunft von Expertenmeinungen [6].

Antagonisierung von NOAK vor Notfalleingriffen und bei Blutungskomplikationen

Bei normaler Nieren- und Leberfunktion können Notfalleingriffe frühestens 12 Stunden, besser 24 Stunden nach der letzten Einnahme eines NOAKs durchgeführt werden. Dennoch muss auch dann mit einer kompromittierten Hämostase gerechnet werden, die insbesondere bei großen Eingriffen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

Idarucizumab: Speziell für Dabigatran steht, wie erwähnt, mittlerweile das Antidot Idarucizumab zur Verfügung, das eingesetzt werden kann, wenn entweder eine schwerwiegende Blutungskomplikation auftritt oder für einen Notfalleingriff die Zeit bis zum Abklingen der antikoagulatorischen Wirkung nicht abgewartet werden kann [18] (**Abb. 1**). Idarucizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der nach intravenöser Injektion als Kurzinfusion oder Bolus (2-mal 2,5 g/50 ml) innerhalb von Minuten freies Dabigatran im Serum bindet und die antikoagulatorische Wirkung unterbindet. Entsprechend normalisieren sich auch alle Gerinnungstests. In der Zulassungsstudie [19] für Idarucizumab war nach Meinung der beteiligten Operateure in mehr als 90 % intraoperativ die Hämostase normal und es bestand keine relevante Blutungsneigung. Nur in Einzelfällen traten trotz der Gabe von Idarucizumab mäßige oder schwere Blutungen auf. Idarucizumab als Notfall-Antidot bei bereits bestehenden Blutungen konnte diese nach durchschnittlich 2,5 Stunden stoppen. Wichtig in der letztgenannten Situation ist neben der Gabe des Antidots auch die unverzügliche Durchführung aller auch sonst zur Blutstillung üblichen Maßnahmen, beispielsweise endoskopische Eingriffe bei einem blutenden Magenulkus. Zusätzlich müssen defizitäre Komponenten der plasmatischen Gerinnung und zelluläre Hämostase ersetzt werden.

Es stand in der AMT

Idarucizumab. Ein Gegenmittel von Dabigatran.
Arzneimitteltherapie 2016;34:309–17.

Es stand in der AMT

Gerinnungshemmung. Andexanet alfa als Antidot gegen Faktor-Xa-Hemmer vielversprechend.
Arzneimitteltherapie 2016;34:131–2.

Andexanet alfa: Andexanet alfa wird aktuell als umfassendes Antidot für alle anti-Xa-Faktoren wie Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, aber auch Fondaparinux und unfraktionierte bzw. niedermolekulare Heparine in einer entsprechenden Zulassungsstudie geprüft [5]. Andexanet alfa wirkt dabei als modifizierter Faktor Xa, der mit dem patienteneigenen Faktor Xa um die Bindung an ein Anti-Xa-Antikoagulans konkurriert (**Abb. 1**). Als „falschem" Faktor Xa fehlt Andexanet alfa die enzymatische Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin, sodass es zu keiner aktiven Prokoagulation der plasmatischen Gerinnung durch die Gabe kommt. Eine Zulassung wird bei positivem Ausgang der noch laufenden Studie gegen Ende 2017 erwartet.

Intrakranielle Blutungen sind die am meisten gefürchtete Komplikation einer Antikoagulation. Unterschieden werden intrazerebrale Blutungen in das Hirnparenchym, subdurale Hämatome und Subarachnoidalblutungen. In der RELY-Studie, in der Warfarin und Dabigatran bei 18 133 Patienten mit Vorhofflimmern verglichen wurden, traten 154 intrakranielle Blutungen auf, darunter 46 % parenchymatöse Hirnblutungen, 45 % Subduralhämatome und 9 % Subarachnoidalblutungen [10]. Die Prognose bezüglich Mortalität unterscheidet sich nicht unter NOAKs verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten. Diese liegt zwischen 31 % und 45 % [16, 19, 27].

Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen unter Antikoagulanzien sind höheres Alter, Traumata sowie die zusätzliche Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern. NOAKs haben allerdings ein signifikant niedriges Risiko für intrazerebrale Blutungen verglichen mit Warfarin. In der Metaanalyse der vier großen Studien mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin mit 42 411 Patienten mit Vorhofflimmern war das Risiko intrazerebraler Blutungen um 50 % zugunsten der NOAKs reduziert [21].

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

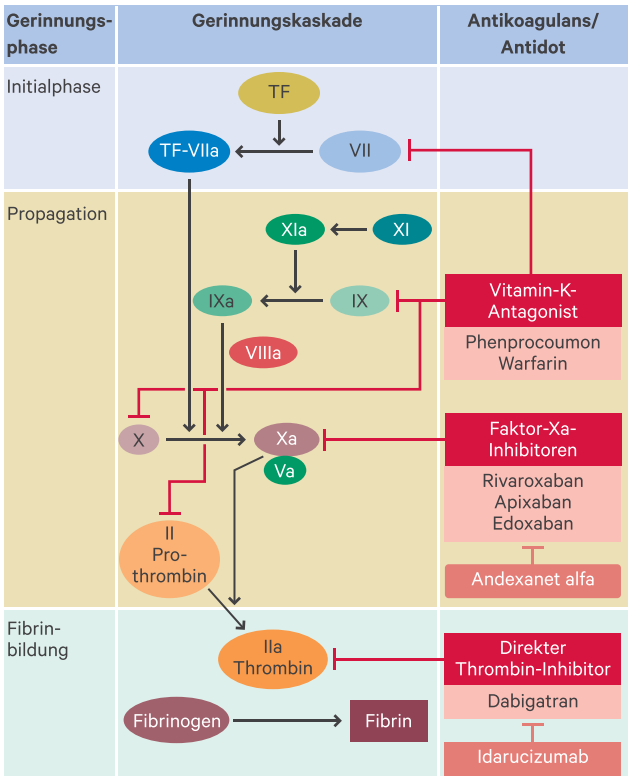


Abb. 1. Angriffspunkte der neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK) und ihrer Antagonisten: Idarucizumab wirkt als Antidot gegen Dabigatran. Andexanet alfa konkurriert als modifizierter Faktor Xa mit dem patienteneigenen Faktor Xa um die Bindung an ein Anti-Xa-Antikoagulans.

Im Gegensatz zu spontanen Hirnblutungen kommt es bei Antikoagulanzien-induzierten zerebralen Blutungen bei bis zu 50 % der Patienten zu einer sekundären Größenzunahme der Blutung mit einer Verschlechterung der Prognose. Prädiktoren für die Zunahme des Blutungsvolumens sind höheres Alter, die Größe der initialen Blutung, hohe Blutdruckwerte und die Einnahme von Antithrombotika.
Zur Therapie intrakranieller Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten werden in erster Linie Prothrombinkonzentrate (PCC) oder gefrorenes Frischplasma eingesetzt. In einer kleinen randomisierten Studie reduzierte PCC die Sterblichkeit einer Phenprocoumon-induzierten Hirnblutung stärker als gefrorenes Frischplasma [22]. Die Prognose einer Phenprocoumon-induzierten Hirnblutung lässt sich durch frühe Normalisierung der INR durch PCC und eine aggressive Blutdrucksenkung verbessern [15].

Zwischenfazit

Zur Behandlung von Blutungskomplikationen unter Dabigatran steht Idarucizumab als spezifisches Gegenmittel zur Verfügung.

In der Zwischenauswertung der REVERSE-AD-Studie wurden 22 Patienten mit einer Dabigatran-induzierten intrakraniellen Blutung mit Idarucizumab behandelt. Die Mortalität betrug 22 %. In der RELY-Studie betrug die Sterblichkeit 35 % bei 2-mal 150 mg Dabigatran und 41 % bei 2-mal 110 mg Dabigatran. Die REVERSE-AD-Studie mit 498 Patienten schloss 98 Patienten mit intrakraniellen Blutungen ein. Die Sterblichkeit nach der Gabe von Idarucizumab betrug 16,4 %. In einer konsekutiven Fallserie in Deutschland beobachtete man 12 Patienten mit einer intrakraniellen Blutung unter Dabigatran. Nach Gabe von Idarucizumab wurde nur bei zwei Patienten eine Größenzunahme der Blutung beobachtet, ein Patient verstarb [13].

Zwischenfazit

Bis Andexanet alfa für Patienten mit schwerwiegenden Blutungen unter Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban zur Verfügung steht, werden intrakranielle Blutungen unter Faktor-Xa-Hemmern mit Prothrombinkomplex behandelt.

In einer kleinen Beobachtungsstudie, in der 35 von 61 Patienten mit NOAK-induzierter Hirnblutung mit Prothrombinkomplex behandelt wurden, zeigte sich keine Reduktion der Größenzunahme der Blutung und kein Unterschied in der Schwere der verbliebenen neurologischen Ausfälle [20]. Andexanet alfa wird als initialer Bolus gefolgt von einer 2-stündigen Infusion appliziert. Die Dosis hängt davon ab, welcher Faktor-Xa-Hemmer eingenommen wurde und wann der letzte Zeitpunkt der Einnahme war.

Wiederaufnahme einer Antikoagulation nach einer stattgehabten Blutung

Nach einer schweren Blutungskomplikation stellt sich die nicht einfach zu beantwortende Frage, wann und mit welcher Substanzgruppe eine Antikoagulation wieder aufgenommen werden sollte. Die Antikoagulation nach einer stattgehabten Blutung grundsätzlich nicht wieder aufzunehmen, kann nicht empfohlen werden. So erlitt in der oben erwähnten Zulassungsstudie für das Antidot Idarucizumab fast jeder dritte Patient in den ersten 90 Tagen ein arterielles oder venöses thromboembolisches Ereignis, wenn die Antikoagulation nicht wieder angesetzt wurde. Dennoch sollte zunächst überprüft werden, ob die Indikation für eine Antikoagulation in der bis zum Blutungsereignis gewählten Art und Intensität weiterhin besteht. Wenn ja, sind insbesondere Nieren- und Leberfunktion zu überprüfen. Sind diese eingeschränkt, sollte auf ein alternatives Antikoagulans ausgewichen werden (z. B. Vitamin-K-Antagonisten bei Niereninsuffizienz, niedermolekulare Heparine bei Le-

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

berinsuffizienz). Ist dies nicht der Fall, kann mit dem zuvor verwendeten NOAK in einer unter Umständen etwas reduzierten Dosis wieder begonnen werden.
Besonders kritisch muss die Frage nach Wiederaufnahme einer Antikoagulation nach einer intrazerebralen Blutung diskutiert werden.
Patienten mit Vorhofflimmern und einem hohen Risiko für einen ischämischen Insult, die eine intrakranielle Blutung erlitten haben, haben weiterhin ein hohes Schlaganfallrisiko. Die Entscheidung, ob eine orale Antikoagulation wieder begonnen werden kann, hängt davon ab, ob die potenzielle Blutungsursache behandelt werden konnte (z. B. durch optimale Blutdruckkontrolle). Wenn das Risiko einer erneuten Blutung unter Antikoagulanzien geringer ist als das Risiko eines erneuten ischämischen Insults, kann die Antikoagulation nach vier bis acht Wochen wieder begonnen werden [14]. In dieser Situation sollten allerdings nur NOAKs Verwendung finden, da unter diesen im Vergleich zu Warfarin das Risiko einer intrakraniellen Blutung deutlich vermindert ist.

Antikoagulation mit NOAK bei Tumorpatienten nur im Einzelfall

Tumorpatienten haben neben einem erhöhten Risiko für Thromboembolien auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Daher sollten Studienergebnisse, die Antikoagulation an Nicht-Tumorpatienten beschreiben, nicht auf sie übertragen werden. So ist durch mehrere Studien eindeutig nachgewiesen, dass die NMH Dalteparin und Tinzaparin bei Tumorpatienten das Rezidivrisiko einer venösen Thromboembolie verglichen mit klassischen Vitamin-K-Antagonisten halbieren und darüber hinaus ein überlegenes Sicherheitsprofil aufweisen [12]. Damit hinken Vergleiche zwischen Vitamin-K-Antagonisten und NOAKs aus den entsprechenden Zulassungsstudien, in die jeweils etwa 5 % Tumorpatienten eingeschlossen waren, nach. Für die Subgruppe der Tumorpatienten ergab sich in einer retrospektiven Analyse in der Tendenz eine höhere Effektivität bei verringertem Blutungsrisiko [25] – aber eben mit dem „falschen" Vergleichs-Antikoagulans für diese Patientengruppe. So müssen die Ergebnisse aktuell rekrutierender Studien abgewartet werden, in denen eine Antikoagulation mit NOAK und niedermolekularen Heparinen bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung verglichen wird.

Fazit

NOAK weisen in ihrem zugelassenen Indikationsbereich verglichen mit den klassischen oralen Antikoagulationen Phenprocumon oder Warfarin ein günstigeres Sicherheitsprofil hinsichtlich der Häufigkeit und der Lokalisation von Blutungen auf. Bei schwerwiegenden Blutungen sollte neben chirurgischen oder endoskopisch- beziehungsweise radiologisch-interventionellen Maßnahmen eine systemische Prokoagulation mit PPSB in erster Linie vorgenommen werden. Dies kann prokoagulatorisch mit Tranexamsäure, Desmopression und der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten unterstützt werden. Im Einzelfall steht derzeit das Dabigatran-Antidot Idarucizumab zur Verfügung, möglicherweise in näherer Zukunft für die Anti-Xa-Inhibitoren auch Andexanet alfa.

Interessenkonflikterklärung
Für AR und EH bestehen keine Interessenkonflikte.
HCD hat Honorare für Teilnahme an klinischen Studien, Mitarbeit in Advisory Boards und Vorträge erhalten von: Abbott, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, BrainsGate, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Medtronic, MSD, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering, Servier, Solvay, St-Jude, Sygnis, Tacrelis, Thrombogenics, Wyeth und Yamanouchi. Forschungsprojekte der Universitätsklinik für Neurologie in Essen wurden unterstützt von: AstraZeneca, GSK, Boehringer Ingelheim, Novartis, Janssen-Cilag und SanofiAventis. Die Universitätsklinik für Neurologie hat Forschungsmittel von den folgenden Institutionen erhalten: DFG, BMBF, EU, NIH, EAST-AFnet, Bertelsmann Stiftung und Heinz-Nixdorf Stiftung. HCD besitzt keine Aktien oder Anteile von Pharmafirmen oder Medizintechnikfirmen. HCD war beteiligt an der Erstellung von Leitlinien der DGN, der DSG, der ESC und EHRA.

Priv.-Doz. Dr. Andreas Rank, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Oberarzt an der II. Medizinischen Klinik am Klinikum Augsburg.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Seniorprofessor für Neurowissenschaften; wissenschaftlicher Leiter des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums und des Schwindelzentrums; Herausgeber der „Arzneimitteltherapie".

Prof. Dr. med. Erhard Hiller, ehemals Professor für Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Klinik III, LMU München; derzeit freier Mitarbeiter am Zentrum für Hämatologie und Onkologie am Rotkreuzplatz, München, Beirat der „Arzneimitteltherapie".

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

NOAK – coagulation management in severe bleeding

Several non-vitamin K anticoagulants (NOACs) have been licensed for clinical practice and are in general use in patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism or for those undergoing orthopedic surgery of the lower extremities. Large-scale phase III clinical trials as well as prospective registries have shown that rivaroxaban, apixaban, dabigatran, and edoxaban are more effective in lowering the incidence of bleeding complications as compared to vitamin K antagonists. This article summarizes data regarding the incidence and location of bleeding events in patients being treated with NOACs, as well as the clinically relevant contraindications for the use of these anticoagulants. Strategies to manage bleeding complications associated with NOACs have been developed in the form of idarucizumab, the first-line antidote for reversal of dabigatran, and andexanet, a potential antidote for factor Xa inhibitors. However, plasma-derived clotting factors, and/or surgical, endoscopic and radiological interventional procedures continue to be considered first line treatment in patients with NOAC-associated bleeding complications.

Key words: NOAC, DOAC, venous thromboembolism, idarucizumab, andexanet, artrial fibrillation.

Literatur

1. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2013;11(Suppl 1):122–8.
2. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost 2015;113:1247–57.
3. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. Drug Metab Dispos 2008;36:386–99.
4. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. J Thromb Thrombolysis 2011;31:407–16.
5. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med 2016;375:1131–41.
6. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. J Thromb Haemost 2009;7(Suppl 1):107–10.
7. Díaz MQ, Borobia AM, Núñez MA, Virto AM, et al. Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the emergency department. Haematologica 2013;98:e143–4.
8. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011;365:2167–77.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
10. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke 2012;43:1511–7.
11. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost 2016;115:939–49.
12. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006;119:1062–72.
13. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. Int J Stroke 2017;12:383–91.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–962.
15. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. JAMA 2015;313:824–36.
16. Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. Blood 2017;129:2980–7.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
18. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015;373:511–20.
19. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – Full cohort analysis. N Engl J Med 2017, published online July 11; doi:10.1056/NEJMoa1707278.
20. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. JAMA Neurol 2016;73:169–77.
21. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62.
22. Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol 2016;15:566–73.
23. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J 2012;163:931–7.
24. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood 2014;124:1968–75.
25. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest 2015;147:475–83.
26. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14:175–89.
27. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, Basir G, et al. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. Neurology 2017;88:1693–700.
28. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5:e003725.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Biosimilar

Umstellung vom Infliximab-Originalpräparat auf Biosimilar: kein Unterschied in der Wirksamkeit

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Biologika gehören zu den teuren Medikamenten in der Medizin und auch hier wächst der Kostendruck. Eine kostengünstige Alternative zu Biologika können Biosimilars sein. Allerdings werfen Biosimilars unter anderem die Frage nach der Austauschbarkeit auf. Kann bei klinisch stabilen Patienten von einem Biologikum auf ein Biosimilar gewechselt werden? Welche Risiken sind mit einem solchen Wechsel verbunden? Daten der von der norwegischen Regierung initiierten und finanzierten NOR-SWITCH-Studie zeigen eine Nicht-Unterlegenheit des Infliximab-Biosimilars (Remsima®) gegenüber dem Originalpräparat Infliximab (Remicade®). Pharmazeutische Firmen waren an der Studie zu keinem Zeitpunkt beteiligt.

Der TNF-alpha-Blocker Infliximab ist für eine Reihe von Erkrankungen zugelassen: rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Psoriasis. 2015 lief das Patent des Originalpräparats Infliximab in Europa aus, sodass nun Biosimilars auf den Markt drängen.

Sechs verschiedene chronisch-entzündliche Erkrankungen

An der Phase-IV-Studie NOR-SWITCH nahmen 481 Patienten teil, die seit mindestens sechs Monaten stabil auf das Biologikum Infliximab eingestellt waren (**Tab. 1**). Im Einzelnen hatten diese Studienteilnehmer folgende Erkrankungen:

- Morbus Crohn (n = 155)
- Colitis ulcerosa (n = 93)
- Ankylosierende Spondylitis (n = 91)
- Rheumatoide Arthritis (n = 77)
- Psoriasis-Arthritis (n = 30)
- Psoriasis (n = 35)

Jeweils die Hälfte der Patienten erhielt entweder wie bisher das Infliximab-Originalpräparat oder wurde umge-

Tab. 1. Studiendesign von NOR-SWITCH [nach Jorgensen et al.]

Erkrankung	Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis
Studienziel	Nachweis der Nicht-Unterlegenheit beim Wechsel vom Infliximab-Biologikum auf ein Infliximab-Biosimilar
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase IV
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	481
Intervention	Gabe von Infliximab-Biologikum (n = 241) oder Wechsel vom Infliximab-Biologikum zum Infliximab-Biosimilar (n = 240)
Primärer Endpunkt	■ Morbus Crohn: Anstieg des Harvey-Bradshaw Index um vier Punkte oder mehr, wobei dieser mindestens sieben Punkte bei Randomisierung betragen musste ■ Colitis ulcerosa: Anstieg des partiellen Mayo-Scores um mehr als drei Punkte, wobei dieser mindestens fünf Punkte bei der Randomisierung betragen musste ■ Ankylosierende Spondylitis: Anstieg des Ankylosing Spondylitis Disease Activity Scores (ASDAS) um 1,1 Punkte oder mehr, wobei dieser mindestens 2,1 Punkte bei der Randomisierung betragen musste ■ Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis: Anstieg des Disease Activity Scores DAS28 um 1,2 Punkte oder mehr, wobei dieser mindestens 3,2 Punkte bei der Randomisierung betragen musste ■ Psoriasis: Anstieg des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) um drei Punkte oder mehr, wobei dieser mindestens fünf Punkte bei der Randomisierung betragen musste
Sekundäre Endpunkte	Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, unerwünschte Wirkungen, Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitsaktivität, Abbruch der Medikamenteneinnahme, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, Calprotectin, Antidrug-Antikörper-Bildung, verschiedene krankheitsspezifische Scores
Sponsor	Norwegisches Ministerium für Gesundheit
Studienregister-Nr.	NCT02148640 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Diagnose	Infliximab-original-präparat n = 202	CT-P13 n = 206	Risikodifferenz (95 %-KI)
Morbus Crohn	14 (21,2 %)	23 (36,5 %)	−14,3 % (−29,3 bis 0,7 %)
Colitis ulcerosa	3 (9,1 %)	5 (11,9 %)	−2,6 % (−15,2 bis 10,0 %)
Ankylosierende Spondylitis	17 (39,5 %)	14 (33,3 %)	6,3 % (−14,5 bis 27,2 %)
Rheumatoide Arthritis	11 (36,7 %)	9 (30,0 %)	4,5 % (−20,3 bis 29,3 %)
Psoriasis-Arthritis	7 (53,8 %)	8 (61,5 %)	−8,7 % (−45,4 bis 28,1 %)
Psoriasis	1 (5,9 %)	2 (12,5 %)	−6,7 % (−26,7 bis 13,2 %)
Gesamt	**53 (26,2 %)**	**61 (29,6 %)**	**−4,4 % (−12,7 bis 3,9 %)**

Abb. 1. Verschlechterung der Krankheitsaktivität in der Per-Protocol-Analyse für die verschiedenen Diagnosen [mod. nach Jorgensen et al. 2017]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl

stellt auf das Infliximab-Biosimilar CT-P13. Die Dosierung des Wirkstoffs wurde über die 52 Wochen Beobachtungszeit bei den Patienten beider Gruppen nicht verändert. Der primäre Endpunkt der auf Nicht-Unterlegenheit angelegten Studie war eine Verschlechterung der Krankheitsaktivität, die mit krankheitsspezifischen Scores ermittelt wurde (**Tab. 1**). Die Per-Protocol-Analyse umfasste 408 Patienten (202 in der Infliximab-Original-Gruppe, 206 in der Biosimilar-Gruppe).

Nichtunterlegenheit bei Wechsel des Präparats

Den primären Endpunkt der Studie erreichten in der Per-Protocol-Analyse 53 Patienten (26,2 %) unter dem Originalpräparat und 61 Patienten (29,6 %) unter dem Biosimilar. Die Differenz von 4,4 % lag damit innerhalb der vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 12,7–3,9) (**Abb. 1**), sodass die Nicht-Unterlegenheit des Biosimilars gezeigt werden konnte.

Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen in vergleichbarer Anzahl auf (168 Biologikum vs. 164 Biosimilar; 70 % vs. 68 %), und führten bei neun Patienten unter Biologikum und acht Patienten unter Biosimilar zum Therapieabbruch (4 % vs. 3 %).

Auch die weiteren untersuchten Parameter waren in den beiden Gruppen ähnlich: Die Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung, die Zeit bis zum Therapieabbruch, die Entwicklung der Krankheitsaktivität, die Talspiegel der Infliximab-Serumkonzentration, die CRP- und die Calprotectin-Werte.

Fazit

Der Wechsel vom Infliximab-Originalpräparat zum Infliximab-Biosimilar zeigt keine therapeutische Unterlegenheit. Allerdings weist die Studie einige Limitationen auf: Die für die jeweiligen Erkrankungen kleinen Fallzahlen lassen keinen Rückschluss auf einen sicheren Wechsel bei den einzelnen Indikationen zu. Insbesondere das größte Patientenkollektiv (Morbus Crohn) liegt knapp an der Unterlegenheitsgrenze. Auch ist das Auftreten einer Krankheitsverschlechterung bei den verschiedenen Diagnosen sehr unterschiedlich (Psoriasis und Colitis ulcerosa ca. 10 %, Psoriasis-Arthritis ca. 60 %). Weitere offene Fragen betreffen den wiederholten Wechsel vom Original zu verschiedenen Biosimilars beziehungsweise zwischen den verschiedenen Infliximab-Biosimilars. Hier fordern auch die Autoren weitere Studien.

Quelle

Jorgensen KK, et al: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2304–16.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Psoriasis vulgaris

Tildrakizumab als neue Option

Dr. Elke Ruchalla, Bad Dürrheim
Mit einem Interview mit Prof. Dr. Kristian Reich, Hamburg

Bei der Behandlung der moderat bis schwer ausgeprägten Psoriasis vulgaris, auch als Plaque-Psoriasis bezeichnet, hat die Einführung der Biologika im Vergleich zu früheren konventionellen topischen und systemischen Therapeutika die Ergebnisse deutlich verbessert. Der neue Wirkstoff Tildrakizumab hat nun in zwei vom Hersteller unterstützten Phase-III-Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo und Etanercept gezeigt.

In Europa und Nordamerika sind etwa 2 % der Allgemeinbevölkerung von einer chronischen Psoriasis betroffen – und die Psoriasis vulgaris ist die häufigste Manifestation (bei 80–90 % der Patienten). Die Symptome der chronisch entzündlichen Erkrankung umfassen erythematösschuppige Plaques vor allem an den Streckseiten der Gelenke (Ellenbogen, Knie), begleitet von einem oft schmerzhaften Juckreiz.
Proinflammatorische Interleukine, die von Th17-Zellen freigesetzt werden, haben sich als wesentliche Mediatoren bei der Vermittlung der entzündlichen Reaktionen der Psoriasis herauskristallisiert. Eine Schlüsselrolle spielt dabei Interleukin 23: Es führt zur übermäßigen Proliferation der umliegenden Keratinozyten, die dann zu dem typischen Hautbild führt.
Tildrakizumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich spezifisch und mit hoher Affinität gegen die p19-Untereinheit von Interleukin 23 richtet (**Abb. 1**). Er zeigte in Phase-I- und Phase-II-Studien ermutigende Ergebnisse und eine internationale Arbeitsgruppe hat den Wirkstoff nun in zwei Phase-III-Studien weiter getestet.

reSURFACE 1 und reSURFACE 2

In den beiden Studien wurde Tildrakizumab mit Placebo (reSURFACE 1) beziehungsweise Placebo und Etanercept (reSURFACE 2) verglichen (**Tab. 1**). Tildrakizumab wurde in der jeweiligen Dosierung in Woche null (Studienbeginn) und Woche vier verabreicht, Etanercept zweimal pro Woche.
Moderate bis schwere Psoriasis war folgendermaßen definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche von mindestens 10 %, Punktwert auf der Physician's Global Assessment Scale (PGA) von mindestens drei und ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens zwölf zu Studienbeginn.

Tab. 1. Studiendesign von reSURFACE 1 und reSURFACE 2 [nach Reich et al.]

Erkrankung	Psoriasis vulgaris	
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tildrakizumab bei Patienten mit moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris	
Studientyp	Interventionsstudie	
Studienphase	Phase III	
	reSURFACE 1	reSURFACE 2
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert, parallel	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo- und aktiv (Etanercept) kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	772	1090
Intervention	■ Tildrakizumab 200 mg s. c. (n = 308) ■ Tildrakizumab 100 mg s. c. (n = 309) ■ Placebo s. c. (n = 155)	■ Tildrakizumab 200 mg s. c. (n = 314) ■ Tildrakizumab 100 mg s. c. (n = 307) ■ Placebo s. c. (n = 156) ■ Etanercept 50 mg s. c. (n = 313)
Primäre Endpunkte	Erreichen einer mindesten 75%igen Verbesserung im PASI (PASI 75) und maximal ein Punkt laut PGA („klares Hautbild" bzw. „minimale Effloreszenzen") in Woche 12	
Sekundäre Endpunkte	Erreichen eines PASI 90 und PASI 100 in Woche 12, Lebensqualität laut Dermatology Quality of Life Index in Woche 12 und Woche 28 u. a.	
Sponsor	Merck	
Studienregister-nummer	NCT 01722331 (ClinicalTrials.gov)	NCT 01729754 (ClinicalTrials.gov)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment Scale

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Ergebnisse bei den koprimären Endpunkten in reSURFACE 1 und reSURFACE 2 [nach Reich et al.]

	reSURFACE 1			
	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 100 mg	Placebo	
PASI 75	62 %	64 %	6 %	
PGA 0–1 Punkte	59 %	58 %	7 %	
	reSURFACE 2			
	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 100 mg	Placebo	Etanercept
PASI 75	66 %	61 %	6 %	48 %
PGA 0–1 Punkte	59 %	55 %	4 %	48 %

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment Scale

Ergebnisse

In reSURFACE 1 zeigten beide Tildrakizumab-Dosierungen beim Erreichen der koprimären Endpunkte eine statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo. Diese Überlegenheit fand sich auch in reSURFACE 2, und hier sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz Etanercept (**Tab. 2**).

Bei den sekundären Endpunkten PASI 90, PASI 100 und Lebensqualität erwiesen sich in reSURFACE 1 sowohl Tildrakizumab 100 mg als auch 200 mg gegenüber Placebo überlegen. Ähnliches galt für reSURFACE 2 im Vergleich mit Placebo und Etanercept. Lediglich bei der Beurteilung der Lebensqualität schnitten Tildrakizumab 100 mg und Etanercept ähnlich ab.

Unerwünschte Wirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen, die zum Studienabbruch führten, waren insgesamt selten (bis Woche 12 maximal 2 % unter der höchsten Tildrakizumab-Dosierung bzw. unter Etanercept). Insgesamt am häufigsten traten in allen Studienarmen Nasopharyngitiden auf. Haureaktionen am Injektionsort fanden sich bei etwa 1 % der Tildrakizumab-Patienten im Vergleich zu 9 % der Etanercept-Patienten. Schwere Infektionen als relevante Nebenwirkung biologischer Therapien wurden bei maximal 1 % der Patienten diagnostiziert, auch Malignome waren selten und umfassten vor allem Hautkarzinome (keine

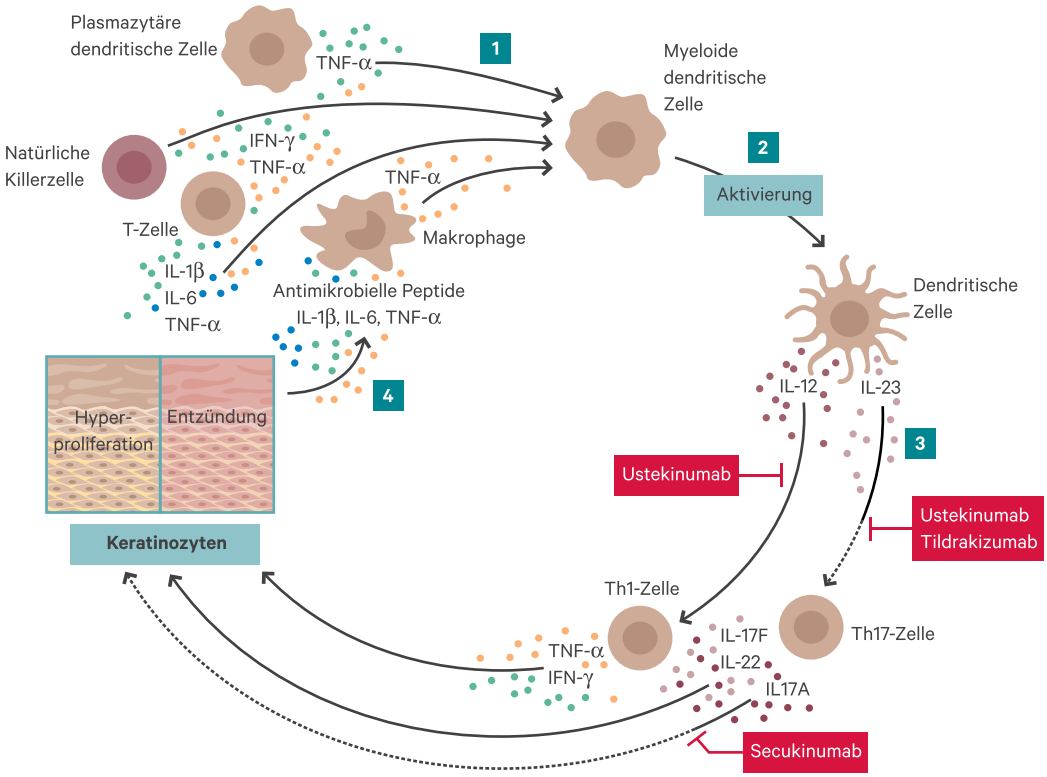


Abb. 1. Wirkungsmechanismen von Interleukin-Inhibitoren bei Psoriasis. Ursache der Psoriasis ist eine Überaktivität von Immunzellen, die Zytokine wie TNF-α ausschütten (1) und dadurch myeloide dendritische Zellen aktivieren (2). Die aktivierten Zellen sezernieren die Interleukine 12 und 23, die T-Helferzellen aktivieren (3). Th1-Zellen halten durch die Sekretion von TNF-α und Interferon-γ die Entzündungsprozesse in Gang (4), während Th17-Zellen durch die Sekretion von Interleukin 17A die übermäßige Proliferation der Keratinozyten (Haut) veranlassen, die wiederum das Immunsystem aktiviert [mod. nach Dtsch Apo Ztg 2016;156(15):52–6]

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Melanome). Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit dafür auch noch relativ kurz.
Ein Patient unter Tildrakizumab 100 mg starb an Tag 96, bei ihm lag eine alkoholische Kardiomyopathie und Steatohepatitis vor. Die Todesursache konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden.

Diskussion

Nach diesen Daten scheint Tildrakizumab bei moderater bis schwerer Psoriasis vulgaris eine wirksame und sichere Ergänzung der derzeitigen therapeutischen Optionen. Die beiden reSURFACE-Studien wurden über Woche zwölf hinaus mit Re-Randomisierung der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, fortgesetzt und führten dabei bis Woche 28 zu ähnlich guten Outcomes.
Diese Ergebnisse zeigen auch, dass offenbar Interleukin 23 als Ziel-Angriffspunkt von Tildrakizumab den primären Mediator bei der Entstehung der entzündlichen psoriatischen Veränderungen darstellt. Die zusätzliche Hemmung von Interleukin 12, wie sie zum Beispiel unter Ustekinumab geschieht, scheint dagegen für eine wirksame Beeinflussung der Effloreszenzen nicht unbedingt erforderlich zu sein.
Allerdings benötigen die betroffenen Patienten im Allgemeinen eine Therapie über Jahrzehnte, wenn nicht sogar lebenslang. Daher sind weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erforderlich; dazu laufen derzeit offene Extensionsstudien.

Quelle
Reich K, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (resurface 1 and resurface 2): results from two randomised controlled, phase III trials. Lancet 2017;390:276–88.

Interview mit Professor Dr. Kristian Reich, Hamburg

AMT: Tildrakizumab richtet sich (im Gegensatz zu Ustekinumab) nur gegen IL-23. Vorteil oder Nachteil?
KR: Zahlreiche Firmen beschäftigen sich mit der Entwicklung von IL-23-Only-Blockern für die Psoriasis-Therapie. In der Pipeline befinden sich neben Tildrakizumab noch Guselkumab und Risankizumab.
IL-23 hat zwei Untereinheiten. Die p40-Untereinheit teilt sich IL-23 mit IL-12; sie ist die Zielstruktur von Ustekinumab. Soll IL-23 allein blockiert werden, muss die p19-Untereinheit adressiert werden. Deswegen wird diese neue Wirkstoffgruppe auch als IL-23p19-Inhibitoren bezeichnet. Wahrscheinlich hemmt Ustekinumab in der Dosis und in der Art und Weise, wie wir es geben, den IL-23-Weg nur begrenzt. Insofern sehen wir zumindest mit einigen der neuen IL-23-Blocker deutlich höhere Ansprechraten als mit Ustekinumab. Das gilt besonders für Guselkumab und Risankizumab, wobei für Letzteres bislang nur Phase-II-Daten vorliegen. Tildrakizumab braucht offensichtlich längere Zeit, um sein volles Potenzial zu entfalten. In der Zusammenschau der Daten glauben wir im Moment, dass es eher ein Vorteil ist, nur (aber stärker) IL-23 zu hemmen.

AMT: Die 100-mg-Dosierung zeigte bei der PGA-Response zu Woche 12 gegenüber Etanercept keinen signifikanten Vorteil. Sollte die Zulassung der 200-mg-Dosierung angestrebt werden oder war der primäre Endpunkt vielleicht zu früh gesetzt?
KR: Für die 100-mg-Dosierung war die PASI-75-Antwort an Woche 12 zu Etanercept signifikant unterschiedlich, die noch etwas höhere Latte der PGA-Antwort verfehlte die Signifikanz gerade eben. Aber Sie haben recht: Tildrakizumab benötigt länger, um sein Potenzial gerade bezüglich der deutlichen Verbesserungen wie PASI 90 oder PGA 0/1 („clear“ oder „almost clear“) auszuspielen – für diese klinischen Effekte zeigen die Woche-28-Daten klar höhere Werte als die Daten zum Zeitpunkt des primären Endpunkts an Woche 12. Um frühzeitig schon die volle Wirksamkeit zu erreichen, müsste wahrscheinlich noch höher und/oder in kürzeren Intervallen dosiert werden. Zum Thema der besten Dosierung für die Praxis: Ich erwarte bei schwer zu behandelnden Subgruppen, also zum Beispiel Patienten mit hohem Gewicht und mehreren unwirksamen Vortherapien in der Anamnese, ein besseres Ansprechen der höheren Dosierung. Auch scheint die 200-mg-Dosierung in der Langzeitwirksamkeit der 100-mg-Dosierung überlegen zu sein. Insofern sollte man eine Zulassung der 200-mg-Dosierung anstreben.

AMT: Wo sehen Sie Tildrakizumab im Therapiealgorithmus der Plaque-Psoriasis? Vor oder nach Etanercept?
KR: Alle IL-23-Blocker scheinen Etanercept in der Therapie der Plaque-Psoriasis überlegen. Im Moment wissen wir noch nicht genau, wie gut die IL-23-Blocker z. B. bei Psoriasis-Arthritis wirken – eine Manifestation, bei der Etanercept eine gute Wirksamkeit zeigt. Aber bei einem Patienten, der nur eine Plaque-Psoriasis ohne Arthritis hat, sehe ich keinen Grund, warum nicht ein Medikament wie Tildrakizumab vor Etanercept gegeben werden soll, zumal sich bisher keine Unterschiede im Sicherheitsprofil gezeigt haben und das Tuberkulose-Risiko bei IL-23p19-Blockade geringer sein sollte.

AMT: Ich danke Ihnen für das Gespräch.

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

Therapiehinweise

Multiple Sklerose

Immunmodulatorische Therapien bei multipler Sklerose – eine Kohortenstudie

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

In einer großen Kohortenstudie mit 4332 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) waren Alemtuzumab und Natalizumab wirksamer als Fingolimod und Interferon beta. Allerdings müssen bei der Therapieentscheidung die seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Alemtuzumab und Natalizumab berücksichtigt werden.

In den letzten 15 Jahren hat sich die Prognose der schubförmigen MS dramatisch verbessert. Dies liegt daran, dass eine ganze Reihe von neuen Substanzen entwickelt wurde, die in die Immunologie der MS eingreifen und die Schubrate reduzieren. Darüber hinaus kommt es zu einer Abnahme klinisch stummer Entzündungsherde im Gehirn, die mit der Kernspintomographie nachgewiesen werden und zu einer Reduktion der progredienten Hirnatrophie. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besteht die Basistherapie aus Interferon beta oder Fingolimod mit einer Eskalationstherapie zu Natalizumab oder Alemtuzumab bei Patienten mit weiterhin bestehender hoher Schubrate. Die neueren und besser wirksamen Immunmodulatoren Natalizumab und Alemtuzumab haben allerdings ein höheres Risiko schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, bei Natalizumab insbesondere die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). In den randomisierten Studien für die Zulassung wird entweder eine neue immunmodulatorische Therapie mit Placebo verglichen oder wie in den letzten Jahren eine neue immunmodulatorische Therapie mit Interferon beta. Vergleiche mehrerer immunmodulatorischer Therapien werden allerdings nur in großen Kohortenstudien gewonnen werden. Die MSbase Study Group untersucht in einer prospektiven Kohortenstudie Patienten mit schubförmiger MS. Für die vorliegende Studie wurden Daten aus 71 MS-Zentren in 21 Ländern gewonnen (**Tab. 1**). Eingeschlossen wurden

- 2155 Patienten, die mit Interferon beta-1a behandelt wurden,
- 828 Patienten, die Fingolimod erhielten,
- 1160 Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden und
- 189 Patienten, die den Anti-CD52-monoklonalen Antikörper Alemtuzumab erhielten.

Um die Patienten vergleichen zu können, wurden Propensity-gematchte Patienten verglichen, das heißt Patienten mit identischen Krankheitsparametern zu Beginn der Therapie. Die Beobachtungzeit erstreckte sich vom 01.11.2015 bis zum 30.06.2016. Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate, der sekundäre Endpunkt das Risiko eines erneuten Schubs und die Behinderung.

Tab. 1. Studiendesign [nach Kalincik et al. 2017]

Erkrankung	Rezidivierende remittierende multiple Sklerose (rrMS)
Studienziel	Wirksamkeit von Alemtuzumab, Natalizumab, Fingolimod und Interferon beta bei Patienten mit rrMS, die bis zu 5 Jahre behandelt wurden
Studientyp/ Design	Kohortenstudie mit Daten aus 71 MSBase-Zentren in 21 Ländern und von sechs Nicht-MSBase-Zentren in Großbritannien und Deutschland
Eingeschlossene Patienten	4332 von ursprünglich 15 783 Patienten
Intervention	■ Interferon beta-1a, 44 µg s. c. 3-mal pro Woche (n = 2155) ■ Fingolimod, 0,5 mg oral 1x tägl. (n = 828) ■ Natalizumab, 300 µg i. v. alle 4 Wochen (n = 1160) ■ Alemtuzumab, 12–24 mg i. v. 1-mal tägl. für 5 Tage (Zyklus 1) oder 3 Tage (Zyklus 2) (n = 189)
Primärer Endpunkt	Jährliche Schubrate
Sponsor	National Health and Medical Research Council, University of Melbourne

i. v.: intravenös; s. c.: subkutan

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Alemtuzumab hatte eine geringere jährliche Schubrate als Interferon beta (0,19 vs. 0,53; p < 0,0001) und Fingolimod (0,15 vs. 0,34; p < 0,0001) und hatte eine ähnlich hohe Schubrate wie Natalizumab (0,20 vs. 0,19; p = 0,78). Bezüglich des Behinderungsgrads durch die MS ergab sich zwischen den vier Therapien in dem kurzen Zeitintervall kein signifikanter Unterschied.

Kommentar

Diese große Registerstudie bei Patienten mit schubförmiger MS legt nahe, dass Alemtuzumab und Natalizumab bezüglich der Reduktion der Schubrate wirksamer sind als Interferon beta und Fingolimod. Das Register hat zwei schwerwiegende Mängel. Nebenwirkungen, insbesondere schwerwiegende Nebenwirkungen, wurden nicht systematisch erfasst. Darüber hinaus liegen keine Ergebnisse von Magnetresonanz(MR)-Untersuchungen vor, die heute als unabdingbar gelten, um jenseits der klinischen Schubrate Krankheitsaktivität zu erfassen und das Fortschreiten der Erkrankung bezüglich einer progredienten Hirnatrophie zu belegen. Darüber hinaus war die Beobachtungszeit relativ kurz. Der behandelnde Neurologe kann aus dieser Studie zwar den überlegenen therapeutischen Nutzen von Alemtuzumab und Natalizumab gegenüber Interferon beta und Fingolimod ableiten, aber leider keine vernünftige Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vornehmen.

Quelle

Kalincik T, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol 2017;16:271–81.

Schmerztherapie

Pregabalin bei akutem und chronischem Ischias nicht wirksam

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

Bei radikulären lumbosakralen Schmerzen ist eine Schmerztherapie mit Pregabalin einer Therapie mit Placebo nicht überlegen. Das zeigt eine vor Kurzem im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie.

Bandscheibenvorfälle im lumbosakralen Bereich sind sehr häufig und führen dann entweder zu lokalen Rückenschmerzen oder Schmerzen, die am häufigsten in die Segmente L5 und S1 über das Gesäß ins Bein ausstrahlen. Diese Schmerzen werden üblicherweise mit nichtsteroidalen Antirheumatika und bei starker Ausprägung mit retardierten Opioiden behandelt. Pregabalin hat seine Wirksamkeit in einer Reihe von Studien bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei Neuralgien belegt. In der vorliegenden Studie sollte jetzt die Wirksamkeit von Pregabalin bei Patienten mit radikulären Schmerzen im Bein untersucht werden. Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, in die Patienten mit akuten oder chronischen radikulären Schmerzen eingeschlossen wurden. Die Schmerzen mussten mindestens seit einer Woche, durften aber nicht länger als ein Jahr bestehen. Die Initialdosis von Pregabalin betrug 150 mg pro Tag und konnte bis zu 600 mg am Tag gesteigert werden. Die Behandlungsphase erstreckte sich über acht Wochen. Der primäre Endpunkt war die Intensität der radikulären Schmerzen auf einer Skala zwischen 0 bis 10. Die Schmerzen wurden erneut nach 52 Wochen untersucht. Darüber hinaus wurden die Behinderung durch die Schmerzen, die Intensität der Rückenschmerzen und die Lebensqualität gemessen.

Tab. 1. Studiendesign [nach Mathieson et al. 2017]

Erkrankung	Radikuläre lumbosakrale Schmerzen
Studienziel	Wirksamkeit von Pregabalin
Studientyp	Intervention
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	209
Intervention	■ Pregabalin (n = 108) ■ Placebo (n = 101)
Primärer Endpunkt	Schmerzintensität
Sponsor	National Health and Medical Research Council of Australia
Studienregister-Nr.	ACTRN12613000530729 (PRECISE Australian and New Zealand Clinical Trials Registry)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Insgesamt wurden 209 Patienten randomisiert, 108 erhielten Pregabalin und 101 Placebo (**Tab. 1**). Der Schmerzscore für die radikulären Schmerzen betrug nach acht Wochen 3,7 in der Pregabalin-Gruppe und 3,1 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,19). Nach 52 Wochen bestand mit Schmerzenstärken von 3,4 versus 3,0 ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p = 0,46). Das betraf auch die sekundären Endpunkte. Nebenwirkungen waren mit 227 in der Pregabalin-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe mit 124 (p = 0,002). Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung war Schwindel und Benommenheit unter Pregabalin mit 40 % versus 13 % unter Placebo.

Kommentar

Diese australische Studie zeigt in einer mittelgroßen Studienpopulation, dass Pregabalin bei radikulären Schmerzen im lumbosakralen Bereich einer Behandlung mit Placebo nicht überlegen ist. Dies galt sowohl für den primären Endpunkt Schmerzintensität sowie für alle anderen Endpunkte wie beispielsweise Rückenschmerz, Ausmaß der Behinderung oder der Lebensqualität. Es wurde weder ein kurzfristiger Therapieeffekt innerhalb der acht Wochen noch ein langfristiger Therapieeffekt nach einem Jahr beobachtet. Pregabalin spielt daher bei radikulären lumbosakralen Schmerzen keine therapeutische Rolle.

Quelle

Mathieson S, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. N Engl J Med 2017;376:1111–20.

Psoriasis-Arthritis

Ixekizumab bei TNF-Inhibitor-Non-Respondern

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die durch Behandlung mit TNF-Inhibitoren keinen ausreichenden Therapieerfolg erfahren, können von Ixekizumab profitieren. Dies zeigt die im Lancet publizierte Phase-III-Studie SPIRIT-P2.

Bislang sind Tumornekrose-Faktor-(TNF-)Inhibitoren die erste Wahl an Biologicals bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Ein erheblicher Anteil der Patienten erreicht damit aber keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ixekizumab bindet selektiv und mit hoher Affinität an das proinflammatorische Interleukin-17A (IL-17A). Er wurde im April 2016 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der Plaque-Psoriasis zugelassen (Taltz®).

In der SPIRIT-P2-Phase-III-Studie untersucht man nun die Wirksamkeit von Ixekizumab bei Patienten, die mit TNF-Inhibitoren nicht ausreichend wirksam behandelt werden.

Studiendesign

Die multizentrisch, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SPIRIT-P2 (**Tab. 1**) umfasste 363 Patienten, bei denen eine Behandlung mit TNF-Inhibitoren keinen ausreichenden Erfolg gebracht hatte. Randomisiert erfolgte die Zuteilung zu:

- 80 mg Ixekizumab alle 4 Wochen
- 80 mg Ixekizumab alle 2 Wochen
- Placebo

Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten, der nach 24 Wochen eine mindestens 20%ige Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Response-Kriterien (ACR-20) zeigte. *Sekundäre Endpunkte* waren unter anderem die Anteile an Patienten, die mindestens eine 50%ige bzw. 70%ige

Tab. 1. Studiendesign SPIRIT-P2 [nach Nash et al.]

Erkrankung	Psoriasis-Arthritis
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Ixekizumab bei TNF-α-Non-Respondern
Studientyp	Interventionsstudie Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	363 Psoriasis-Arthritis-Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Inhibitoren
Intervention	■ Ixekizumab alle 4 Wochen ■ Ixekizumab alle 2 Wochen ■ Placebo
Primäre Endpunkte	Anteil an Patienten mit Erreichen des ACR-20 nach 24 Wochen
Sekundäre Endpunkte	u. a. Anteil an Patienten mit Erreichen des ACR-50 oder ACR-70 nach 24 Wochen
Sponsor	Eli Lilly und Company
Studienregister-nummer	NCT 02349295 (ClinicalTrials.gov)

ACR American College of Rheumatology; TNF: Tumornekrose-Faktor

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Studienergebnisse SPIRIT-P2 nach 24 Wochen [nach Nash et al.]

	Ixekizumab alle 4 Wochen (n = 122)		Ixekizumab alle 2 Wochen (n = 123)		Placebo (n = 118)
	Patienten [n]	Effektgröße vs. Placebo (95%-KI)	Patienten [n]	Effektgröße vs. Placebo (95%-KI)	Patienten [n]
ACR-20	65 (53 %)	33,8 % (22,4–45,2) p < 0,0001	59 (48 %)	28,5 % (17,1–39,8) p < 0,0001	23 (20 %)
ACR-50	43 (35 %)	30,2 % (20,8–39,5) p < 0,0001	41 (33 %)	28,3 % (19,0–37,5) p < 0,0001	6 (5 %)
ACR-70	27 (22 %)	22,1 (14,8–29,5) p < 0,0001	15 (12 %)	12,2 % (6,4–18,0) p < 0,0001	0

ACR American College of Rheumatology; KI: Konfidenzintervall

Verbesserung der ACR-Response-Kriterien (ACR-50 bzw. ACR-70) zeigten.

Studienergebnisse

Nach 24 Wochen erreichten in den Gruppen mit Ixekizumab alle vier Wochen bzw. alle zwei Wochen mehr Patienten einen ACR-20 als in der Placebo-Gruppe (**Tab. 2**).
Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei drei Patienten (3 %) unter Ixekizumab alle vier Wochen, bei acht Patienten (7 %) unter Ixekizumab alle zwei Wochen und bei vier Patienten (3 %) mit Placebo beobachtet.
Eine ACR-50- und ACR-70-Response erreichten ebenfalls mehr Patienten mit Ixekizumab als unter Placebo.

Fazit

Sowohl die Gabe von Ixekizumab alle vier Wochen als auch die Gabe alle zwei Wochen verbessert die Krankheitszeichen und Symptome von Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unter Behandlung mit TNF-Inhibitoren ein unzureichendes Ansprechen zeigten.
Das Sicherheitsprofil aus früheren Studien zu Ixekizumab konnte bestätigt werden.

Quelle
Nash P, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factos inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 2017; 389:2317–27.

Akutes Koronarsyndrom

Duale Gerinnungshemmung mit niedrig dosiertem Rivaroxaban

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Wird zu einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach akutem Koronarsyndrom (ACS) zusätzlich der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban gegeben, können die Mortalität und das Risiko für ein ischämisches Ereignis reduziert werden. Allerdings steigt das Risiko für schwere Blutungen. In der im Lancet publizierten GEMINI-ACS-1-Studie wurde ein dualer Ansatz mit niedrig dosiertem Rivaroxaban anstelle von Acetylsalicylsäure (ASS) untersucht.

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus ASS und einem $P2Y_{12}$-Inhibitor (z. B. Clopidogrel, Ticagrelor) ist eine Standardtherapie für Patienten nach ACS. In Studien wurde bereits untersucht, ob es für Patienten nach einem ACS Vorteile brachte, wenn sie eine dreifache antithrombotische Therapie mit einem oralen Antikoagulans zusätzlich zu ASS und Clopidogrel erhielten. Unter niedrig dosiertem Rivaroxaban (Xarelto®, 2,5 mg zweimal täglich) konnte der zusammengesetzte Endpunkt – bestehend aus kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall – reduziert werden [2], nicht aber unter Apixaban (Eliquis®) in der Standard-Dosierung (5 mg zweimal täglich) [1]. In beiden Studien zeigte sich allerdings auch eine signifikante drei- bis vierfache Zunahme schwerer Blutungen.
Die Autoren der GEMINI-ACS-1-Studie befassten sich mit der Frage, ob mit einem dualen Ansatz mit einem Faktor-Xa-Inhibitor plus $P2Y_{12}$-Inhibitor unter Verzicht von ASS das Ri-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Studiendesign von GEMINI-ACS-1 [nach Ohman et al.]

Erkrankung	Akutes Koronarsyndrom
Studienziel	Risiko für klinisch relevante Blutungen bei dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit niedrig dosiertem Rivaroxaban anstelle von Acetylsalicylsäure (ASS)
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind, parallel
Eingeschlossene Patienten	3037 erwachsene Patienten mit instabiler Angina pectoris (11 % der Patienten), Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI, 40 %) oder ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI, 49 %) mit positiven kardialen Biomarkern und entweder ischämischen elektrokardiographischen Veränderungen oder atherosklerotischem Plaque (identifiziert mittels Angiographie)
Intervention	■ Rivaroxaban 2,5 mg 2-mal täglich oral (n = 1519) ■ ASS 100 mg 1-mal täglich oral (n = 1518) ■ Jeweils kombiniert mit Clopidogrel (75 mg 1-mal täglich oral) oder Ticagrelor (90 mg 2-mal täglich)
Primärer Endpunkt	Klinisch relevante Blutungen nach TIMI(Thrombolysis in myocardial infarction)-Klassifikation, die nicht aufgrund einer Koronararterien-Bypass-Chirurgie (CABG) erfolgten
Sekundäre Endpunkte	Klinisch relevante Blutungen nach weiteren Klassifikationen: GUSTO (Global use of strategies to open occluded coronary arteries), ISTH (International society on thrombosis and haemostasis), BARC (Bleeding academic research consortium); zusammengesetzter ischämischer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder definierter Stentthrombose; Tod jeglicher Ursache
Sponsor	Janssen/Bayer
Studienregisternummer	NCT02293395 (ClinicalTrials.gov)

siko für klinisch relevante Blutungen reduziert werden könnte.

Studiendesign

Bei GEMINI-ACS-1 handelte es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie. Sie wurde an 371 klinischen Zentren in 21 Ländern durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten mit instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) oder ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) (**Tab. 1**). Die Teilnehmer wurden innerhalb von zehn Tagen nach Feststellung des ACS im Verhältnis 1 : 1 randomisiert. Sie erhielten über mindestens 180 Tage entweder Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich oder ASS (Aspirin®)100 mg einmal täglich. Ob Clopidogrel oder Ticagrelor (Brilique®) gegeben wurde, konnte der Prüfarzt jeweils selbst entscheiden.

Primärer Endpunkt war eine klinisch relevante Blutung nach TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Klassifikation, die nicht aufgrund einer Koronararterien-Bypass-Chirurgie erfolgt war.

Studienergebnisse

Zwischen April 2015 und Oktober 2016 wurden 3037 Patienten mit akutem Koronarsyndrom randomisiert. Sie waren im Mittel 63 Jahre alt. 2855 (94 %) Patienten hatten einen Herzkatheter, 2645 (87 %) hatten vor der Randomisierung eine perkutane koronare Intervention (PCI) erhalten. Im Rahmen der Studie erhielten 1519 Patienten niedrig dosiertes Rivaroxaban und 1518 Patienten ASS (Intention-to-treat-Population; **Tab. 1**). In beiden Armen beendeten 1488 Patienten die Studie.

Tab. 2. Studienergebnisse von GEMINI-ACS-1 (Auswahl) [nach Ohman et al.]

Outcome	Rivaroxaban (n = 1519) [Anzahl (%)]	ASS (n = 1518) [Anzahl (%)]	Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall); p-Wert
Primärer Endpunkt*	80 (5 %)	74 (5 %)	1,09 (0,80–1,50); p = 0,5840
BARC: 3a und schwerere Blutungen	22 (1 %)	13 (1 %)	1,70 (0,85–3,37); p = 0,1263
GUSTO: lebensbedrohliche, schwere, mäßige oder leichte Blutungen	99 (7 %)	96 (6 %)	1,04 (0,79–1,38); p = 0,7869
ISTH: schwere Blutungen	31 (2 %)	17 (1 %)	1,83 (1,01–3,31); p = 0,0420
Zusammengesetzter ischämischer Endpunkt**	76 (5 %)	72 (5 %)	1,06 (0,77–1,46); p = 0,7316
Gesamtsterblichkeit	22 (1 %)	23 (1,5 %)	0,95 (0,53–1,71); p = 0,8771

*Klinisch signifikante Blutungen nach TIMI-Klassifikation, die nicht aufgrund einer Koronararterien-Bypass-Chirurgie erfolgten
** Zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder definierter Stentthrombose
ASS: Acetylsalicylsäure; BARC: Bleeding Academic Research Consortium; GUSTO: Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; n: Gesamtanzahl; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

1704 Patienten (56 %) nahmen zusätzlich Ticagrelor und 1333 (44 %) Clopidogrel ein. 197 Patienten (6 %) wechselten im Laufe der Studie zwischen Clopidogrel und Ticagrelor. 4,4 % der Patienten brachen die $P2Y_{12}$-Inhibitor-Therapie ab. Im Median betrug die Dauer der Behandlung 291 Tage, die Nachbeobachtungszeit 326 Tage.
Den primären Endpunkt erreichten in beiden Gruppen ähnlich viele Patienten: 80 von 1519 Patienten unter Rivaroxaban versus 74 von 1518 Patienten unter ASS (jeweils 5 %, **Tab. 2**). Ob die Patienten zusätzlich Ticagrelor oder Clopidogrel einnahmen, machte keinen signifikanten Unterschied (p = 0,5889):

- Ticagrelor: 58 (7 %) unter Rivaroxaban versus 51 (6 %) unter ASS (Hazard-Ratio [HR] 1,15; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,79–1,68)
- Clopidogrel: 22 (3 %) versus 23 (3 %) (HR 0,95; 95%-KI 0,53–1,71)

Unter Anwendung der ISTH(International Society on Thrombosis and Haemostasis)-Definition für eine schwere Blutung wurde eine höhere Blutungsrate unter Rivaroxaban als unter ASS festgestellt (**Tab. 2**). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich, wenn andere Definitionen verwendet wurden (**Tab. 2**).
Auch im zusammengesetzten sekundären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder definierter Stentthrombose gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (**Tab. 2**).

Fazit der Studienautoren

Bezogen auf die Häufigkeit klinisch relevanter Blutungen spielte es für Patienten mit ACS keine Rolle, ob sie im Rahmen einer DAPT zu dem $P2Y_{12}$-Inhibitor niedrig dosiertes Rivaroxaban oder Aspirin erhielten. Die Autoren plädieren jedoch dafür, größere Studien durchzuführen, um Wirksamkeit und Sicherheit dieses Ansatzes endgültig beurteilen zu können.

Quelle

Ohman EM, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet 2017;389:1799–808.

Literatur

1. Alexander JH, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011;365:699–708.
2. Mega JL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9–19.

Ischämischer Insult und intrakranielle Blutungen

Therapie mit Dabigatran: Welche Rolle spielt Idarucizumab?

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

Bei Patienten, die unter einer Schlaganfallprävention mit Dabigatran einen ischämischen Schlaganfall erleiden, ist eine systemische Lyse mit rt-PA möglich, wenn die Wirkung von Dabigatran zuvor mit Idarucizumab antagonisiert wurde. Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen unter Dabigatran kann mit Idarucizumab möglicherweise die Sterblichkeit reduziert werden. Das zeigt eine Registerstudie aus Deutschland.

Vorhofflimmern geht mit einem erhöhten Risiko für ischämische Insulte einher verglichen mit Patienten im Sinusrhythmus. Durch eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten kann dieses Risiko um 60 bis 70 % reduziert werden. Dabigatran, ein direkter Thrombinantagonist, ist in der Prävention ischämischer Insulte bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant wirksamer als Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und wird deshalb zunehmend zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern eingesetzt. Bisher gab es aber keine Möglichkeit, die Wirkung von Dabigatran zu antagonisieren. Seit Januar 2016 ist ein spezifisches Gegenmittel für Dabigatran zugelassen. Idarucizumab ist ein humanisiertes FaB-Fragment und bindet Dabigatran 350-mal potenter als Thrombin. Nach intravenöser Gabe von Idarucizumab wird die Wirkung von Dabigatran innerhalb weniger Minuten vollständig aufgehoben.
Eine prospektive Fallsammlung aus Deutschland berichtet jetzt erstmalig über den Einsatz einer systemischen Thrombolyse bei Patienten, die unter Dabigatran einen ischämischen Insult erleiden. Eine wirksame Antikoagulation ist üblicherweise eine Kontraindikation für eine systemi-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sche Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogenaktivator. In dem deutschen Register wurden neunzehn Patienten mit akutem ischämischem Insult unter Dabigatran mit Idarucizumab antagonisiert und anschließend systemisch lysiert. Bei keinem der behandelten Patienten kam es zu einer intrazerebralen Blutung und der Verlauf des Schlaganfalls war bei den meisten Patienten, wie unter Lyse zu erwarten, günstig. Zwölf Patienten hatten eine intrakranielle Blutung, davon acht eine parenchymatöse Hirnblutung, drei ein Subduralhämatom und ein Patient eine Subarachnoidalblutung. Nach Antagonisierung von Dabigatran kam es nur bei zwei Patienten zu einer Größenzunahme der Blutung. Ein Patient verstarb. Dieses Ergebnis ist deutlich besser als die Prognose intrakranieller Blutung in der RELY-Studie, in der Dabigatran mit Warfarin verglichen wurde. Hier bestand bei intrakraniellen Blutungen eine Sterblichkeit von 35 bis 45 %.

Kommentar

Die Fallserie aus Deutschland hat zwei wichtige Konsequenzen für die Behandlung von Schlaganfallpatienten, die mit Dabigatran vorbehandelt sind. Dabigatran kann durch Idarucizumab antagonisiert werden. Im Fall eines ischämischen Insults kann dann die einzig nachgewiesene wirksame medikamentöse Therapie, nämlich eine systemische Thrombolyse mit Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA), sicher durchgeführt werden. Bei einer geringen Fallzahl gibt es auch deutliche Hinweise darauf, dass die Prognose bei intrakraniellen Blutungen unter Dabigatran deutlich besser ist, wenn die Wirkung durch Idarucizumab aufgehoben wird. Für eine endgültige Beurteilung müssen allerdings die Ergebnisse größerer Fallserien abgewartet werden, die derzeit in Deutschland laufen.

Quelle

Kermer P, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. Int J Stroke 2017;12:383–91.

Thrombozytenfunktionshemmer

Prävention vaskulärer Ereignisse und Blutungsrisiko

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

Eine zehnjährige Beobachtungsstudie aus England zeigt, dass das Risiko, insbesondere gastrointestinaler Blutungen, unter der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern höher ist als früher vermutet. Das Risiko steigt jenseits des 75. Lebensjahres steil an. Das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen bei älteren Menschen kann wahrscheinlich durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern signifikant reduziert werden.

Thrombozytenfunktionshemmer, insbesondere Acetylsalicylsäure, sind Therapie-Standard in der Sekundärprävention nach Herzinfarkt und Schlaganfall. In Europa nimmt die Hälfte aller Menschen im Alter über 75 Jahren Thrombozytenfunktionshemmer. Bei nachgewiesenem therapeutischen Nutzen in der Sekundärprävention besteht aber ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko, insbesondere für gastrointestinale Blutungen, wobei das Blutungsrisiko mit dem Alter zunimmt. Bisher waren Blutungskomplikationen bei älteren Menschen nicht über längere Zeiträume untersucht worden. Weiterhin war unklar, ob in der Langzeittherapie

Tab. 1. Studiendesign Oxford Vascular Study (OXVASC) [nach Li et al. 2017]

Erkrankung	Sekundärprävention nach Herzinfarkt und Schlaganfall
Studienziel	Blutungsrisiko bei älteren Menschen
Studientyp	Beobachtungsstudie
Studiendesign	Prospektive populationsbezogene Kohorten-Studie
Eingeschlossene Patienten	3166 Patients (1582 [50 %] ≥ 75 Jahre), die zum ersten Mal im Rahmen der Studie einen akute transiente ischämische Attacke, einen ischämischen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt hatten und in der Studie mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden
Sponsor	Wellcome Trust, Wolfson Foundation, British Heart Foundation, Dunhill Medical Trust, National Institute of Health Research (NIHR), NIHR Oxford Biomedical Research Centre

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Protonenpumpenhemmer das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen reduzieren können. Beide Fragen wurden jetzt in der Oxford Vascular Study untersucht.

Es handelte sich um eine prospektive populationsbezogene Kohorten-Studie bei Patienten in Oxfordshire mit einer transienten ischämischen Attacke (TIA), einem ischämischen Insult oder einem Herzinfarkt, die zwischen 2002 und 2012 mit einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt wurden (**Tab. 1**). Die meisten Patienten erhielten Acetylsalicylsäure. Erfasst wurden das Auftreten, die Schwere und die Folgen von Blutungskomplikationen. Weiterhin wurde erfasst, ob die betroffenen Patienten Protonenpumpenhemmer einnahmen oder nicht.

In die Studie wurden 3166 Patienten aufgenommen, von denen 1582 (50 %) älter als 50 Jahre waren. Jeweils ein Drittel der Patienten hatte einen ischämischen Insult, eine TIA oder einen Myokardinfarkt erlitten. 96 % der Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure und 4 % mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern behandelt. In dem zehnjährigen Beobachtungszeitraum traten 405 erste schwerwiegende Blutungsereignisse auf, davon waren 218 gastrointestinale Blutungen, 45 intrakranielle Blutungen und 142 andere Blutungen. Das Risiko schwerwiegender Blutungen nahm mit dem Alter zu. So betrug das Hazard-Ratio [HR] für eine schwerwiegende Blutungskomplikation für das Alter über 75 Jahre verglichen mit unter 75 Jahren 3,10 bei einem p-Wert < 0,0001. Tödliche Blutungen hatten ein HR von 5,53 (95%-KI 2,65–11,54; p < 0,0001). Dieselben Ergebnisse wurden für obere gastrointestinale Blutungen beobachtet mit einem HR von 4,13 (95%-KI 2,60–6,57; p < 0,0001), insbesondere gastrointestinale Blutungen, die eine schwerwiegende Behinderung hinterließen oder tödlich waren (HR 10,26; 95%-KI 4,37–24,13; p < 0,0001). Bei über 75-Jährigen waren 62 % der oberen gastrointestinalen Blutungen schwerwiegend oder tödlich. Gastrointestinale Blutungen waren deutlich häufiger als intrazerebrale oder intrakranielle Blutungen. Verglich man Patienten, die Protonenpumpenhemmer einnahmen, mit solchen, die diese prophylaktische Therapie nicht erhielten, betrug die Numbers needed to treat für Menschen im Alter über 85 Jahre 25, um eine schwere Blutung zu vermeiden.

Kommentar

Die vorliegende Studie aus England ist keine randomisierte Therapie-Studie, sondern eine Langzeit-Beobachtungsstudie in einem geographisch definierten Gebiet.

Die Studie zeigt, dass bei einer Langzeitprophylaxe vaskulärer Erkrankungen mit Acetylsalicylsäure das Risiko schwerwiegender Blutungen insbesondere oberer gastrointestinaler Blutungen höher ist als in den Therapie-Studien, die meist nur zwei bis vier Jahre dauern. Die meisten randomisierten Therapie-Studien haben auch einen geringeren Anteil an alten Menschen. Die Studie zeigt auch, dass sehr wahrscheinlich alte Menschen von der Einnahme von Protonenpumpenhemmern profitieren, um schwerwiegende obere gastrointestinale Blutungen zu vermeiden. Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung, zumal in letzter Zeit eine Reihe von Registerstudien zum Einsatz von Protonenpumpenhemmern publiziert wurden, die Ärzte und Patienten massiv verunsichert haben. Dazu gehören Studien, die unterstellen, dass es unter Protonenpumpenhemmern häufiger zu einer Demenz kommen soll. Diese Registerstudien hatten allerdings schwerwiegende methodische Mängel.

Quelle

Li L, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet 2017;390:490–9.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamenten-Nebenwirkungen

Nocebo-Effekte von Statinen

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

In einer großen vaskulären Präventionsstudie mit Atorvastatin, die in der ersten Hälfte doppelblind und in der zweiten Hälfte offen durchgeführt wurde, zeigte sich, dass muskelbezogene Nebenwirkungen unter der Einnahme des Statins signifikant häufiger sind, wenn Patienten und Arzt wissen, ob die Behandlung mit einem Statin erfolgt.

In den letzten 20 Jahren hat eine Vielzahl von Studien belegt, dass die Einnahme von Statinen bei Patienten mit vaskulärem Risiko und erhöhtem Serum-Cholesterol-Spiegel das Risiko von Herzinfarkt und ischämischen Insult reduziert. Die am häufigsten geklagte Nebenwirkung von Statinen sind Muskelschmerzen. Dies führt auch bei einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Patienten zum Therapie-Abbruch. Die Frage, ob immer ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Statins und Muskelschmerzen besteht, kann im klinischen Alltag allerdings nur dadurch beantwortet werden, dass das Statin pausiert wird. Ob die Kenntnis darüber, ob ein Statin eingenommen wird oder nicht, die Häufigkeit von Muskelbeschwerden bestimmt, wurde jetzt in einer Post-hoc-Analyse der ASCOT-LLA-Studie untersucht.

Die ASCOT-LLA-Studie wurde in England und Skandinavien zwischen 1998 und 2002 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Personen mit multiplen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ohne stattgehabten Myokardinfarkt. In einem 2 × 2-faktoriellen Design wurden zwei Antihypertensiva-Schemata mit einem Calciumantagonisten beziehungsweise einem Betablocker untersucht und im zweiten Studienarm wurde 10 mg Atorvastatin mit Placebo verglichen. In dem doppelblinden Teil der Studie wurden 10 180 Patienten eingeschlossen und im Median über drei Jahre verfolgt. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem sich in einer Zwischenanalyse eine signifikante Überlegenheit des Statins gezeigt hatte. Den Patienten wurde dann angeboten, über drei weitere Jahre mit 10 mg Atorvastatin offen behandelt zu werden. In dem entsprechenden Zeitraum zwischen 2002 und 2005 entschlossen sich 6409 (65 %) Patienten, Atorvastatin einzunehmen. 3490 (35 %) Patienten verzichteten auf die Einnahme von Atorvastatin.

In der doppelblinden Studienphase waren Muskelschmerzen, die als *adverse event* gemeldet wurden, mit 2,03 % und 2,0 % zwischen Atorvastatin und Placebo nicht unterschiedlich häufig. In der offenen Behandlungsphase wurden muskelbezogene Nebenwirkungen 40 % häufiger unter Atorvastatin als unter Placebo berichtet. Das Hazard-Ratio von 1,41 war mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. Für andere Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten, die das Statin einnahmen, und denjenigen, die kein Statin benutzten.

Kommentar

Die Post-hoc-Analyse der ASCOT-LLA-Studie ist ein gutes Beispiel für den Nocebo-Effekt von Medikamenten. Während in der verblindeten Phase der Studie kein Unterschied zwischen muskelbezogenen Nebenwirkungen einer 10-mg-Dosis von Atorvastatin bestand, fand sich in der offenen Behandlungsphase eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen. Ärzte sind verpflichtet, Patienten, die an einer klinischen Studie teilnehmen, über potenzielle Nebenwirkungen der Studienmedikation aufzuklären. Die Häufigkeit der Nebenwirkungsmeldungen hängt davon ab, ob spontane Meldungen von Patienten berücksichtigt werden oder ob potenzielle Nebenwirkungen gezielt abgefragt werden. Im klinischen Alltag kann es schwierig sein, zwischen der ethisch und rechtlich notwendigen Aufklärung von Patienten über potenzielle Nebenwirkungen und der Provokation von Nocebo-Effekten eine gute Balance zu finden. In modernen Studien werden Studienärzte und Patienten gezielt geschult, um den Nocebo- und Placebo-Effekt so gering wie möglich zu halten.

Quelle

Gupta A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet 2017;389:2473–81.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Glioblastom bei älteren Patienten

Strahlentherapie plus Temozolomid ist alleiniger Strahlentherapie überlegen

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

In einer randomisierten Studie mit 562 Patienten mit Glioblastom im Alter über 65 Jahre war die Kombination aus einer Strahlentherapie und einer Chemotherapie mit Temozolomid einer alleinigen Strahlentherapie überlegen.

Hintergrund

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im höheren Lebensalter. Die Prognose ist sehr schlecht. Die mittlere Überlebenszeit liegt unter zwei Jahren. Fortgeschrittenes Alter ist ein negativer Prädiktor. Im Jahr 2005 wurde eine Studie durchgeführt, in der Patienten mit Glioblastom im Alter von 70 Jahren oder jünger eine alleinige Strahlentherapie mit 60 Gy über sechs Wochen erhielten oder mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Temozolomid behandelt wurden. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie, die allerdings mit zunehmendem Alter geringer wurde. Eine Gruppe aus Neuroonkologen aus Kanada, Deutschland, Australien und Neuseeland entschloss sich daher, eine neue Studie bei über 65-jährigen Patienten durchzuführen.

Studiendesign

Einschlusskriterium war der histologische oder bioptische Nachweis eines Glioblastoms und Alter über 65 Jahre. Die Patienten wurden entweder nur bestrahlt mit 40 Gy in 15 Fraktionen oder erhielten eine Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Dosis von Temozolomid betrug 75 mg/m² Körperoberfläche und wurde über 21 Tage gegeben. Der primäre Endpunkt war die Überlebensrate (**Tab. 1**).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 562 Patienten randomisiert. Das mittlere Alter betrug 73 Jahre. In der Kombinationstherapie betrug die mittlere Überlebenszeit 9,3 Monate vs. 7,6 Monate bei alleiniger Strahlentherapie. Das Hazard-Ratio betrug 0,67 und war mit einem p-Wert < 0,001 signifikant. Das mediane Tumor-progressionsfreie Überleben betrug 5,3 vs. 3,9 Monate und war ebenfalls signifikant. Die Lebensqualität war in beiden Therapiegruppen identisch.

Tab. 1. Studiendesign [nach Perry et al]

Erkrankung	Glioblastom
Studienziel	Wirksamkeit von Temozolomid in Kombination mit Strahlentherapie
Studientyp/ Design	Randomisiert, parallel, open Label
Randomisierte Patienten	562
Intervention	■ Strahlentherapie ■ Strahlentherapie plus Temozolomid 75 mg/m²
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben
Sponsor	Canadian Cancer Trials Group

Kommentar

An dieser großen neuroonkologischen Studie beteiligten sich auch viele Zentren in Deutschland. Bei über 65-jährigen Patienten mit Glioblastom verlängerte die Kombination aus einer Strahlentherapie mit Temozolomid sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben signifikant. Es zeigte sich aber auch, dass die Prognose des Glioblastoms weiterhin sehr schlecht ist. Die mittlere Überlebenszeit beträgt sieben bis zehn Monate. Daher ist es dringend notwendig, weitere und bessere Behandlungsmethoden für Glioblastome zu finden.

Quelle

Perry JR, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. N Engl J Med 2017;376:1027–37.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neuroonkologie

Langzeittherapie mit Temozolomid beim Glioblastom nicht wirksam

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

Eine längere als bisher übliche Chemotherapie mit Temozolomid ist beim Glioblastom nicht besser wirksam, so eine Auswertung des deutsche Gliom-Netzwerks, die in der Zeitschrift Neurology veröffentlicht wurde.

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Hirntumor bei älteren Menschen. Die jährliche Inzidenz liegt bei 3/100 000. Die Standardtherapie nach Biopsie oder Operationen besteht in einer postoperativen Strahlentherapie in Kombination mit zehn Zyklen Temozolomid. Das deutsche Gliom-Netzwerk wollte jetzt untersuchen, ob eine längere Therapie mit Temozolomid die mittlere Überlebenszeit verbessert. Die Analyse bezieht sich auf die prospektiv erhobene Kohorte des deutschen Gliom-Netzwerks. Es wurden 142 Patienten identifiziert, von denen 61 mehr als die üblichen sechs Zyklen von Temozolomid erhielten. Die Patienten, die länger behandelt wurden, hatten ein längeres progressionsfreies Überleben, aber kein verlängertes Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben lag bei 32,6 Monaten in der Langzeittherapie und 33,2 Monaten bei der Standardtherapie. Die Daten unterstützen das Konzept, dass die Standardtherapie mit sechs Zyklen Temozolomid in der Standardtherapie des Glioblastoms ausreichend sind.

Kommentar

Es handelt sich hier nicht um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, sondern um die Auswertung eines Gliom-Registers. Die Zahlen sind relativ gering, unterstützen aber das Konzept, dass eine Langzeit-Temozolomid-Chemotherapie bei Patienten mit Glioblastom das Gesamtüberleben nicht verlängert.

Quelle
Gramatzki D, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. Neurology 2017;88:1422–30.

Die AMT im Internet

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

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

- **Brodalumab** (Kyntheum, Leo Pharma) bei moderater bis schwerer Plaque-Psoriasis (siehe Notizen Nr. 7-8/2017)
- **Cariprazin** (Reagila, Gedeon Richter) bei Schizophrenie (siehe Notizen Nr. 7-8/2017)
- **Cenegermin** (Oxervate, Dompé farmaceutici) bei mittelschwerer bis schwerer neurotropher Keratopathie (siehe Notizen Nr. 7-8/2017)
- **Cerliponase alfa** (Brineura, BioMarin) bei neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) Krankheit, auch bekannt als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) Mangel (siehe Notizen Nr. 6/2017)
- **Inotuzumab Ozogamicin** (Besponsa, Pfizer) als Monotherapie bei rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Zell-Präkursor-ALL (siehe Notizen Nr. 7-8/2017)
- **Nusinersen** (Spinraza, Biogen Idec) bei 5q-spinaler Muskelatrophie (siehe Notizen Nr. 6/2017)
- **Sarilumab** (Kevzara, Sanofi-Aventis) bei mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (siehe Notizen Nr. 6/2017)

Zulassungsempfehlung für **Atezolizumab** (Tecentriq, Roche): Der antineoplastisch wirksame monoklonale Antikörper soll als parenterale Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Platin-haltiger Chemotherapie oder bei Unverträglichkeit von Platin zugelassen werden. Zweite Indikation soll das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC nach Chemotherapie bei Erwachsenen sein. Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen oder ALK-positiven Tumoren sollen zuvor eine entsprechende gezielte Therapie erhalten haben.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Avelumab** (Bavencio, Merck Serono): Der PD-L1-Hemmer soll angewendet werden als Monotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Die Anwendung der mit Orphan-Drug-Status versehenen Therapie soll von onkologisch erfahrenen Ärzten initiiert und überwacht werden.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Cladribin** (Mavenclad, Merck Serono): Der antineoplastisch und immunmodulierende Wirkstoff soll bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger multipler Sklerose, definiert nach klinischen oder bildgebenden Kriterien, zugelassen werden. Die Therapie kann oral in Form von Tabletten eingenommen werden.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungsempfehlung für **Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid** (Symtuza, Janssen-Cilag): Die Fixkombination soll zugelassen werden für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immunschwäche-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Dupilumab** (Dupixent, Sanofi-Aventis): Der monoklonale rekombinante humane IgG4-Antikörper soll zur parenteralen Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen werden, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Die Therapie soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der atopischen Dermatitis verordnet werden.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Glecaprevir/Pibrentasvir** (Maviret, AbbVie): Die fixe Kombination der beiden direkt wirkenden Virustatika soll zur oralen Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion zugelassen werden. Glecaprevir hemmt NS3/4A-Proteasen und Pibrentasvir NS5A-Proteasen des Virus.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungsempfehlung für **Ribociclib** (Kisqali, Novartis): Der CDK4/6-Inhibitor soll für die orale Therapie bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

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.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungsempfehlung für **Lutetium(^{177}Lu)oxodotreotid** (Lutathera, Advanced Accelerator Applications): Das radioaktiv markierte Peptid soll zugelassen werden zur parenteralen Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, metastasiertem, progressivem, gut differenziertem Somatostatinrezeptor-positivem gastroenteropankreatischem neuroendokrinem Tumor (GEP NET).
Die Therapie hat Orphan-Drug-Status.
Der gezielte Wirkungsmechanismus basiert auf einer hohen Affinität des Peptids zu Somatostatin-Rezeptoren vom Subtyp2 (sst2).
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Midostaurin** (Rydapt, Novartis): Der Proteinkinaseinhibitor soll für mehrere Indikationen zugelassen werden: Bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-Mutation sowie als Erhaltungstherapie in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin-Induktion und hochdosiertem Cytarabin als Konsolidierungstherapie.
Zudem soll es als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit aggressiver systemischer Mastozytose und systemischer Mastozytose mit hämatologischen Neoplasien oder Mastzellleukämie zugelassen werden. Die Therapie hat Orphan-Drug-Status.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** (Vosevi, Gilead): Die Dreifachkombination soll zur oralen Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion zugelassen werden. Voxilaprevir ist ein neuer HCV-NS3/4A-Proteasehemmer. Sofosbuvir ist seit 2014 im Handel verfügbar und ein Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B. Velpatasvir ist seit Juli 2016 in Kombination mit Sofosbuvir im Handel und hemmt das HCV-NS5A-Protein.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungsempfehlung für **Telotristat** (Xermelo, Ipsen): Der Serotoninsynthese-Hemmer soll zur Behandlung der Diarrhö bei Karzinoidsyndrom in Kombination mit einem Somatostatinanalogon (SSA) bei Erwachsenen eingesetzt werden, bei denen mit einem SSA keine ausreichende Wirkung erzielt wird.
Die Symptome des Karzinoidsyndroms sind auf eine Serotonin-Überproduktion zurückzuführen.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungsempfehlung für **Tivozanib** (Fotivda, Eusa Pharma): Der VEGFR(vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor)-Inhibitor soll angewendet werden als First-Line-Therapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie für die Second-Line-Therapie von mit Zytokinen vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die keine VEGFR- und mTOR-Inhibitoren erhalten haben. Der Wirkstoff kann oral verabreicht werden und soll in Form von Hartkapseln in zwei Dosierungen erhältlich sein.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungsänderung für **Exenatid** (Bydureon, AstraZeneca) *empfohlen:* Der GLP1-Agonist soll zukünftig folgende Indikation erhalten: Zur Behandlung von Personen ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle in Kombination mit anderen Blutzuckerspiegel-senkenden Medikamenten, wenn mit der derzeitigen Therapie, zusammen mit Diät und körperlicher Aktivität, keine adäquate glykämische Kontrolle erreicht wird.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Abatacept** (Orencia, BMS) empfohlen: Der T-Zell-Costimulationsblocker soll zukünftig auch allein oder in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden können, die auf eine vorausgegangene Behandlung mit DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drugs) einschließlich Methotrexat nicht ausreichend angesprochen haben und für die keine zusätzliche systemische Behandlung der psoriatischen Hautläsionen erforderlich ist.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, Abbvie) *empfohlen:* Der TNF-α-Hemmer soll zukünftig zur Behandlung der pädiatrischen nicht infektiösen anterioren Uveitis bei Patienten ab 2 Jahren eingesetzt werden können, die auf eine konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder wenn diese nicht angezeigt ist. Bei der Uveitis war die Anwendung bisher auf Erwachsene beschränkt.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Cinacalcet** (Mimpara, Amgen) empfohlen: Das Calcimimetikum soll künftig bei Kindern mit sekundärem Hyperparathyreoidismus mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium (ESRD) und Erhaltungsdialyse ab einem Alter von 3 Jahren eingesetzt werden können, wenn die Erkrankung mit Standardtherapie nicht adäquat kontrolliert werden kann.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Eculizumab** (Soliris, Alexion) empfohlen: Das selektive Immunsuppressivum soll künftig bei refraktärer generalisiserter Myasthenia gravis bei Patienten mit Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor eingesetzt werden können.
Bisher wird es bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und atypischem hämolytischen urämischem Syndrom (aHUS) angewendet.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Fulvestrant** (Faslodex, AstraZeneca) empfohlen: Das Antiestrogen soll künftig für die Behandlung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden können, die bisher noch keine endokrine Therapie erhalten haben. Bisher war die Behandlung nach Rezidiv unter einer endokrinen Therapie indiziert.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Lacosamid** (Vimpat, UCB) *empfohlen:* Das Antiepileptikum soll zukünftig auch bei Kindern ab 4 Jahren zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung ab 16 Jahren zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Ledipasvir/Sofosbuvir** (Harvoni, Gilead) empfohlen: Die fixe gegen Hepatitis-C-gerichtete Kombination soll künftig bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Lopinavir/Ritonavir** (Kaletra, AbbVie) empfohlen: Die fixe gegen HIV gerichtete Kombination soll künftig bei Patienten ab einem Alter von 14 Tagen eingesetzt werden können; bisher war die Anwendung ab einem Alter von 2 Jahren vorgesehen.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Obinutuzumab** (Gazyvaro, Roche) *empfohlen:* Der monoklonale Antikörper soll zukünftig in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom eingesetzt werden können. Bisher wurde die Therapie bei follikulärem Lymphom nach Versagen eines Rituximab-haltigen Regimes angewendet. Zudem wird Obinutuzumab bei chronisch lymphatischer Leukämie eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Pembrolizumab** (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-L1-Hemmer soll zukünftig bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingesetzt werden können, die mit einer Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt worden sind oder für die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommt.
Bisher ist die Immuntherapie bereits bei malignem Melanom, NSCLC und klassischem Hodgkin-Lymphom zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Regorafenib** (Stivarga, Bayer) empfohlen: Der Tyrosinkinasehemmer soll künftig bei Patienten mit Leberkarzinom (HCC) eingesetzt werden können, die vorher mit Sorafenib behandelt worden sind. Bisher wird Regorafenib bei metastasiertem kolorektalem Karzinom und bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eingesetzt.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Zulassungserweiterung für **Sofosbuvir** (Sovaldi, Gilead) *empfohlen:* Das direkt wirkende Virustatikum soll zukünftig bei chronischer Hepatitis C bei Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung nur bei Erwachsenen zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Zulassungserweiterung für **Tocilizumab** (Roactemra, Roche) *empfohlen:* Der IL-6-Inhibitor soll zukünftig bei Erwachsenen mit Riesenzellarteriitis eingesetzt werden können. Der Immunmodulator ist bisher bereits in verschiedenen Situationen bei Patienten mit verschiedenen Formen der rheumatoiden Arthritis zugelassen.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Negatives Votum für **Etirinotecan pegol** (Onzeald, Nektar Therapeutics): Das pegylierte Irinotecan sollte zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt werden, der sich auf das Gehirn ausgeweitet hat. Das CHMP ist der Meinung, dass die vorgelegten Studienergebnisse nicht genügend Beweise für die Vorteile von Etirinotecan pegol liefern.
Mitteilung der EMA vom 20.7.2017

Rücknahme des Zulassungsantrags für **Levamisol** (Elmisol, ACE Pharmaceuticals): Das Orphan-Drug war vorgesehen zur Behandlung nephrotischer Syndrome bei Kindern ab 2 Jahren. Nachdem in einer der Hauptstudien seitens des CHMP Bedenken bezüglich des Studiendesgins und der Durchführung hervorgebracht wurden, wurde der Zulassungsantrag zurückgezogen.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Rücknahme des Zulassungsantrags für **NGR-humanen Tumornekrosefaktor alpha** (Zafiride, MolMed SpA): Das Orphan-Drug war vorgesehen zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem malignem Pleuramesotheliom, früher auch als Asbesttumoren bezeichnet. Nachdem das CHMP weitere Daten angefordert hatte, wurde der Zulassungsantrag zurückgezogen.
Mitteilung der EMA vom 22.6.2017

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **C1-Esterasehemmer** zur subkutanen Anwendung (Haegarda, CSL Behring): Das aus Blutspenden gewonnene Enzym wird als Prophylaxe bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) eingesetzt, um die Zahl der lebensbedrohlichen Attacken zu senken. Bisher gewonnene Präparate konnten nur über regelmäßige Infusionen verabreicht werden, nun hat die FDA erstmals ein Präparat zur subkutanen Gabe zugelassen, das die betroffenen Erwachsenen oder Jugendlichen auch selbst und zuhause anwenden können.
Mitteilung der FDA vom 1.5.2017

Zulassung für **L-Glutamin als orales Pulver** (Endari, Emmaus Medical): Das als Orphan-Drug designierte Arzneimittel wurde zugelassen zur Behandlung der Sichelzellanämie bei Patienten ab 5 Jahren, um schwerwiegende Komplikationen zu reduzieren.
Mitteilung der FDA vom 7.7.2017

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Zulassung für **Neratinib** (Nerlynx, Puma Biotechnology): Der multiple Kinase-Hemmer wurde zugelassen zur verlängerten adjuvanten Behandlung im frühen Stadium des HER2-positiven Mammakarzinoms nach erfolgter Trastuzumab-Behandlung.
Mitteilung der FDA vom 17.7.2017

Zulassung für die fixe Dreierkombination aus **Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir** (Vosevi, Gilead): Die Kombination der direkt wirkenden Virustatika wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion mit den Genotypen 1–6 ohne oder mit leichter Zirrhose zugelassen. Die Fixkombination besteht aus zwei bereits zugelassenen Wirkstoffen, Sofosbuvir und Velpatasvir, und dem neu zugelassenen Wirkstoff *Voxilaprevir*. Die Kombination ist die erste Therapie, die für Patienten zugelassen wurde, die bereits mit Sofosbuvir oder anderen NS5A-Hemmern behandelt wurden.
Mitteilung der FDA vom 18.7.2017

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen) wegen Information zum Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung und Bestimmung des Hepatitis-B-Viren(HBV)-Status vor Beginn der Therapie:
In einer Überprüfung von Daten aus klinischen Studien und von Berichten nach Markteinführung wurden Fälle von Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus bei mit Ibrutinib behandelten Patienten identifiziert. Der Hersteller gibt daher in einem Rote-Hand-Brief folgende sicherheitsrelevante Hinweise:

- Vor Beginn der Behandlung mit Ibrutinib sollen Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.
- Bei positiver Serologie soll vor Behandlungsbeginn ein Experte für Lebererkrankungen konsultiert werden.
- Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie, die Ibrutinib benötigen, sollen entsprechend des medizinischen Standards überwacht/behandelt werden, um einer HBV-Reaktivierung vorzubeugen.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden aktualisiert.
AkdÄ Drug Safety Mail 25–2017 vom 19.7.2017

Informationsbrief zu **Valproat und verwandte Substanzen**: Das Antiepileptikum besitzt teratogene Wirkungen und kann zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen bei Kindern führen, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren. Valproat darf daher seit Ende 2014 nur noch dann bei Schwangeren, weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
Neben einem Rote-Hand-Brief wurden damals Informationsmaterialien an die Fachkreise versendet. Dennoch scheint des Risiko der intrauterinen Valproat-Exposition bei Ärzten und Patientinnen nicht hinreichend bekannt zu sein. Auf Initiative des BfArM wird das Schulungsmaterial erneut versendet. Ergänzend wird vorübergehend eine Patientenkarte versendet, die betroffenen Patientinnen ausgehändigt werden soll. Dieser Versand erfolgt, bis alle neu in Verkehr gebrachten Packungen mit einer Patientenkarte versehen sind.
Ärzte und Apotheker werden aufgefordert, bei jeder Verordnung bzw. Abgabe von Valproat jeder Patientin im gebärfähigen Alter die Patientenkarte auszuhändigen und die Inhalte zu erläutern. Schulungsmaterial und Patientenkarte sind auch auf der Homepage des BfArM sowie der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer verfügbar.
AkdÄ Drug Safety Mail 23–2017 vom 13.7.2017

Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWIG

Axitinib (Inlyta, Pfizer) bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen Therapie: Das IQWiG bescheinigt einen *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen* gegenüber Sorafenib für *Zytokin-vorbehandelte* Patienten. Ein Zusatznutzen gegenüber Nivolumab oder Everolimus für *Sunitinib-vorbehandelte* Patienten ist nicht belegt.
Mitteilung des IQWiG vom 3.7.2017

Baricitinib (Olumiant, Lilly) bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis bei Erwachsenen, die auf vorangegangene Behandlungen unzureichend angesprochen haben: Bei drei Fragestellungen ist der *Zusatznutzen nicht belegt.* Für einmal vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose besteht ein *Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen* im Vergleich zu Adalimumab.
Mitteilung des IQWiG vom 3.7.2017

Dolutegravir (Tivicay, ViiV Healthcare) bei HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten oder therapienaiven Kindern: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt,* da die Daten aus Studien an Erwachsenen nicht auf Kinder übertragbar sind.
Bei Erwachsenen wurde ein *Hinweis auf einen Zusatznutzen* bescheinigt bei antiretroviral vorbehandelte Patienten, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt.
Mitteilung des IQWiG vom 3.7.2017

Ixekizumab (Taltz, Lilly) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: Es sind zwei Patientengruppen zu unterscheiden:

- Patienten, die auf eine vorherige systemische Therapie nicht hinreichend angesprochen haben: Hinweis auf einen *beträchtlichen Zusatznutzen.* Die positiven Effekte beruhen auf Vorteilen bei der Morbidität (Remission [PASI 100]) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab (zweckmäßige Vergleichstherapie). Den positiven Effekten steht ein negativer Effekt in der Kategorie der nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber. Für den Endpunkt Allge-

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

meine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich. Dieser stellt die positiven Effekte von Ixekizumab aber nicht infrage, sodass sich für diese Patientengruppe ein Hinweis auf einen *beträchtlichen Zusatznutzen* von Ixekizumab im Vergleich zu Ustekinumab ergibt.

- Patienten, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind, aber noch keine erhalten haben (Ausnahme Phototherapie): Es liegen keine verwertbaren Daten vor, *daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.*

Mitteilung des IQWiG vom 1.6.2017

Nivolumab (Opdivo, BMS) bei Hodgkin-Lymphom: Das Fazit der bisherigen Dossierbewertung bleibt unverändert: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
Mitteilung des IQWiG vom 24.05.2017

Secukinumab (Cosentyx, Novartis Pharma) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis: Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen *beträchtlichen Zusatznutzen* für Patienten, für die eine systemische Therapie geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen in erster Linie Fumarsäureester und dann Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneotherapie, orale PUVA, NBUVB) in Betracht.
Der Zusatznutzen beruht vor allem auf Vorteilen bei der Morbidität für den Endpunkt Remission (PASI 100). Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für den Endpunkt DLQI (0 oder 1) ein Anhaltspunkt für einen *erheblichen Zusatznutzen*. In der Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen ergeben sich weitere positive Effekte.
Mitteilung des IQWiG vom 1.6.2017

Tenofoviralafenamid (Vemlidy, Gilead) bei chronischer Hepatitis B: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt,* weder für Jugendliche noch für Erwachsene. Das IQWiG begründet seine Einschätzung mit fehlenden oder inhaltlich unvollständigen Daten.
Mitteilung des IQWiG vom 3.7.2017

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) bei multiplem Myelom in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Carfilzomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, damit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.*
G-BA-Beschluss vom 15.6.2017

Überschreitung der Umsatzgrenze für Orphan-Drugs bei **Daratumumab** (Darzalex, Janssen Cilag): Die eingeleitete Nutzenbewertung von Daratumumab für ein neues Anwendungsgebiet (hier: Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben) wird vorläufig eingestellt, nachdem die 50-Mio.-Euro-Umsatzgrenze für Orphan-Drugs überschritten wurde.
G-BA-Beschluss vom 15.6.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Elbasvir/Grazoprevir** (Zepatier, MSD) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: Unterschieden wurden:

- Genotyp 1: Zweckmäßige Vergleichstherapien sind Ledipasvir/Sofosbuvir oder wenn keine Zirrhose vorliegt, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Genotyp 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ledipasvir/Sofosbuvir oder wenn keine Zirrhose vorliegt, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*

G-BA-Beschluss vom 15.6.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Ixazomib** (Ninlaro, Takeda) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben: Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, damit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.*
G-BA-Beschluss vom 6.7.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Lonoctocog alfa** (Afstyla, CSL Behring) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate (siehe Notizen Nr. 7-8/2017).
G-BA-Beschluss vom 20.7.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Nivolumab** (Opdivo, BMS) als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr 6/2017).
G-BA-Beschluss vom 15.6.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Obeticholsäure** (Ocaliva, Intercept) für die Behandlung der primären biliären Cholangitis in Verbindung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf UDCA ansprechen, oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht tolerieren können: Obeticholsäure ist zugelassen als

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, damit gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. *Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar.*
G-BA-Beschluss vom 6.7.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Reslizumab** (Cinqaero, Teva) als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Glucocorticoide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist:

- Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Glucocorticoiden behandelt werden: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.*
- Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Glucocorticoiden behandelt werden: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen* (siehe Notizen Nr 6/2017).

G-BA-Beschluss vom 6.7.2017

Nutzenbewertung zu **Sphäroiden aus humanen autologen matrixassoziierten Chondrozyten**: Die Anwendung gilt als Arzneimittel für eine neuartige Therapie (advanced therapy medicinal product, ATMP) und ist Bestandteil einer neuen Behandlungsmethode im Sinne des § 135 Abs. 1 SGB V. Damit unterfällt die Therapie nicht dem Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
G-BA-Beschluss vom 6.7.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Vandetanib** (Caprelsa, Genzyme) bei folgendem *neuen Anwendungsgebiet*: Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem medullären Schilddrüsenkarzinom, wenn die Erkrankung nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Gegenüber Best-Supportive-Care besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.* Grundlage ist die Übertragung von Evidenz auf eine pädiatrische Population, vergleichende Daten für die pädiatrische Population liegen nicht vor (siehe Notizen Nr 6/2017).
G-BA-Beschluss vom 6.7.2017

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von **Venetoclax** (Venclyxto, AbbVie) bei chronisch lymphatischer Leukämie: Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Unterschieden werden zwei Patientengruppen, mit oder ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation: *Das Ausmaß des Zusatznutzen gilt in beiden Gruppen als nicht quantifizierbar.*
G-BA-Beschluss vom 15.6.2017

Bettina Christine Martini, Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:
Harnblasenkarzinom – Neue Therapieoptionen
Antiretrovirale Therapie – Eintabletten-Präparate

Pressekonferenz

Cladribin zur Behandlung der schubförmigen MS

Neue orale Therapie wartet auf die Zulassung

Dr. Matthias Herrmann, Berlin

Mit Cladribin-Tabletten könnte in naher Zukunft eine neue orale Therapie zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) zur Verfügung stehen. Nach Einreichung des Zulassungsantrags sprach das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA (European Medicines Agency) im Juni 2017 eine „Positive Opinion" aus. In der 96-wöchigen CLARITY-Studie bewirkte die zweimalige Kurzzeittherapie eine Reduktion der Schubrate um mehr als 50 %. Auch ohne weitere Therapie hielt die Wirkung anschließend noch zwei Jahre an. Wie auf dem dritten MS-Presseclub der Firma Merck deutlich wurde, scheinen Patienten mit hohem Risiko für eine Krankheitsprogression besonders zu profitieren.

Das CHMP der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat die beantragte Zulassung von Cladribin-Tabletten (Mavenclad™) zur Behandlung der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in einer Stellungnahme vom 22. Juni 2017 positiv beurteilt [1]. Die Basis des Zulassungsantrags bildet die doppelblinde Phase-III-Studie CLARITY (cladribine tablets treating MS orally). 1326 Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 randomisiert. In den beiden Verum-Armen erhielten die Patienten eine kumulative Cladribin-Dosis von 3,5 bzw. 5,25 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Einnahme der jeweiligen Gesamtdosis erfolgte in vier (3,5-mg-Arm) bzw. sechs (5,25-mg-Arm) Behandlungszyklen in Woche 1, 5 (im 5,25-mg-Arm auch Woche 9 und 13), 48 und 52. In jedem Zyklus nahmen die Patienten über vier oder fünf Tage insgesamt 0,875 mg/kg KG Cladribin in Form von 10-mg-Tabletten. Die Patienten im dritten Arm erhielten Placebo [2]. An die Kernstudie schloss sich eine zweijährige Extensionsphase an, zu deren Beginn die Patienten re-randomisiert der Behandlung mit Cladribin oder Placebo zugeordnet wurden [3].

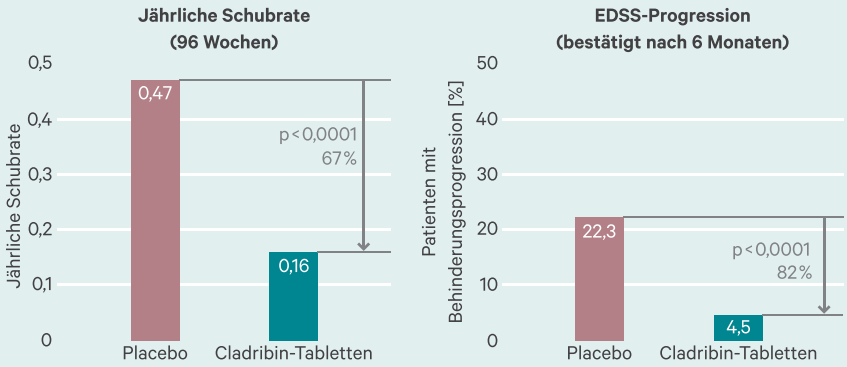


Abb. 1. Jährliche Schubrate und Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression unter Cladribin vs. Placebo bei Patienten mit hoch aktiver multipler Sklerose (MS); EDSS: Expanded Disability Status Scale [mod. nach 4]

Patienten mit hoch aktiver Erkrankung sprechen besonders gut an

Die jährliche Schubrate betrug in der Kernstudie unter Placebo 0,33; unter den beiden Cladribin-Dosierungen 0,14 (3,5 mg/kg) bzw. 0,15 (5,25 mg/kg) [2]. Dies entspricht einer jeweils statistisch signifikanten Reduktion um 57,6 % bzw. 54,5 % ($p < 0{,}001$ für beide Vergleiche). Patienten mit hoch aktiver MS vor Studienbeginn scheinen dabei mit einem Rückgang der jährlichen Schubrate um 67 % unter der niedrigeren Cladribin-Dosis von 3,5 mg/kg besonders zu profitieren (**Abb. 1**) [4]. Gleiches gilt für die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression (bestätigt nach sechs Monaten). Hier war der Unterschied zwischen den Patienten mit hoch aktiver Erkrankung und dem gesamten Kollektiv mit einer Verminderung um 82 % vs. 47 % noch deutlicher.

Wirksamkeit hält ohne weitere Behandlung an

Bedingt durch den Wirkungsmechanismus von Cladribin kommt es nach Einnahme der Tabletten zu einer (therapeutisch erwünschten) Lymphopenie. Nach Abschluss der CLARITY-Kernstudie kehrte die Lymphozytenzahl bei 98 Patienten, die in der Kernstudie Cladribin und in der Extensionsstudie Placebo erhalten hatten, langsam wieder in den Normbereich zurück [5]. Dennoch war der Anteil schubfreier Patienten in der Extensionsstudie mit fast 80 % genauso hoch wie in der Kernstudie [6]. Die unter Placebo zurückkehrenden Lymphozyten müssen sich demnach von den zuvor vorhandenen autoaggressiven Immunzellen unterscheiden. Hieraus wiederum ist zu

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

schließen, dass Cladribin die Zusammensetzung des Immunsystems nachhaltig verändert.

Kein erhöhtes Risiko für Infektionen oder Tumoren

Therapien, die das Immunsystem adressieren, bergen prinzipiell ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Krebserkrankungen. Denn ein intaktes Immunsystem schützt vor beidem. Verglichen mit Placebo geht die Behandlung mit Cladribin 3,5 mg/kg aber laut den gepoolten Daten der CLARITY-Kern- und Extensionsstudie sowie weiteren Studien- und Registerdaten *nicht* mit einem gesteigerten Risiko einher [7]. Eine Ausnahme bildet ein erhöhtes Vorkommen von Herpes zoster (nur dermatologisch, keine systemischen Infektionen), insbesondere bei Patienten mit Lymphopenien Grad 3–4 nach dem zweiten Behandlungszyklus. Eine Metaanalyse aus elf Studien ergab keine Hinweise auf eine erhöhte Malignität [8].

Quelle

Prof. Dr. med. Stefan Bittner, Mainz; 3. MS-Presseclub „Es ist an der Zeit", Frankfurt a.M., 18. Mai 2017, veranstaltet von Merck.

Literatur

1. EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004230/smops/Positive/human_smop_001150.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (Zugriff im Juni 2017).
2. Giovannoni G, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:416–26.
3. Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of oral cladribine in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: results from the 96-week Phase IIIb extension trial to the CLARITY study. 65. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN), San Diego, USA, 16.–23. März 2013, Poster P07.119.
4. Giovannoni G, et al. Efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in high disease activity (HDA) subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) in the CLARITY study. Jahrestagung der AAN, Boston, USA, 22.–28. April 2017, Poster P6.360.
5. Soelberg-Sorensen P, et al. Absolute lymphocyte count recovery in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY and CLARITY Extension. AAN 2017, P5.379.
6. Soelberg-Sorensen P, et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies. AAN 2017, P6.353.
7. Cook S, et al. Cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis of safety from the multiple sclerosis clinical development program. 32. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), London, UK, 14.–17.9.2016, Poster P644.
8. Pakpoor J, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm;2:e158.

Multiresistente gramnegative Erreger

Ceftazidim-Avibactam wirkt auch bei Carbapenem-resistenten Erregern

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die Resistenzentwicklung bei gramnegativen Erregern nimmt weltweit zu. Im Hinblick auf Carbapenemase-bildende Erreger sind die Therapieoptionen derzeit limitiert. Mit Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta™) steht jetzt die erste Antibiotikum-Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombination zur Verfügung, die in Studien und im klinischen Alltag auch bei Carbapenemase-bildenden Bakterien eine gute Aktivität zeigt, so das Fazit eines von der Firma Pfizer veranstalteten Pressegesprächs.

Infektionen mit multiresistenten Erregern stellen weltweit eine zunehmende Bedrohung dar, weil die therapeutischen Optionen bei diesen schwerwiegenden Infektionen begrenzt sind. Für Carbapenem-resistente gramnegative Erreger bewertet die WHO die aktuelle Behandlungssituation als besonders kritisch. Deshalb besteht die dringende Notwendigkeit für neue Antibiotika, um die stark limitierten Therapiemöglichkeiten zu erweitern [4, 7].

Umfassendes Studienprogramm

Zavicefta™ besteht aus dem bewährten Pseudomonas-wirksamen Dritt-Generations-Cephalosporin Ceftazidim und dem Beta-Lactamase-Inhibitor Avibactam. Im Unterschied zu den herkömmlichen Beta-Lactamase-Inhibitoren wie Tazobactam inhibiert Avibactam mit hoher Effizienz ein breites Spektrum von Beta-Lactamasen der Ambler-Klassen A, C und D [3]. Die Wirksamkeit dieser Kombination wurde in einem umfassenden Studienprogramm bei mehr als 3000 Patienten untersucht. Dieses umfasst drei Doppelblindstudien bei komplizierten intraabdominellen Infektionen (RECLAIM 1–3) [5], zwei Doppelblindstudien bei komplizierten urogenitalen Infektionen (RECAPTURE 1–2) [6] und eine Doppelblindstudie bei nosokomialer Pneumonie inklusive beatmungsassoziierter Pneumonie (REPROVE) [1]. In diesen Studien wurde die Kombination bei Erwachsenen mit einer normalen Nierenfunktion in einer Dosierung von 2,0/0,5 g alle acht Stunden i. v. über zwei Stunden gegeben und mit einer Carbapenem-Standardtherapie (Meropenem oder Doripenem) verglichen. In allen Studien zeigte Ceftazidim-Avibactam eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Carbapenem-Standardtherapie, das heißt die klinischen Heilungsraten waren in beiden Gruppen ähnlich. Somit stellt Ceftazidim-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Avibactam eine wirksame Alternative zur Carbapenem-Therapie bei diesen Indikationen dar. Das Sicherheitsprofil der Kombination war ähnlich wie das einer Ceftazidim-Monotherapie.

Auch bei Carbapenem-Resistenz wirksam

Da bei lebensbedrohlichen Infektionen heute die Substanzklasse der Carbapeneme eine der letzten Therapieoptionen darstellt und diese deshalb immer häufiger eingesetzt werden, ist die Zunahme der Häufigkeit Carbapenem-resistenter Enterobakterien in deutschen Krankenhäusern besorgniserregend. Dieser Teufelskreis kann nur durch einen rationalen Antibiotikaeinsatz und die Entwicklung neuer gut wirksamer Antibiotika unterbrochen werden.

In der REPRISE-Studie, in die Patienten mit einer komplizierten intraabdominellen oder komplizierten urogenitalen Infektion bei Ceftazidim-resistenten Enterobacteriaceae oder Pseudomonas aeruginosa eingeschlossen wurden, gelang der Nachweis, dass Ceftazidim-Avibactam auch gegen Ceftazidim-resistente Erreger wirksam ist [2]. Mehr als 80 % der Ceftazidim-resistenten Erreger zeigten in dieser Studie eine Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim-Avibactam. Die Heilungsrate war ähnlich hoch wie unter der besten verfügbaren Therapie bei einem numerisch höheren mikrobiologischen Ansprechen. Ceftazidim-Avibactam erweitert somit das antibiotische Spektrum bei solchen lebensbedrohlichen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern und ist eine wertvolle neue Therapieoption für schwerkranke septische Patienten.

Fazit

Ceftazidim-Avibactam ist eine innovative Kombination aus einem bewährten Cephalosporin und einem relativ neuen Beta-Lactamase-Inhibitor. Die Wirksamkeit dieser Kombination konnte im Rahmen mehrerer Phase-III-Studien bei den Indikationen komplizierte intraabdominelle Infektionen, komplizierte Harnwegsinfekte und nosokomiale Pneumonie belegt werden. Eine zusätzliche Indikation sind Infektionen mit zahlreichen gramnegativen Erregern mit einer Carbapenem-Resistenz oder verminderter Empfindlichkeit.

Quelle

Dr. Beatrice Grabein, München, Prof. Florian Wagenlehner, Gießen, Prof. Markus Weigand, Heidelberg, Pressegespräch „Neue Option in der Antibiotika-Therapie: Zavicefta™ bei Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern", Frankfurt a. M., 19. Juni 2017, veranstaltet von Pfizer.

Literatur

1. AstraZeneca Press Release 2016 July 21; https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZenecas-antibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-of-hospital-acquired-pneumonia-21072016.html.
2. Carmeli Y, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE). Lancet Infect Dis 2016;16:661–73.
3. Fachinformation Zavicefta™, Stand: März 2017.
4. Geffers C, et al. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. AINS 2016;51:104–10; quiz 111.
5. Mazuski JE, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis 2016;62:1380–9.
6. Wagenlehner FM, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis 2016;63:754–62.
7. WHO. http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/ (Zugriff am 17.05.2017).

Rheumatoide Arthritis

Interleukin-6-Rezeptorantagonist Sarilumab

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Mit Sarilumab (Kevzara®) steht seit Juni 2017 der zweite Interleukin(IL)-6-Rezeptorinhibitor für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zur Verfügung. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen des globalen klinischen SARIL-RA-Entwicklungsprogramms, in das rund 2900 Erwachsene mit aktiver mittelschwerer bis schwerer RA eingeschlossen wurden. Eigenschaften des neues Antikörpers und klinische Ergebnisse wurden bei einer Pressekonferenz von Sanofi Genzyme im Juli 2017 in Berlin vorgestellt.

Die EU-Kommission hat den IL-6-Rezeptorinhibitor Sarilumab zugelassen. Es ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven RA bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es kann als Monotherapie gegeben werden, wenn Methotrexat nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist.

Sarilumab bindet sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren spezifisch und hemmt die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung. Neben dem IL-6-Rezeptor sind das ubiquitär vorkommende Glykoprotein 130 (gp130) sowie STAT-3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) an der Signalweiterleitung beteiligt.

Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden im globalen klinischen SARIL-RA-Entwicklungsprogramm in sieben Phase-III-Studien untersucht. In diesen Studien wurden etwa 2880 erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis behandelt, die auf

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

eines oder mehrere DMARDs nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten.

MOBILITY-Studie bei Methotrexat-Nonrespondern

Teil A der MOBILITY (Monoclonal antibody to IL-6Ra in RA patients: a pivotal trial with x-ray) bestand aus einer Phase-IIb-Studie zur Dosisfindung. Aufgrund der Ergebnisse wurden im Phase-III-Programm die Sarilumab-Dosen 150 mg und 200 mg jeweils alle zwei Wochen subkutan appliziert untersucht.

In Teil B der MOBILITY-Studie wurden 1197 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis und unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat randomisiert über 52 Wochen mit Methotrexat plus Sarilumab 150 mg alle zwei Wochen (Q2W) (n = 400), Sarilumab 200 mg Q2W (n = 399) oder Placebo (n = 398) behandelt.

Unter beiden Sarilumab-Dosierungen verbesserten sich die drei koprimären Endpunkte:

- Die ACR20-Ansprechrate (Anteil der Patienten, die eine 20%ige Verbesserung der Symptome erreichen, gemessen anhand der Kriterien des American College of Rheumatology) in Woche 24 stieg von 33 % unter Placebo auf 58 bzw. 66 % unter Sarilumab 150 bzw. 200 mg (jeweils $p < 0{,}0001$).
- Änderungen im Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI) in Woche 16 waren mit beiden Sarilumab-Dosierungen signifikant besser (–0,53 bzw. –0,55) im Vergleich zu Placebo (–0,29) (jeweils $p < 0{,}0001$).
- Änderungen im modifizierten Total Sharp Score (mTSS) der radiologischen Progression in Woche 52 waren unter Sarilumab 200 mg mit 0,25 und Sarilumab 150 mg mit 0,90 jeweils signifikant geringer als unter Placebo mit 2,78 (jeweils $p < 0{,}0001$).

Die Wirkung von Sarilumab trat rasch ein, sie konnte bereits in der zweiten Behandlungswoche gesehen werden.

TARGET-Studie bei TNFi-Nonrespondern

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie TARGET wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sarilumab in Kombination mit konventionellen DMARDs bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis untersucht, die auf eine vorhergehende Behandlung mit TNF-Blockern nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. Die Patienten wurden über 24 Wochen mit konventionellen DMARDs (Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin) behandelt, 181 erhielten zusätzlich Sarilumab 150 mg Q2W, 184 Sarilumab 200 mg Q2W und 181 Placebo. Die beiden koprimären Endpunkte verbesserten sich unter den beiden Sarilumab-Dosierungen signifikant im Vergleich zu Placebo:

- Die ACR20-Ansprechrate in Woche 24 stieg von 33,7 % unter Placebo auf 55,8 bzw. 60,9 % unter Sarilumab 150 bzw. 200 mg (jeweils $p < 0{,}0001$).
- Änderungen im HAQ-DI in Woche 12 waren mit beiden Sarilumab-Dosierungen signifikant besser (–0,46 bzw. –0,47) im Vergleich zu Placebo (–0,26) (jeweils $p < 0{,}001$).

MONARCH-Studie: Vergleich mit Adalimumab

in der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie MONARCH wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Sarilumab-Monotherapie (200 mg Q2W, n = 184) im Vergleich zu einer Adalimumab-Monotherapie (40 mg Q2W, n = 185) über 24 Wochen untersucht. In diese Head-to-Head-Studie wurden Patienten aufgenommen, die auf Methotrexat nicht ausreichend ansprachen oder dieses nicht vertrugen.

Der primäre Endpunkt der Studie – die Änderung des DAS28-ESR in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert – wurde erreicht: Sarilumab senkte den DAS28-ESR um 3,28 Punkte und damit signifikant stärker als Adalimumab (–2,20, $p < 0{,}0001$).

Sicherheitsprofil

Sarilumab wurde in den klinischen Studien gut toleriert und zeigte ein Sicherheitsprofil, das bei einer Blockade des IL-6-Rezeptors zu erwarten ist. Die in den klinischen Studien mit Sarilumab am häufigsten beobachteten unerwünschten Reaktionen waren Neutropenie, Anstieg der Alaninaminotransferase, Hautrötungen an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen waren Infektionen. Bei Patienten, die eine schwerwiegende Infektion entwickeln, sollte die Behandlung mit Sarilumab so lange verschoben werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit zu niedriger Neutrophilenzahl (absolute Neutrophilenzahl [ANC] $< 2 \times 10^9$/l) und Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 150×10^3/µl ist eine Therapieeinleitung mit Sarilumab nicht zu empfehlen.

Quelle

Prof. Dr. Eugen Feist, Berlin, Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Köln, Prof. Dr. Rieke Alten, Berlin, Pressekonferenz „Therapiespektrum bei RA sinnvoll erweitert: Neue Perspektiven mit IL-6-Rezeptor-Inhibitor Sarilumab“, 4. Juli 2017, Berlin, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

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

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Essen

Prof. Dr. Roland Gugler
Karlsruhe

Prof. Dr. Frank Lammert
Homburg

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

Prof. Dr. 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, Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Saußele;
Assistenz: Gabriele Frey, Rebecca Kopf
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Beirat
Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Mannheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Prof. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
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, 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. 35 vom 1. 10. 2016

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 € 112,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 62,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 26,80 Ausland € 51,–); Einzelheft € 14,– (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.
QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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:
Chemical Abstracts
EMBASE/Excerpta Medica
Scopus

© 2017 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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart