

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie



Herausgegeben von:  
H. C. Diener  
R. Gugler  
F. Lammert

U. Laufs  
E. Mutschler  
A. Schmidtke  
C. Unger

## Schwerpunkt Anästhesie

Anästhesie: Volatile Inhalationsanästhetika



Anästhesie: Muskelrelaxanzien

Isavuconazol: Therapie invasiver Pilzinfektionen

Tenofovir: Prophylaxe der vertikalen Hepatitis-B-Transmission

Obeticholsäure: Therapie der primären biliären Cholangitis

Andexanet alfa: Therapie schwerwiegender Blutungskomplikationen unter Faktor-Xa-Hemmern

Notizen

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

## Editorial

- 453 Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart  
**Die Arzneimitteltherapie in neuem Gewand**

## Übersicht

- 454 Florian Raimann, Joanna Warszawska, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt am Main  
**Inhalationsanästhetika**  
Übersicht über aktuelle volatile Inhalationsanästhetika

## 465 Zertifizierte Fortbildung



- 467 Joanna Warszawska, Florian Raimann, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt am Main  
**Muskelrelaxanzien in der Anästhesie und Intensivmedizin**

## Arzneimittel in der Diskussion

- 478 Ingo Stock, Bonn  
**Isavuconazol – ein neues Azol-Antimykotikum bei invasiven Pilzinfektionen**



- 482 Jürgen Baumann und Torsten Schröder, Ostfildern  
**Isavuconazol**  
Aus Expertensicht

## Klinische Studie

- 486 Britta Novak, Nordhorn  
**Infektiologie**  
Tenofovir verhindert die vertikale Transmission von Hepatitis B

## Referiert & kommentiert

- 488 **Aus Forschung und Entwicklung**  
491 **Therapiehinweise**

## Notizen

- 497 Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

## Rezensionen

- 463 Kindernotfälle im Rettungsdienst: Notfallmanagement bei Kindern  
464 Schmerz – eine Herausforderung  
484 Pharmakologie und Toxikologie – ein exzellentes Lehrbuch  
496 Die Urologie: Auf dem Weg zum Standardwerk

## 501 Pressekonferenz

- 508 Impressum

**Beilagenhinweis:** Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 130 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

# Die Arzneimitteltherapie in neuem Gewand

Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart



Als regelmäßige Leser der *Arzneimitteltherapie* (AMT) werden Sie es bemerkt haben: Seit der Ausgabe 11/2016 hat die Zeitschrift ein neues Erscheinungsbild. Nach nahezu zehn Jahren mit dem bisherigen Layout und lediglich marginalen zwischenzeitlichen Anpassungen erschien uns ein

grundsätzlicher „Facelift“ angebracht. Das Ergebnis ist, wie wir finden und auch bereits bestätigt bekamen, ein frischer, aufgeräumter Gesamteindruck. Wesentliche Merkmale der grafischen Neugestaltung sind:

- Die Auswahl neuer Schriften (für Interessierte: „Minion Pro“ für den Fließtext und „Calibre“ als Auszeichnungsschrift), wobei wir bewusst bei einer Serifenschrift für den Fließtext geblieben sind
- Die Einführung eines gemäßigten Flattersatzes (Rauersatz) für dreispaltige Texte, um auch in diesen schmalen Spalten gleichmäßige Wortabstände sicherzustellen
- Farbige Unterlegung der Rubriken „Pressekonferenz“ und (wie bisher) „Industrieforum“, um diese (nur) von der Verlags-Fachredaktion verantworteten Rubriken auf einen Blick von den Inhalten unterscheiden zu können, die von unseren Herausgebern geprüft und freigegeben werden
- Neue typographische Details bei Logos, Infokästen etc.
- Eine Neugestaltung des Impressums
- Und im Hintergrund die stete Forderung des Grafikers nach „mehr Weißraum“ ...

Beibehalten haben wir hingegen im Wesentlichen das Farbleitsystem für die Rubriken. So sind auch weiterhin Übersichten mit der Farbe Blau, die Rubrik „Arzneimittel in der Diskussion“ mit leuchtendem Rot und die Literatur- und Veranstaltungsberichte mit Petrol assoziiert. Und beibehalten haben wir selbstverständlich die *Zielsetzung der AMT*: unsere Leser objektiv über etablierte und neue Arzneistoffe und deren therapeutischen Stellenwert zu informieren und sie so darin zu unterstützen, aus dem Fundus an Arzneimitteln eine gut begründete Auswahl für ihre Therapieentscheidung zu treffen.

- In Übersichten erläutern Experten den aktuellen Stand von Verständnis und Therapie einer Erkrankung oder eines Arzneimittleinsatzbereichs – meist vor dem Hintergrund jüngerer Arzneimittelentwicklungen, aber auch einmal ganz klassisch, wie im vorliegenden Heft mit den Übersichten zu Inhalationsanästhetika und Muskelrelaxanzien.
- Die Beiträge in der Rubrik „Arzneimittel in der Diskussion“ sind hingegen auf einen einzelnen Arzneistoff fokussiert. Anlässlich der Zulassung wird er mit seinen pharmakologischen Daten und Ergebnissen zulassungsrelevanter Studien vorgestellt und in einem getrennten Beitrag von einem klinischen Experten eingeordnet. Die Erfahrungen in der klinischen Anwendung und Weiterentwicklungen nach der Zulassung geben uns Anlass, einen Arzneistoff nach einiger Zeit erneut zu betrachten (Stichwort „PraxisCheck“ oder „Update“).
- In Literaturreferaten und Veranstaltungsberichten informieren wir Sie in Kurzform über aktuelle Neu- und Weiterentwicklungen.

Die Themen werden uns dabei nicht ausgehen, denn allen Unkenrufen zum Trotz werden nach wie vor neue Arzneimittel entwickelt. So hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Kommission im laufenden Jahr bereits 73 neue Arzneimittel zur Zulassung empfohlen (ohne Orphan-Drugs). Nach Abzug von Generika, Biosimilars, neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe sowie von grundsätzlich bekannten Wirkstoffen, die aus formalen Gründen als neue Arzneimittel gelten (z. B. Influenza-Impfstoff), verbleiben immerhin rund 30 neue Wirkstoffe. Und auch über bereits zugelassene Arzneimittel gibt es viel zu berichten, sowohl im positiven (z. B. Zulassungserweiterungen) wie im negativen Sinne (z. B. Neben- und Wechselwirkungen, die sich erst bei der breiten Anwendung zeigen).

Wir hoffen, mit unserer Themenauswahl stets möglichst viele Ihrer therapielevanten Informationsbedürfnisse zu treffen und Ihnen auch Bemerkenswertes aus anderen Therapiebereichen nahe bringen zu können.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre dieses Hefts.



# Inhalationsanästhetika

## Übersicht über aktuelle volatile Inhalationsanästhetika

Florian Raimann, Joanna Warszawska, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt am Main

**Inhalationsanästhetika gehören in der modernen Anästhesie noch immer zu den am meisten verwendeten Substanzen. Wenngleich das „ideale“ volatile Anästhetikum bis heute nicht gefunden wurde, wurden in den letzten Jahrzehnten viele neue innovative Wirkstoffe entwickelt. Jedes aktuell auf dem Markt verfügbare Anästhetikum zeichnet sich durch substanzspezifische pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften aus. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die in der Klinik verwendeten Inhalationsanästhetika.**

Arzneimitteltherapie 2016;34:454–63.

**V**olatile Anästhetika sind ein fester Bestandteil der heutigen Narkoseführung. Bereits in den 1850er-Jahren kamen erste solche Narkosemittel wie Diäthylether, Chloroform und Lachgas zum Einsatz. Die erste Nutzung von Diäthylether als Anästhetikum erfolgte im März 1842 durch den Zahnarzt Crawford Long in Georgia (USA). Hierbei wurde im Rahmen einer Geschwulstexzision im Nackenbereich ein mit Diäthylether getränktes Tuch dem Patienten vor Mund und Nase gehalten, worunter der Eingriff schmerzfrei erfolgen konnte. Ein weiterer Eingriff erfolgte, ebenfalls weitgehend komplikationslos im Juni 1842.

Im Jahr 1849 veröffentlichte Long seine Erfahrungen in der Zeitschrift *Southern Medical and Surgical Journal* [13].

Einen größeren Bekanntheitsgrad erlangte jedoch William TG Morton, dem im Oktober 1846 mit einer Inhalationsanästhesie die schmerzfreie Resektion eines Parotistumors gelang. Dieses Datum gilt heute als Geburtsstunde der Inhalationsanästhesie (ether day).

Im Zeitraum von 1959 bis 1966 synthetisierten Terrell et al. rund 700 verschiedene Methyl-Ethylether. In Rahmen dieser Forschungs- und Entwicklungsarbeit wurden Enfluran (347. Substanz), Isofluran (469. Substanz) und Sevofluran (653. Substanz) entwickelt.

### Physikochemische Grundlagen

Bei den modernen Inhalationsanästhetika handelt es sich vornehmlich um chlorierte oder fluorierte Methylethylether. Auf molekularer Ebene unterscheiden sich die einzelnen Substanzen nur durch einzelne Atome. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten volatilen Anästhetika und ihre physikochemischen Eigen-

schaften. Die anästhetische Wirkung fällt umso stärker aus, je größer die Masse des Halogens ist (Br > Cl > F).

---

**Die heute verwendeten volatilen Anästhetika wie Isofluran, Sevofluran und Desfluran sind bei Raumtemperatur flüssig. Zur Applikation werden sie in einem geschlossenen Vapor in einen dampfförmigen Zustand überführt.**

---

Im Vapor stellt sich ein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen Dampf und flüssiger Phase ein. Dabei besitzt jedes Inhalationsanästhetikum einen spezifischen, temperaturabhängigen Dampfdruck. Daher stellt sich im Gleichgewichtszustand für jedes Anästhetikum ein anderer Sättigungsdampfdruck ein. Die gezielte Applikation des Narkosegases erfolgt über ein Vapor, der auf den Sättigungsdampfdruck entsprechend kalibriert ist.

Es existieren jedoch auch gasförmige Anästhetika, die keinen speziellen Vapor benötigen. Lachgas und Xenon sind bei Raumtemperatur aufgrund ihrer Eigenschaften bereits gasförmig.

---

**Florian Raimann, Dr. Joanna Warszawska, PhD, Angelo Ippolito, Univ.-Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski, FRCA, Priv.-Doz. Dr. Andreas Pape, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: Florian.Raimann@kgu.de**

Tab. 1. Physikochemische Eigenschaften ausgewählter Anästhetika [nach 14]

	Enfluran C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> OCIF <sub>5</sub>	Isofluran C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> OCIF <sub>5</sub>	Desfluran C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> OF <sub>6</sub>	Sevofluran C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> OF <sub>7</sub>
Struktur				
Siedepunkt [°C] bei 101,3 kPa/760 mmHg	56,5	48,5	22,8	58,5
Dampfdruck [kPa/mmHg] bei 20 °C	22,9/172	31,9/240	88,5/669	21,3/160
Stabilität gegenüber				
Metall	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
Absorberkalk	Bedingt	Bedingt	Bedingt	Reagiert
UV-Licht	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
Geruch	Unangenehm	Unangenehm	Unangenehm	Angenehm
Atemwegsirritation	Ja	Ja	Ja	Nein

Da die oben genannten volatilen Anästhetika in der Regel durch ein Trägergas wie Sauerstoff, Sauerstoff-/Lachgasgemisch oder Sauerstoff-/Raumluftgemisch dem Organismus zugeführt werden, stellt sich für jeden am Gasgemisch beteiligten Stoff ein spezifischer Partialdruck ein. Dies wird durch das Dalton-Gesetz beschrieben:

$$p_{\text{gesamt}} = p_1 + p_2 + \dots + p_n$$

Die Höhe des Gesamtpartialdruckes spiegelt die Geschwindigkeit wider, mit der ein volatiles Anästhetikum im Blut anflutet und wie schnell sich ein Gleichgewicht einstellt.

Tabelle 2 zeigt die Partialdrücke verschiedener Gase.

Der Vapor (Abb. 1) dient der gesteuerten Zufuhr der einzelnen Narkosemittel. Jedes dieser Narkosemittel besitzt einen unterschiedlichen Sättigungsdampfdruck. Es ist daher notwendig für jedes einen speziellen Vapor zu nutzen, da dieser auf die jeweiligen Substanzen ausgelegt und kalibriert ist.

Mithilfe des Dosierrades wird die Frischgaszufuhr geregelt. Je weiter das Dosierrad geöffnet wird, desto mehr Frischgas gelangt pro Zeiteinheit in den Vapor, und desto mehr wird dem Patienten zugeführt. Das Frischgas wird nach Druckkompensation in den Vorratsbehälter geleitet, wo es sich mit dem in Gasphase befindlichen Anästhetikum mischt

Tab. 2. Partialdrücke der Atemgase auf Meereshöhe (760 mm Hg) [6]

Atemgas	Einatemluft [mm Hg]	Alveolarluft [mm Hg]	Ausatemluft [mm Hg]
Sauerstoff (O <sub>2</sub> )	159	104	120
CO <sub>2</sub>	0,3	40	27
Stickstoff (N <sub>2</sub> )	597	569	566
H <sub>2</sub> O	3,7	47	47

$$p_{\text{Gas}} = p_{\text{Baro}} \times \text{Gasanteil (z. B. Sauerstoff: } 760 \text{ mm Hg} \times 0,21 = 159,6)$$

und somit das Anästhetikum dem Patienten zuführt. Da flüssige und gasförmige Phase im Gleichgewicht stehen, geht das Anästhetikum aus der flüssigen Phase in die gasförmige Phase über, um das Gleichgewicht aufrecht zu erhalten. Um die bei Temperaturschwankungen veränderte Abgabemenge konstant und immer die am Dosierrad angegebene Menge abgeben zu können, gibt es ein temperaturgesteuertes Bypassventil, welches über eine Bimetalldrossel reguliert wird. Bei steigenden Temperaturen wird Frischgas direkt dem Ausgangsschenkel zugeführt, womit immer eine konstante Menge an Anästhetikum aus dem Vapor entnommen wird.

## Pharmakokinetik

### Pulmonale Aufnahme

Die pulmonale Aufnahme von Inhalationsanästhetika wird von mehreren Faktoren beeinflusst.

### Alveoläre Ventilation

Je größer die alveoläre Ventilation ist, desto mehr Anästhetikum wird pro Zeiteinheit transportiert. Durch eine Steigerung der alveolären Ventilation kommt es zu einem schnelleren Ausgleich des Partialdrucks zwischen Inspirationsluft und den Alveolen.

### Funktionelle Residualkapazität

Die funktionelle Residualkapazität (FRC) beschreibt das Volumen, das nach einer normalen Expiration in der Lunge verbleibt. In diesem Volumen verteilt sich das Anästhetikum ebenfalls. Je kleiner die FRC ist, desto schneller gleicht sich der Partialdruck zwischen Inspirationsluft und Alveole an.

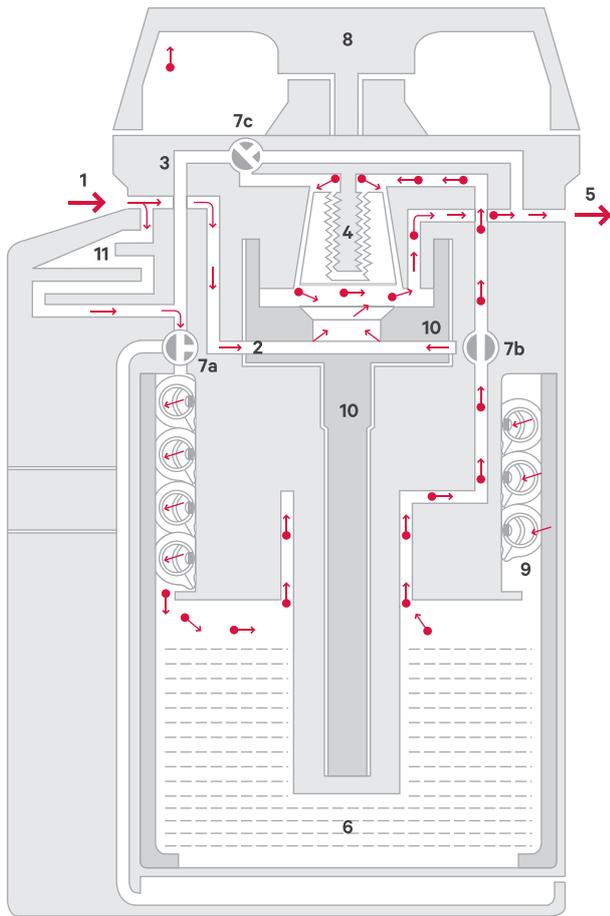


Abb. 1. Schematischer Aufbau eines Vapors [® Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck. Alle Rechte vorbehalten]

- 1. Vaporeingang; 2. Verdunsterkammer-Bypass; 3. Bypass;
- 4. Dosierkonus; 5. Vaporausgang; 6. Verdunsterkammer;
- 7. Ventil; 8. Handrad; 9. Docht; 10. Temperaturkompensation;
- 11. Druckkompensation

Handrad auf größer gleich »ON« (eingeschaltet).

Das Frischgas (→) wird durch das mit dem Handrad 8 gekoppelte Ventil 7a, 7b durch die Verdunsterkammer 6 geleitet. Der zusätzliche Bypass 3 wird mit Ventil 7c geschlossen.

Ein Teil des Frischgases wird in dem vollgesaugten Docht 9 mit Anästhesiemitteldampf (•→) gesättigt. Der Rest des Frischgases wird durch den Verdunsterkammer-Bypass 2 an der Verdunsterkammer 6 vorbeigeleitet.

Beide Teilströme werden hinter den zwei Dosierspalten gemischt und zum Vaporausgang 5 geleitet. Die Konzentration ergibt sich durch die Aufteilung des Gases und die Sättigungskonzentration des Anästhesiemittels.

Die Aufteilung wird zusätzlich durch die Temperaturkompensation 10 beeinflusst, die mittels thermischer Ausdehnung unterschiedlicher Materialien den Verdunsterkammer-Bypass 2 bei Erwärmung weiter öffnet und bei Abkühlung verengt. Damit wird der Temperatureinfluss auf die Sättigungskonzentration kompensiert. Die Druckkompensation 11 reduziert wirksam den Pumping-Effekt.

### Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen (HZV) hat nur einen geringen Einfluss auf die Gleichgewichtseinstellung. Je größer das HZV ist, desto schneller werden ins Blut übergetretene Anästhetika abtransportiert.

### Ventilations-Perfusions-Verhältnis

Durch eine verminderte Ventilation oder gestörte Perfusion kommt es zu einer verzögerten Anflutung des Anästhetikums im Organismus, da der Transport in die Alveole oder der Transport via Blutstrom kompromittiert ist.

### Partialdrücke

Je höher die Partialdruckdifferenzen zwischen Blut und Gewebekompartiment sind, desto schneller kommt es zu einem Ausgleich zwischen beiden Kompartimenten.

### Blut-Gas-Verteilungskoeffizient

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (VK) beschreibt, wieviel Gas im Blut gespeichert wird. Je höher er ist, desto mehr Gas wird im Blut gespeichert. Hieraus resultiert, dass nur ein kleiner Anteil des Anästhetikums vom Blut in das zerebrale Kompartiment übertritt. Die Folge ist ein langsames An- und Abfluten der Anästhetikawirkung.

**Je größer der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient, desto langsamer die Ein- und Ausleitung und desto langsamer der Anstieg des alveolären Partialdruckes.**

Tabelle 3 führt einige Verteilungskoeffizienten verschiedener Narkosemittel auf.

Neben der Konzentration und dem Partialdruck in der Alveole (seinem Blut-Gas-VK) bestimmt die alveolokapilläre Perfusion die Geschwindigkeit, mit der das Anästhetikum ins Blut übertritt. Entscheidend sind hierbei das Herzzeitvolumen und mögliche Shuntvolumina in der Lunge. Die alveoläre Gaskonzentration ( $F_A$ ) nähert sich im Rahmen einer Narkoseeinleitung der inspiratorischen Konzentration ( $F_I$ ) an. Je größer die Blutlöslichkeit bzw. je höher der Verteilungskoeffizient, desto langsamer die Anflutung. Der Verteilungskoeffizient gibt an, wie sich ein Stoff in zwei sich nicht mischenden Kompartimenten verteilt. Abbildung 2 zeigt die Anflutungskinetik verschiedener Narkosegase.

### Distribution im Körper

Nachdem das volatile Anästhetikum in das Blut diffundiert ist, folgt – als zweiter Distributionsschritt – der Übertritt

Tab. 3. Verteilungskoeffizienten diverser Narkosegase [nach 4]

Anästhetikum	Fett	Blut	Gehirn	Leber	Muskel
Isofluran	52	1,4	1,6	1,8	3,4
Sevofluran	55	0,69	1,7	1,8	3,6
Desfluran	27	0,42	1,3	1,3	2,0
Lachgas	2,3	0,47	1,1	0,8	1,2
Diethylether	49	12	2,0	1,9	1,3
Enfluran	36	1,8	1,4	2,1	1,7
Halothan	62	2,4	2,0	2,1	4,0
Methoxyfluran	61	15	1,4	2,0	1,6

vom Blut ins ZNS und andere Organe. Analog zur alveolokapillären Perfusion bestimmt hierbei die Organperfusion beziehungsweise deren Anteil am Herzminutenvolumen, wie schnell die Konzentration in einem Gewebekompartiment steigt. Außerdem spielt der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient eine Rolle bei der Verteilung. Treibende Kraft ist die Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe.

**Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient**

Im Gegensatz zum Blut-Gas-VK besagt der Gewebe-Blut-VK, wie schnell ein Stoff ins Gewebe übertritt. Aufgrund der verschiedenen physikochemischen Eigenschaften der

Gewebe ergeben sich unterschiedliche Verteilungskoeffizienten für das jeweilige Gewebe.

**Öl-Gas-Verteilungskoeffizient**

Der Öl-Gas-Verteilungskoeffizient gibt das Löslichkeitsverhalten des Gases in lipophilen Stoffen an. Die Meyer-Overton-Regel beschreibt die direkte Proportionalität zwischen der anästhetischen Potenz eines Anästhetikums und seiner Fettlöslichkeit. Sie wird jedoch mittlerweile infrage gestellt. Heute wird von multiplen Wirkungsmechanismen über diverse Rezeptoren ausgegangen [16].

**Elimination**

Die Elimination der Anästhetika kann sich deutlich von der Aufnahmekinetik unterscheiden. In Abhängigkeit von der Narkosedauer und den physikochemischen Eigenschaften kommt es im Verlauf zu einer Umverteilung in verschiedene Gewebe. Je nach Löslichkeitskoeffizient, Stärke der Gewebepерfusion und Metabolismus kann die Elimination vermindert oder verlängert sein.

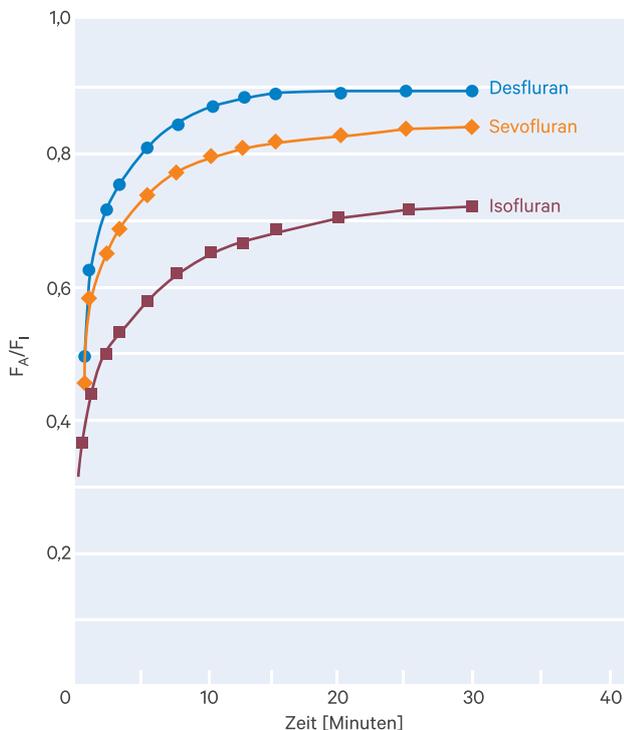


Abb. 2. Anflutungskinetik [mod. nach 18, 19]. Die Angleichung der alveolären Konzentration (FA) mit der inspiratorischen Konzentration (FI) verlangsamt sich mit zunehmender Blutlöslichkeit.

**Pharmakokinetisch gesehen ist die Elimination als die Abnahme der alveolären Konzentration (FA) im Vergleich zur letzten Konzentration des Anästhetikums in der Alveole vor dem Stoppen der Zufuhr (FA0) definiert.**

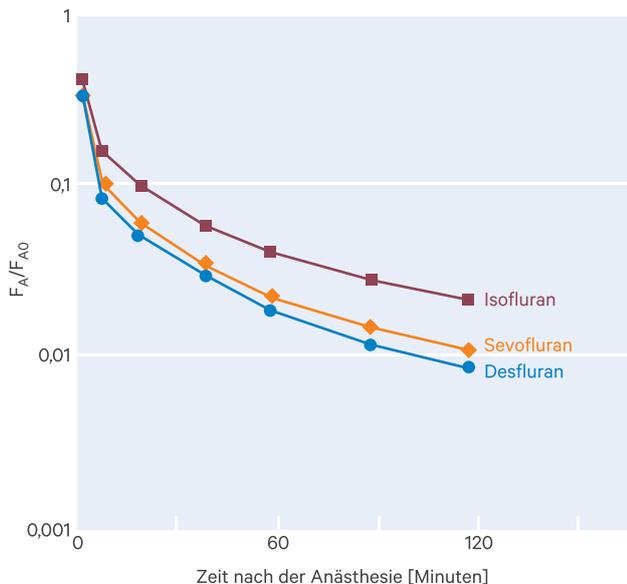
Der mittlere Quotient aus FA/FA0 ist hierbei unterschiedlich. Je kleiner der Quotient, desto schneller erfolgt eine Elimination aus dem Organismus. **Abbildung 3** zeigt die Eliminationskinetik verschiedener Anästhetika. Desfluran und Sevofluran fluten ungefähr doppelt so schnell ab wie zum Beispiel Isofluran [3, 18, 19].

**Metabolismus**

In der Regel sind die halogenierten volatilen Anästhetika nicht toxisch und werden vom Körper in nahezu unverän-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



**Abb. 3.** Elimination ausgewählter Inhalationsanästhetika.

Je höher die Blutlöslichkeit, desto langsamer der Abfall der alveolären Konzentration ( $F_A$ ) im Verhältnis zur Konzentration ( $F_{A0}$ ) zu Beginn der Ausleitung [mod. nach 18, 19]

derter Form wieder abgegeben. Dennoch können durch Interaktionen mit dem Atemkalk sowie durch die Biotransformation toxische Metabolite entstehen. Vornehmlich sind hier Trifluoressigsäure und Fluorid zu nennen, welche hepatotoxische oder nephrotoxische Eigenschaften haben. Sie entstehen durch Interaktionen mit dem Atemkalk oder im Rahmen der Biotransformation. Die unterschiedlichen Anästhetika bergen so ein variierendes Gefahrenpotenzial.

### Volatile Anästhetika

In den letzten Jahrzehnten wurden von den volatilen Anästhetika nur noch halogenierte Ether eingesetzt. Neben den halogenierten Ethern besitzen aber auch rein parenteral verabreichte Hypnotika einen immer größeren Stellenwert. Disoprivan ist seit seiner Zulassung 1988 in Deutschland im klinischen Gebrauch. Es wird im Rahmen von TIVAs (totale intravenöse Anästhesie) bei zum Beispiel intrathorakalen Eingriffen oder bei Verdacht auf bzw. bei bekanntem PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen) eingesetzt. Eine weitere Indikation sind Kurznaarkosen wie zum Beispiel Hysteroskopien. Zusätzliche Indikationen für intravenöse Hypnotika sind Kurzeingriffe, bei denen es zu längeren Wechselzeiten aufgrund der An- und Abflutungskinetik der volatilen Anästhetika kommen kann.

Im Folgenden soll kurz auf die Besonderheiten der am häufigsten verwendeten Stoffe eingegangen werden.

### Isofluran

Isofluran wurde 1965 erstmalig synthetisiert und seit 1984 in der BRD genutzt. Wie in **Tabelle 1** gezeigt, handelt es sich um einen fluorierten Methyl-Ethylether und damit ein Strukturisomer des Enfluran [6]. Isofluran wird oxidativ zu Trifluoressigsäure, Kohlenstoffdioxid, Fluorid und Chlorid abgebaut [8]. Bei einer Metabolisierungsrate deutlich unter 1 % fallen aber nur sehr geringe Mengen an Trifluoressigsäure an [14]. Aufgrund seiner atemwegsreizenden und sekretsteigernden Eigenschaften eignet es sich nicht zur inhalativen Einleitung.

### Desfluran

Desfluran ist seit 1995 in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um einen fluorierten Methyl-Ethylether (**Tab. 1**). Beim Desfluran-Abbau entsteht neben Fluorid und Kohlenstoffdioxid auch Trifluoressigsäure, allerdings nur in minimaler Konzentration – zehnfach niedriger als bei Isofluran [14]. Aufgrund seines stechenden Geruches eignet es sich nicht zur inhalativen Einleitung. Sein Siedepunkt liegt bei 22,8 °C. Es besitzt einen hohen Dampfdruck von 664 mm Hg, welcher nahezu dem atmosphärischen Druck bei Raumtemperatur entspricht, weshalb ein spezieller Vapor mit Heizung vonnöten ist [6].

### Sevofluran

Sevofluran ist, wie Desfluran, seit 1995 in Deutschland zugelassen. Chemisch gesehen handelt es sich beim Sevofluran um einen Methylisopropylether (**Tab. 1**) [6]. Anhand im Urin nachgewiesener Abbauprodukte wird die Biotransformationsrate von Sevofluran mit 3 bis 5 % angegeben. Sevofluran wird nahezu ausschließlich hepatisch mittels Cytochrom P450-2E1 und nur zu einem geringen Teil über die Cytochrom P450-Isoenzyme 2A1, 2A6, 3A4 zu Hexafluorisopropanol, anorganischem Fluorid und CO<sub>2</sub> metabolisiert [6]. Hexafluorisopropanol, das chemisch weit weniger reaktiv ist als Trifluoressigsäure, wird zum größten Teil rasch glukuronidiert und renal ausgeschieden [14]. Somit ist Sevofluran das einzige Inhalationsanästhetikum, das einer Phase-II-Metabolisierung unterliegt. Da Sevofluran als Abbauprodukt keine Trifluoressigsäure bildet, ist es nicht hepatotoxisch.

### Xenon

Xenon ist das einzige Edelgas, welches unter Atmosphärendruck einen narkotischen Effekt besitzt. Als Edelgas ist es inert und untoxisch. Es zeichnet sich durch seine Farb-, Geschmack- und Geruchslosigkeit aus und unterliegt keiner Metabolisierung im Körper [6].

Neben den oben bereits beschriebenen Eigenschaften des Xenons zeichnet es sich durch eine schnelle Anflutung aus. Dies ist durch seinen niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeff-

fizienten bedingt, der bei 0,14 liegt. Es hat einen geringen Einfluss auf das kardiozirkulatorische System. So wurde kein Anstieg des Plasmacortisols oder Plasmaadrenalins detektiert [1]. In einer Studie wurde keine signifikante Änderung pulmonaler Messparameter in Hinblick auf das Risiko einer Diffusionshypoxie, wie sie bei Lachgas auftreten kann, festgestellt [11]. Darüber hinaus hat eine aktuelle Metaanalyse gezeigt, dass die „Recovery time“ nach einer Xenonnarkose kürzer als bei herkömmlichen Inhalationsnarkosen ist [9].

## Pharmakodynamik

Von einem idealen volatilen Anästhetikum wird eine hohe Anwendersicherheit erwartet. Diese besteht in Nichtbrennbarkeit. Explosiven Verbindungen dürfen ebenfalls keine entstehen. Eine einfache Handhabbarkeit mittels eines von Strom autark arbeitenden Vaporsystems sollte gegeben sein.

**Zudem sollte ein ideales Narkosegas eine hohe anästhetische und analgetische Potenz aufweisen und gleichzeitig keine toxischen Wirkungen auf den Organismus und die Umwelt und allenfalls gering ausgeprägte Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, Lunge, Leber und Niere ausüben.**

Letztendlich sind eine kostengünstige und einfache Herstellung sowie eine hohe chemische Stabilität wichtig. So sollten im Rahmen der Lagerung keine Interaktionen mit UV-Licht, Metallen, Gummi oder Absorberkalk auftreten.

## Wirkungsmechanismen

Nach wie vor ist der genaue Wirkungsmechanismus der Inhalationsanästhetika nicht vollständig geklärt. Wie genau es zur reversiblen Bewusstlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxation kommt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Derzeit werden verschiedene Wirkungsmechanismen diskutiert.

### Membranlipidwirkung

Der Meyer-Overton-Regel folgend existiert eine lineare Korrelation zwischen Lipophilie und anästhetischer Potenz. Dies führte zu der Vermutung, dass Anästhetika mit Membranlipiden in Interaktion treten. So wurde davon ausgegangen, dass es zu einer Expansion der zellulären Lipidmembran kommt und hierdurch eine Störung der Fluidität und Membranpermeabilität hervorgerufen wird. Da aber gezeigt werden konnte, dass die Strukturisomere Isofluran und Enfluran bei nahezu identischer Lipophilie eine unterschiedliche Wirkpotenz aufweisen, wurde dieser Erklärungsansatz infrage gestellt.

### Lipidperturbationstherapie

Die lange verfolgte Lipidperturbationstherapie ging davon aus, dass es zu Einlagerungen in die Lipiddoppelmembran kommt und hierdurch spannungsabhängige Natriumkanäle in ihrem Verhalten reversibel gestört werden. Gestützt wurde diese Theorie durch den sogenannten „Pressure-Reversal-Effekt“. Demnach werden bei einem erhöhten Umgebungsdruck die Moleküle der Anästhetika wieder aus der Membran „gedrückt“. Bedient man sich dem physikalischen Phänomen des kritischen Volumens, müssten sich im Umkehrschluss bei einer Temperaturerniedrigung (identisch zu einer Druckerhöhung) die Wirkung der Anästhetika reduzieren lassen. Allerdings steigt die Wirkung der volatilen Anästhetika mit sinkender Temperatur.

### Proteinwirkungen

Eine weitere Theorie verfolgt den Ansatz, dass Anästhetika mit Membranproteinen interagieren und hier entweder Second Messenger freisetzen oder direkte Bindungen mit Membranproteinen eingehen. Gestützt wird diese Theorie durch Untersuchungen der Stereoselektivität [5].

### Axonale Wirkung und synaptische Transmission

Das Ausmaß der präsynaptischen Effekte der Inhalationsanästhetika auf die synaptische Transmission ist schwer zu beurteilen. Bedeutsame Wirkungen auf die postsynaptischen Membranen sind vielfach belegt. Prinzipiell wird die Aktivität inhibitorischer Neuronen durch Inhalationsanästhetika verstärkt, exzitatorische Neuronen werden gehemmt. So potenzieren volatile Anästhetika die inhibierenden Wirkungen von Gamma-Amino-Buttersäure am GABA(A)-Rezeptor-Kanal-Komplex [17] oder vermindern präsynaptisch die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat und verursachen postsynaptisch eine Blockade des Glutamatrezeptors [10]. Der Modulation des GABA(A)-Rezeptors durch volatile Anästhetika wird derzeit die größte Bedeutung zugemessen [2, 14].

### Wirkstärke

Um die Wirkstärken unterschiedlicher volatiler Anästhetika miteinander vergleichen zu können, wurde der Begriff der *minimalen alveolären Konzentration* (MAC) eingeführt. Dieser spiegelt die Konzentration wider, bei der 50 % aller Patienten nicht mehr auf einen definierten chirurgischen Stimulus (Hautschnitt) mit einer muskulären Abwehrreaktion reagieren (MAC<sub>50</sub>).

Neben dieser sogenannten *chirurgischen MAC* existieren auch die Begriffe MAC<sub>awake</sub> (Die Konzentration, bei der 50 % der Patienten die Augen öffnen), MAC<sub>EI</sub> (endotracheal intubation; hier reagiert der Patient nicht mehr auf einen Intubationsreiz) und MAC<sub>bar</sub> (block adrenergic reaction; Konzentration, bei der es zur Unterdrückung adrenerger

Tab. 4. MAC-Werte diverser volatiler Anästhetika [nach 7]

	MAC [Vol % in O <sub>2</sub> ]	MAC [Vol % in 70 % N <sub>2</sub> O]	MAC <sub>awake</sub> [in MAC]
N <sub>2</sub> O	105		0,67
Xenon	70		
Halothan	0,76	0,3	0,52
Enfluran	1,68	0,6	
Isofluran	1,15	0,5	0,38
Sevofluran	2,05	1,1	0,33
Desfluran	5–6	2,8	0,33

MAC: minimale alveoläre Konzentration

[kardiovaskulärer] Reaktion auf die Hautinzision kommt). Die MAC<sub>bar</sub> liegt bei etwa dem 1,5-Fachen der MAC<sub>50</sub>.

**Die MAC ist von mehreren patientenspezifischen Faktoren abhängig. Bei älteren Patienten oder in der Schwangerschaft ist die MAC erniedrigt. Hypothyreose, Hypothermie und Anämie sorgen ebenfalls für erniedrigte MAC-Werte.**

Im Gegensatz hierzu führen Fieber, die Anwendung bei Säuglingen und manche Substanzen (MAO-Hemmer, Alkoholabusus, Drogenkonsum) zu erhöhten MAC-Werten. Durch additiven Einsatz analgetisch wirksamer Stoffe (z. B. Lachgas, Opioide) kann die MAC weiter gesenkt werden. Die Aussagekraft der MAC-Werte ist limitiert, da diese Definition nur für die Anwendung im Rahmen einer Mononarkose gilt. Tatsächlich wird aber heute eine Allgemeinanästhesie in der Medizin in Form von balancierten Narkosen durchgeführt. **Tabelle 4** zeigt die MAC-Werte für verschieden volatile Anästhetika. Die hier angegebenen MAC-Werte gelten jedoch lediglich für Mononarkosen mit dem jeweiligen volatilen Anästhetikum.

## Wirkung auf Organsysteme

### Wirkung auf das bronchopulmonale System

Durch den dosisabhängigen (zentral) dämpfenden Einfluss der Inhalationsanästhetika auf die Neuronen des Atemzentrums kommt es bei erhaltener Spontanatmung zu einer Verminderung des Atemzugvolumens. Kompensatorisch steigt die Atemfrequenz. Hieraus resultieren konsekutiv eine Zunahme der Totraumventilation und eine Abnahme der alveolaren Ventilation. Neben einer Abnahme der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit des Atemzentrums haben volatile Anästhetika auch eine reduktive Wirkung auf die spinale Motorik und reduzieren hierdurch in einem geringen Maße auch die Arbeit des Diaphragmas und der Interkostal-

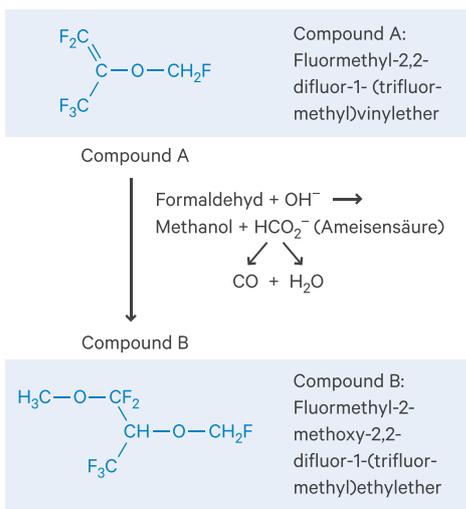
muskulatur. Durch einen bronchodilatatorischen Effekt der Anästhetika, bewirkt durch Tonusreduktion der Bronchialmuskulatur, kann gerade bei Vorerkrankungen aus dem obstruktiven Formenkreis eine Verminderung des Atemwegswiderstands erzielt werden.

**Ziel einer kontrollierten Beatmung ist es unter anderem, einer Atelektasenbildung entgegen zu wirken.**

Durch Atelektasenbildung kommt es zur Minderventilation und einem Rechts-Links-Shunt. Daher wird durch einen ausreichend hohen PEEP (positiv endexpiratory pressure; positiver Restdruck in den Alveolen nach Expiration) ein Kollabieren der Alveolen, vor allem in dorsobasalen Abschnitten der Lunge, verhindert. Dennoch lassen sich im Rahmen von Narkosebeatmungen Atelektasenbildungen nicht komplett vermeiden. Hierdurch entsteht der oben bereits erwähnte Rechts-Links-Shunt. Um diesen zu reduzieren, kommt es zum Euler-Lijestrang-Reflex; auch hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPV) genannt. Dieser beschreibt eine reflektorische Vasokonstriktion in hypoxischen Bereichen pulmonaler Gefäße, in dessen Folge es zur Erhöhung des lokalen Strömungswiderstands kommt. Aktuell gebräuchliche volatile Anästhetika können jedoch diesen Reflex reduzieren. Dies ist besonders im Rahmen von Ein-Lungen-Ventilationen von Bedeutung, da es zu einer Aggravation des Rechts-Links-Shunts kommt.

### Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Volatile Anästhetika haben einen stoff- und dosisabhängigen Einfluss auf die Herzfrequenz. Ein solcher Herzfrequenzanstieg ist generell gering ausgeprägt, kann aber in höheren Dosierungen bei Isofluran und vor allem bei Desfluran auftreten, da es bei einer schnellen Anflutung zu einer Aktivierung des Sympathikus kommt. Oft wird durch weitere Medikamente im Rahmen der Einleitung eine Tachykardie



**Abb. 4.** Cannizzaro-Reaktion. Umwandlung von Compound A zu Compound B. [mod. nach 6]

aggraviert. So führt zum Beispiel Disoprivan durch seine vasodilatatorische Eigenschaft zu einer Reflertachykardie. Herzrhythmusstörungen, vor allem polytope Extrasystolen, sind unter Halothan beschrieben. Ansonsten besitzen die volatilen Anästhetika des Ethertyps eine unspezifische antiarrhythmogene Wirkung. Eine negative Beeinflussung der Inotropie wird in absteigender Reihenfolge bei Isofluran, Sevofluran und Desfluran beobachtet. Unter Iso- und Sevofluran wird der Barorezeptorreflex kaum beeinflusst und Herzzeitvolumen und mittlerer arterieller Blutdruck bleiben nahezu konstant. Des Weiteren kommt es zu einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei Iso-, Sevo- und Desfluran. Durch die Koronarreserve steigt bei vermehrtem Sauerstoffbedarf des Myokards die Durchblutung. Mit anderen Worten verhält sich der koronare Gefäßwiderstand umgekehrt proportional zum myokardialen Sauerstoffverbrauch. Vasodilatatorische Eigenschaften im Bereich der Koronarien sind vor allem bei Isofluran und Desfluran bekannt. Dadurch kommt es paradoxerweise bei reduziertem Sauerstoffverbrauch am Herzen zu einem gesteigerten Sauerstoffangebot. Des Weiteren kann es zum sogenannten Coronary-Steal-Phänomen kommen, das vor allem bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit zum Tragen kommt. Hierbei wird durch eine Dilatation subepikardialer Koronargefäße der Perfusionsdruck verringert. Daraus resultiert eine Minderperfusion subendokardialer stenosierter Gefäße, die auf einen ausreichenden Perfusionsdruck angewiesen sind. Die Folge ist eine Minderversorgung des Myokards in den betroffenen Arealen. Patienten im Schock, unter frequenzbeeinflussender Pharmakotherapie, Neugeborene und Säuglinge unterliegen den oben genannten Effekten stärker. In einer aktuellen Metaanalyse, bei der 15 Studien eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass im Rahmen von

Herzoperationen Sevofluran Vorteile gegenüber Disoprivan hatte. So zeigte sich, dass der Cardiac-Index direkt und 12 h nach Operation, der Auswurf postoperativ, der Bedarf an Vasopressoren und der Troponin-I-Spiegel 24 h nach Operation signifikant besser in der Sevofluran-Gruppe waren [12]. Neben dem besseren Outcome für Patienten wird in der Literatur das *Anaesthetic-induced Preconditioning* (APC) durch volatile Anästhetika diskutiert. So konnte durch die Administration volatiler Anästhetika nach entsprechenden Protokollen unter anderem die Infarktgröße und der Myokardschaden durch Reperfusionvorgänge signifikant reduziert werden [15].

#### Wirkung auf die Niere

Im Rahmen der Narkose kommt es zum Beispiel abhängig vom zirkulierenden Blutvolumen, vom Flüssigkeitshaushalt und der Anwendung von Inotropika oder Vasotonika zu einer Drosselung der Nierenperfusion beziehungsweise zur Verringerung des renalen Blutflusses.

**Aus der Summe dieser Faktoren ist eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate möglich, die in der Regel reversibel ist.**

Die Funktionseinschränkungen sind umso stärker, je weiter der Perfusionsdruck unter die Autoregulationsschwelle (mittlerer arterieller Druck [MAP] ca. 80 mm Hg) fällt.

Als weitere Besonderheit ist die Wechselwirkung zwischen Sevofluran und dem Absorberkalk zu nennen. Bei Verwendung von Absorberkalk mit Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid kann es neben weiteren toxischen Substanzen zur Bildung des sogenannten Compound A kommen, das eine schädigende Wirkung auf die Nierentubuli hat. Es handelt sich um Pentafluorisopropenylfluormethylether (Abb. 4).

In einer Cannizzaro-Reaktion reagieren etwa 5 % weiter zu Compound B (Abb. 4). Durch die Glutathion-S-Transferase wird Compound A mit Glutathion gekoppelt und nach dem enterohepatischen Kreislauf in den Nierentubuluszellen durch die β-Lyase weiter zu Thioacylverbindungen gespalten [6].

Quantitativ ist die Entstehung von Compound A abhängig von Temperatur, Frischgasfluss und Zusammensetzung des Absorberkalks.

Neben der Compoundbildung besteht, vor allem bei der Verwendung von Desfluran und trockenem Absorberkalk, weiterhin die Möglichkeit der Kohlenstoffmonoxidbildung. Atemkalk vom Bariumtyp, der in Deutschland nicht verwendet wird, weist die höchste Interaktionsrate mit der größten Kohlenstoffmonoxidbildung-Produktion auf.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

### Wirkung auf die Leber

Je nach Konzentration und Art des verwendeten Inhalationsanästhetikums kann die Perfusion der Leber reduziert sein.

**Bei allen Anästhetika, bei deren Abbauvorgängen es zur Bildung von Trifluoressigsäure kommt, ist eine hepatotoxische Wirkung nicht auszuschließen.**

An (Lipo-)Proteine der Hepatozyten wird kovalent Trifluoressigsäure gebunden, was eine antikörpervermittelte Zerstörung der Hepatozyten auslösen kann. Eine Ausnahme bildet Sevofluran, bei dessen Abbau keine Trifluoressigsäure anfällt. Vorbestehende Leberschädigungen, mit Ausnahme einer früher durchgemachten Halotanhepatitis, stellen keine Kontraindikation für die Verwendung heute gebräuchlicher volatiler Inhalationsanästhetika dar.

### Wirkung auf das ZNS

Volatile Anästhetika beeinflussen wesentliche Parameter der Hirnperfusion und des zerebralen Stoffwechsels. So reduzieren sie den zerebralen Sauerstoffverbrauch ( $CMRO_2$ ), erhöhen die Hirndurchblutung (CBF) und auch den zerebralen Perfusionsdruck (CPP), steigern den intrakraniellen Druck (ICP) und das zerebrale Blutvolumen (CBV). Der zerebrale Sauerstoffverbrauch wird durch volatile Anästhetika reduziert, was eigentlich zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses führen müsste. Das Gegenteil ist jedoch der Fall, was auf eine direkte vasodilatierende Wirkung auf die zerebralen Gefäße zurückzuführen ist. Die stärkste vasodilatierende Eigenschaft besitzt Desfluran, gefolgt von Isofluran, dann Sevofluran und Xenon. Durch die Vasodilatation kommt es automatisch zu einer Erhöhung des zerebralen Blutvolumens. Konsekutiv steigt der intrakranielle Druck an.

Bei Risikopatienten mit einer eingeschränkten intrakraniellen Compliance kann es hierunter zu gefährlichen intrakraniellen Druckanstiegen kommen. Sollte ein Schaden der Blut-Hirn-Schranke vorliegen, kann unter Umständen bei erhöhtem zerebralem Blutfluss ein vasogenes Hirnödem entstehen.

Neben den Effekten auf die Blutversorgung und intrakraniellen Druckverhältnisse wirken volatile Anästhetika auch auf die elektrische Aktivität des Gehirns. Durch die Unterdrückung der kortikalen elektrischen Aktivität kann unter Sevofluran und Isofluran ein Burst-Suppression-Muster als Vorstufe des isoelektrischen EEG erreicht werden. Desfluran ist jedoch nicht in der Lage, ein isoelektrisches EEG zu erzeugen. Aber auch zerebroprotektive Eigenschaften sind den volatilen Anästhetika zuzuschreiben. Diese liegen in der Verhinderung oder Ausschaltung von Krampfpoten-



**Florian Raimann.** Nach einer Ausbildung zum Rettungsassistenten mit Zusatzqualifikation OLRD ist er seit 2012 Assistenzarzt in der Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. Zuerst in

Bad Soden/Ts., seit 2013 am Universitätsklinikum Frankfurt. Neben der Grundlagenforschung ist er regelmäßig als Notarzt tätig.

zialen, der Reduzierung beziehungsweise Hemmung des Calciumeinstroms, einer Steigerung der Perfusion ischämischer Areale oder der Penumbra und der Reduktion des Hirnstoffwechsels. Aber auch die Hemmung der Neurotransmitteraktivität und der Lipidperoxidation sowie die Reduktion freier Radikale spielen eine Rolle.

### Zusammenfassung für die Praxis

Volatile Anästhetika sind ein Grundstein moderner balancierter Narkosen.

Da das „ideale“ Narkosegas nach wie vor nicht gefunden ist, kommen heute verschiedene volatile Anästhetika zum Einsatz.

Am gebräuchlichsten sind aktuell Iso-, Sevo- und Desfluran in der Klinik. Jedes dieser volatilen Anästhetika bietet ein substanzspezifisches Wirkprofil und Nebenwirkungsspektrum, sodass von Eingriff zu Eingriff patientenadaptiert gewählt werden sollte. Sevofluran eignet sich zur inhalativen Einleitung, besitzt jedoch das höchste Risiko für die Bildung von nephrotoxischem Compound A in Wechselwirkung mit dem Absorberkalk. Isofluran besitzt die langsamste Anflutung- und Abflutungskinetik und akkumuliert im Fettgewebe.

Desfluran hingegen flutet am schnellsten an- und ab, hat jedoch in höheren Dosen und bei schneller Anflutung eine proarrhythmogene Wirkung. Xenon hat sich aufgrund hoher Kosten aktuell noch nicht als Standardnarkotikum durchsetzen können.

### Interessenskonflikterklärung

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

### Volatile anesthetics

Volatile anesthetics are one of the substances most commonly used in today's anesthesia. Although the "ideal" volatile anesthetic was not found until today, many new drugs have been identified in recent decades. Currently on the market available

anesthetic are distinguished by different pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. This article gives an overview of volatile anesthetic currently used in practise.

**Key words:** Volatile anesthetics, sevofluran, desfluran, isofluran

**Literatur**

1. Boomsma F, Ruprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, et al. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 1990;45:273–8.
2. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110–24.
3. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH, Unadkat JD, et al. Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans: measurements during and after the simultaneous administration of enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, and nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986;65:575–82.
4. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, Baumgartner C, Tacke S (Herausgeber). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier: Mit Exoten, Labortieren, Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen; mit 137 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Schattauer; 2012.
5. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994;367:607–14.
6. Heck M. *Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. 6., vollständig aktualisierte Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
7. Heller A., Brückner J. Update Inhalationsanästhesie. Abstract Deutscher Anästhesie Kongress 2009; [www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2009/01\\_Heller-Brueckner.pdf](http://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2009/01_Heller-Brueckner.pdf) (Zugriff am 15.10.16).

8. Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ, Edmunds HN, et al. Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974;40:62–7.
9. Hou B, Li F, Ou S, Yang L, Zhou S. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016;29:65–74.
10. Kirson ED, Yaari Y, Perouansky M. Presynaptic and postsynaptic actions of halothane at glutamatergic synapses in the mouse hippocampus. *Br J Pharmacol* 1998;124:1607–14.
11. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990;335:1413–5.
12. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2015;15:128.
13. Long C. An account of the first use of Sulphuric Ether by Inhalation as an Anaesthetic in Surgical Operations. *South Med Surg J* 12;1849.
14. Loscar M, Conzen P. Volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 2004; 53:183–98.
15. Lotz C, Kehl F. Volatile anesthetic-induced cardiac protection: molecular mechanisms, clinical aspects, and interactions with nonvolatile agents. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:749–60.
16. Lynch C. Meyer and Overton revisited. *Anesth Analg* 2008;107:864–7.
17. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Finn SE et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997; 389:385–9.
18. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489–98.
19. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, Weiskopf RB, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316–24.

**Rezension**

**Notfallmanagement bei Kindern**

Dr. Dirk Keiner, Suhl

In elf kompakten Kapiteln wird didaktisch gut aufgebaut das Management von Kindernotfällen aus dem breiten Blickwinkel des Rettungsdienstes in der nun schon 5. Auflage beschrieben. Die richtigen Entscheidungen in sehr kurzer Zeit zu treffen ist gerade bei Kindern lebensrettend. Entscheidungshilfen und alles Wissenswerte zur Behandlung finden sich in folgender Kapitelstruktur:

1. Tipps für den Umgang mit Säuglingen und Kleinkindern
2. Neugeborenen-Management
3. Das verletzte Kind
4. Das Kind mit Atemnot
5. Das bewusstseinsgetrübte Kind
6. Reanimation
7. Besondere Problemsituationen
8. Spezielle Arbeitstechniken
9. Typische Fallbeispiele
10. Medikamente, Dosierungen, Dosistabellen
11. Zusatzinformationen

In den Kapiteln 1 bis 10 finden sich wertvolle Scores, Praxistipps und CAVE-Hinweise. Von besonderem pharmazeutischen Interesse sind sicherlich die Kapitel 5 und 10. Die meisten Praxishinweise geben die Autoren in Kapitel 5. Hier werden die vielfältigen Intoxikationen sehr umfassend (20 Seiten) beleuchtet. Neben typischen Arzneimittel-Vergiftungen (Acetylsalicylsäure, Antihistaminika, Antirheumatika, Benzodiazepine, Betablocker, Fluoridtabletten, Paracetamol) findet sich auch ein Praxistipp zur Zahnpasta-Intoxikation. Ebenfalls beschrieben werden 13 Pflanzenintoxikationen (Beeren und/oder Samen/Saft) mit den jeweiligen Notfallmaßnahmen. Die Giftnotrufnummern fehlen in diesem Zusammenhang ebenfalls nicht. Auch auf andere Intoxikationsquellen (Alkohol, Alkylphosphate, Benzin, Maschinenspülmittel, Batterien, Nicotin, Lampenöl,



**Kindernotfälle im Rettungsdienst**

Von Frank Flake und Frank Scheinichen.  
5. Auflage. Springer Verlag, Berlin 2016.  
298 Seiten, 46 Abbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Kartoniert 24,99 Euro.  
ISBN 978-3-662-49304-5.

Spülmittel, Salmonellose, Säure/Laugen) wird eingegangen. Unglücklich ist in Tabelle 5.2. die Beispielen-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

nung, da einmal Wirkstoffe und dann wieder Indikationen genannt sind. Kapitel 10 widmet sich auf 28 Seiten insgesamt sehr übersichtlich 29 Notfallmedikamenten und deren körpergewichtsabhängigen Dosierung. Der fachkundige Leser muss zum Teil selbst differenzieren, ob es sich bei genannten Pharmaka um einen Wirkstoff (INN) oder einen Handelsnamen (Warenname) handelt. Eventuell

sollte bei der nächsten Ausgabe ein Apotheker mit eingebunden werden und einige kleine „Unsauberkeiten“ bereinigen. Kapitel 11 listet – abweichend von der DIN-Vorschrift an die Praxis ausgerichtet – eine Reihe von Notfallmaterialien auf für Notfallkoffer, Kindernotfalltasche oder Rucksack. Notfallmedizinische Alltagssituationen (Diagnostik, Therapie) und Pro-

blemsituationen bei der Versorgung von Kindern lassen sich dank der vielen auch praktischen Beschreibungen, Abbildungen und Beispiele meistern und werden auch den Klinikapotheker im Kontakt mit dem Rettungsdienst schnell begeistern – denn „one pill can kill“.

## Schmerz – eine Herausforderung

Rosemarie Ziegler, Albershausen

„Grenzen zu haben ist menschlich, manchmal spüren wir sie zuerst im Körper.“ Mit diesem Satz kennzeichnet einer der Herausgeber dieses Buches den Einfluss des psychosozialen Umfelds auf chronische Schmerzen. Mit der Einsicht und Akzeptanz ihrer Grenzen sind Schmerzpatienten zur Übernahme von Verantwortung und zur Mitarbeit aufgefordert, denn beides ist für den langfristigen Erfolg aller Behandlungsmaßnahmen nötig. Die Herausgeber der Informationsschrift, in der mehr als 40 namhafte Schmerzexperten zu Wort kommen, haben es sich zur Aufgabe gemacht, Wissen über Funktion und Zusammenhang von Schmerz und Psyche zu vermitteln.

Das erste Kapitel beinhaltet den Schmerz als Sinnes- und Gefühlserlebnis. Anhand von Schaubildern werden die psychosozialen Einwirkungen auf die Muskelspannung und das Entstehen chronischer Schmerzen durch Überforderung sehr anschaulich erklärt. Mit den verschiedenen Schmerzerkrankungen befassen sich die Unterkapitel von Kapitel 2, wobei deren häufigste, der Rücken- und der Kopfschmerz, entsprechend breiten Raum einnehmen. Im kurzen Vorgriff auf die Kapitel 4 und 5 werden am Ende jedes Schmerztyps die notwendige diagnostische Abklärung und die

möglichen Therapien angesprochen. Dabei wird klar, dass multimodale Behandlungen am erfolgreichsten sind, insbesondere bei Rücken- und Kopfschmerzen. Schmerz und Schlaf, Schmerz bei jungen und bei alten Menschen, bei Frauen und bei Männern sowie der Schmerz in der Partnerschaft werden als „Besonderheiten“ im Kapitel 3 behandelt. Hier, wie schon in den vorherigen Kapiteln, wird der Text durch blaue Hervorhebungen unterbrochen: Sowohl in „> Wichtig“ als auch in den umrandeten „Übrigens“-Kästen stehen wichtige Textextrakte, gelegentlich werden ebenfalls blau hervorgehobene „Web-Tipps“ gegeben. Allzu oft allerdings führt der Verweis im Text auf nichtssagende „Schmuckbilder“ (z.B. Abb. 1.1).

Im 4. Kapitel werden Methoden der Schmerzdiagnostik geschildert. Der inhaltsreichste Teil ist das Kapitel 5, in dem die verschiedenen Schmerztherapien (medizinisch, psychologisch, ergänzend und interdisziplinär-multimodal) ausführlich besprochen werden. Ob die fünf Erfahrungsberichte mit Schmerzpatienten im sechsten Kapitel zielführend sind, sei dahingestellt, sicher aber können die Patienten vom siebten Kapitel profitieren, in dem die Stationen erörtert werden, in denen sie Hilfe finden. Der



### Schmerz – eine Herausforderung

Informationen für Betroffene und Angehörige – Offizielle Informationsschrift mehrerer Schmerzgesellschaften

Herausgeber: Hans-Günter Nobis, Roman Rolke, Toni Graf-Baumann.  
Springer Verlag, Berlin 2016. 165 Seiten, 20 Abbildungen.  
Auch als eBook erhältlich. Softcover  
12,99 Euro. ISBN 978-3-662-48973-4.

abschließende Service-Teil dient der Erklärung von Fachbegriffen sowie der Empfehlung von Internetadressen und Büchern.

Alles in allem ein informatives Buch, das sich nicht nur an Betroffene und deren Angehörige, sondern auch an diejenigen richtet, die sich beruflich mit Schmerzpatienten beschäftigen.



# Volatile Inhalationsanästhetika

## Fragen zum Thema

- Von welchem Parameter hängt die direkte pulmonale Aufnahme der Inhalationsanästhetika nicht ab?**
  - Alveoläre Ventilation
  - Funktionelle Residualkapazität
  - Herzzeitvolumen
  - Körpergewicht
- Welchen MAC(minimale alveoläre Konzentration)-Wert gibt es nicht?**
  - MAC<sub>neuro</sub>
  - MAC<sub>EI</sub>
  - MAC<sub>50</sub>
  - MAC<sub>awake</sub>
- Von welchen Faktoren ist der MAC nicht abhängig?**
  - Schwangerschaft
  - Hypothyreose
  - Atemfrequenz
  - MAO-Hemmer
- Welche der folgenden Wirkungen volatiler Anästhetika trifft auf das bronchopulmonale System zu?**
  - Steigerung des Atemzugvolumens
  - Kompensatorische Abnahme der Herzfrequenz
  - Gesteigerte CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit des Atemzentrums
  - Reduktion der Interkostal- und Diaphragmamuskulatur in geringem Maße
- Welche der folgenden Wirkungen volatiler Anästhetika trifft auf das Herz-Kreislauf-System zu?**
  - Vor allem Desfluran kann in höheren Konzentrationen zu einem Herzfrequenzanstieg führen
  - Halothan beugt ventrikulären Extrasystolen vor
  - Anästhetika des Ethertyps besitzen eine unspezifische arrhythmogene Wirkung
  - Unter Iso- und Sevofluran kommt es zu einer ausgeprägten Beeinflussung des Barorezeptors
- Welche der folgenden Aussagen zur Wirkung volatiler Anästhetika auf die Niere trifft nicht zu?**
  - Es kann zwischen Sevofluran und Absorberkalk zur Bildung von toxischem Compound A kommen, welches Nierentubuli schädigen kann
  - Die Nierenperfusion wird nicht durch vasodilatative Effekte der inhalativen Anästhetika beeinflusst
  - Trockener Absorberkalk und Desfluran können in Kombination zur Bildung von CO führen
  - Absorberkalk vom Bariumtyp weist die höchste Interaktionsrate und höchste CO-Bildung auf
- Welche der folgenden Aussagen zur Wirkung volatiler Anästhetika auf die Leber trifft zu?**
  - Trifluoressigsäure hat keinesfalls eine toxische Wirkung auf die Leber
  - Im Rahmen von Abbauvorgängen kann bei einem Teil der volatilen Anästhetika Trifluoressigsäure entstehen
  - Bei Sevofluran ist die Trifluoressigsäurebildung am höchsten
  - Volatile Anästhetika nehmen keinen Einfluss auf die Leberperfusion
- Welche Aussage zur Wirkung volatiler Anästhetika auf das zentrale Nervensystem trifft nicht zu?**
  - Volatile Anästhetika reduzieren den zerebralen Sauerstoffverbrauch (CMRO<sub>2</sub>)
  - Volatile Anästhetika erhöhen die zerebrale Durchblutung (CBF)
  - Die geringste vasodilatierende Eigenschaft besitzt Desfluran
  - Durch volatile Anästhetika kommt es zu einer Unterdrückung kortikaler elektrischer Aktivität
- Welche Aussage zur Elimination und zum Metabolismus volatiler Anästhetika trifft zu?**
  - Die Elimination unterscheidet sich nicht von der Aufnahmekinetik
  - Es findet im Verlauf einer Narkose keine Umverteilung in verschiedene Gewebe statt
  - Alle volatilen Anästhetika besitzen eine identische Eliminationskinetik
  - Halogenierte volatile Anästhetika sind in der Regel nicht toxisch und werden nahezu unverändert wieder ausgeschieden
- Welche allgemeinen Aussagen zu volatilen Anästhetika treffen nicht zu?**
  - Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient beschreibt, wie viel Gas im Blut gespeichert wird
  - Je größer der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist, desto langsamer ist die Ein- und Ausleitung
  - Im Gegensatz zum Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient besagt der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient, wie schnell ein Gas ins Gewebe übertritt
  - Die alveoläre Gaskonzentration (F<sub>A</sub>) nähert sich im Rahmen einer Narkoseeinleitung der inspiratorischen Konzentration (F<sub>I</sub>) an

Auflösung aus Heft 10/2016:  
1B, 2D, 3C, 4A, 5A, 6C, 7B, 8B, 9B, 10C



# Punkte sammeln mit der AMT

## Volatile Inhalationsanästhetika

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1. 1. 2016–15. 1. 2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbei-

tung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname	Abonnen- tennummer*
Straße	
PLZ/Ort	

\*Die in der Regel siebenstellige Abonnen-  
tennummer finden Sie auf dem Adres-  
saufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rech-  
nung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist  
auch im Internet unter <http://www.arzneimitteltherapie.de> unter dem Link „Zer-  
tifi-  
zierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beant-  
worten und Ihre Lösung abschicken.  
Nach dem unten genannten Einsen-  
deschluss 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. Januar 2016** (Eingangsdatum) an

**Arzneimitteltherapie**  
**Postfach 10 10 61**  
**70009 Stuttgart**

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Muskelrelaxanzen in der Anästhesie und Intensivmedizin

Joanna Warszawska, Florian Raimann, Angelo Ippolito, Kai Zacharowski und Andreas Pape, Frankfurt am Main

Die Muskelrelaxation ist ein fester Bestandteil der modernen Anästhesiologie. Sie verbessert signifikant die Intubationsbedingungen und vermindert dadurch die intubationsbedingte laryngeale Morbidität. Zudem trägt sie zur Verbesserung der operativen Bedingungen bei abdominalen und thoraxchirurgischen Eingriffen bei. Es stehen heutzutage einige moderne Muskelrelaxanzen zur Verfügung, wie etwa Cisatracurium, das organunabhängig nichtenzymatisch eliminiert wird und nebenwirkungsarm ist, oder Rocuronium, das eine sehr schnelle Anschlagzeit besitzt und somit eine Alternative zum alten nebenwirkungsreichen Succinylcholin bei der Indikation Ileuseinleitung darstellt. Ein *ideales* Muskelrelaxans, das durch eine rasche Anschlagzeit, kurze Wirkdauer, organunabhängige Elimination, leichte Reversierung und günstiges Nebenwirkungsprofil charakterisiert ist, wurde allerdings bis dato nicht gefunden. Tatsächlich führen die heute meist verwendeten mittellang wirksamen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzen häufig zu einer relevanten postoperativen Restblockade. Die Konsequenz der Restrelaxierung ist vor allem eine signifikant erhöhte pulmonale Morbidität. Der Einsatz von objektiven relaxometrischen Messverfahren und gegebenenfalls Reversierung hilft die Inzidenz postoperativer Restblockaden zu reduzieren. Für die Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch Rocuronium und Vecuronium steht neben den nebenwirkungsreichen Acetylcholinesterase(AChE)-Hemmern (Neostigmin, Pyridostigmin) seit ein paar Jahren Sugammadex zur Verfügung. Diese Substanz hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil und ermöglicht dosisabhängig eine rasche Aufhebung selbst tiefer Restblockaden.

Arzneimitteltherapie 2016;34:467–77.

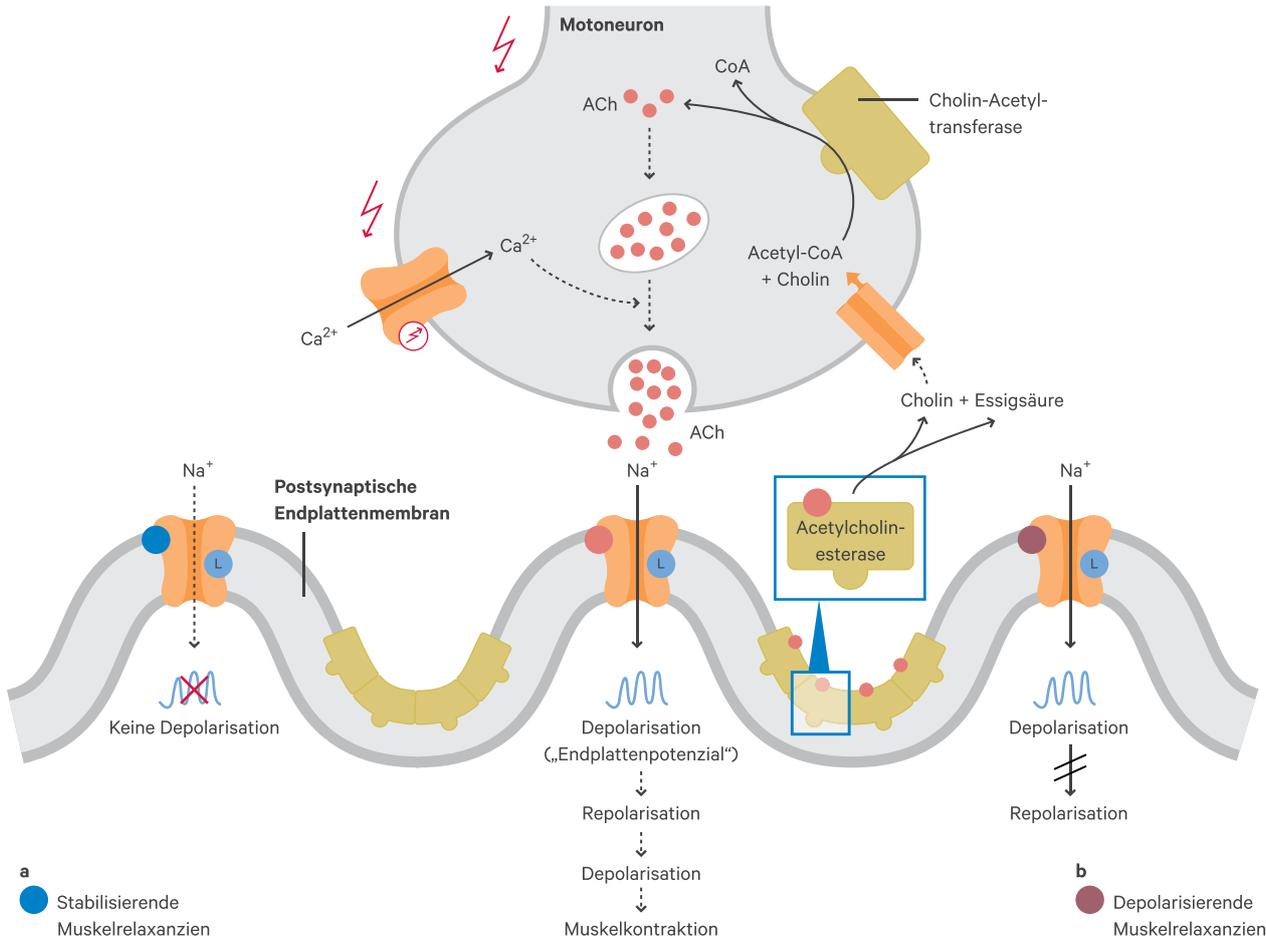
## Die Geschichte der Muskelrelaxanzen

Die südamerikanischen Indianer waren die Ersten, die Curare-Alkaloide verwendeten, um ihre Giftpfeile oder Köder zu präparieren. Im Jahr 1935 gelang dem Oxforder Forscher King die Isolierung und Charakterisierung von (+)-Tubocurarin aus Museumsexponaten [7]. Die ersten Schritte im Verständnis des Wirkungsmechanismus von Curare-Alkaloiden machten aber schon die Pariser Forscher Claude Bernard und sein Schüler Vulpian Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie lokalisierten den Wirkungsort zwischen dem motorischen Nerv und der Muskelzelle, in dieser Zeit von Kühne die „motorische Endplatte“ genannt. Anfang des 20. Jahrhunderts zeigte Langley in Cambridge, dass Curare die durch Nicotin induzierte, aber nicht die durch die direkte Stimulation induzierte Muskelantwort hemmt. Die blockierende Wirkung findet vorwiegend an der Muskelzelle und weniger an der Nervenzelle statt. Langley schloss, dass Nicotin und Curare um die gleiche „rezeptive Substanz“ konkurrierten und die Signalübertragung zwischen der Nervenzelle und der Muskelzelle nicht auf elektrischem, sondern vielmehr auf chemischem Wege geschieht. Diese chemischen Boten werden heute Neurotransmitter ge-

nannt. Es dauerte weitere 30 Jahre, bis ein anderer Forscher, Dale, das Acetylcholin als den Neurotransmitter an der neuromuskulären Endplatte identifizierte. Dale und seine Mitarbeiter fanden heraus, dass Curare die Wirkung an der Muskelzelle und weniger die Sekretion von Acetylcholin aus der Nervenzelle beeinträchtigt, was die Hypothese der Acetylcholin-Rezeptoren noch bekräftigte.

Parallel dazu zeigten Bacq und Brown, auch in London, dass Acetylcholin einen neuromuskulären Block bewirken kann, wenn es im Überschuss an der motorischen Endplatte vorhanden ist. Im Jahr 1948 gelang es zwei Gruppen (Barlow & Ing in Oxford und Zaimis in London), eine Reihe von Methonium-Verbindungen herzustellen. Darunter befand sich Decamethonium, welches einen neuromuskulären Block, ähnlich dem überschüssigen Acetylcholin (den sogenannten Depolarisationsblock, siehe unten), verursachte.

**Dr. med. Joanna Warszawska, PhD, Florian Raimann, Angelo Ippolito, Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Pape**, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: JoannaMaria.Warszawska@kfgu.de



**Abb. 1.** Die motorische Endplatte [nach Mutschler E, et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2013: 278.] ACh: Acetylcholin; CoA: Coenzym A

Vor Einführung von Muskelrelaxanzien in die anästhesiologische Routine wurde die Muskelrelaxation durch sehr hohe Dosen von Anästhetika erreicht. Als erster benutzte Dr. Läden, ein deutscher Chirurg, 1912 „Curarine“ als Ergänzung zur Anästhesie. Er stellte fest, dass der Einsatz von Curarine den Anästhetikabedarf deutlich senkt und dadurch die Sicherheit der Anästhesie erheblich verbessert. Seine Idee wurde aber erst 28 Jahre später von zwei kanadischen Anästhesisten, Griffith und Johnson, aufgegriffen. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Muskelrelaxation zum festen Bestandteil der Allgemeinanästhesie. Seit dem ersten Einsatz wurden viele neue Muskelrelaxanzien mit besserem Wirk- und Nebenwirkungsprofil entwickelt.

### Die neuromuskuläre Übertragung an der motorischen Endplatte

Acetylcholin(ACh)-Rezeptoren werden in nikotinerge und muskarinerge eingeteilt. Die nikotinergen ACh-Rezeptoren befinden sich an den motorischen Endplatten, in den autonomen Ganglien sowie im Zentralnervensystem. Der für die neuromuskuläre Blockade verantwortliche Haupteffekt der Muskelrelaxanzien ist die Unterbrechung des Signal-

wegs durch die Blockade der postsynaptischen nikotinergen ACh-Rezeptoren in der motorischen Endplatte [22]. Diese ist eine chemische Synapse, bestehend aus einer Nervenendigung eines peripheren motorischen Nervs (enthält ACh), einem synaptischen Spalt sowie postsynaptisch einer spezialisierten Membran einer Muskelfaser (Abb. 1). Die postsynaptische Membran enthält die nikotinergen ACh-Rezeptoren. Diese binden ACh, was zu Depolarisation und Kontraktion der Muskelzelle führt. ACh wird durch die Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt hydrolysiert [22].

### Pharmakologische Eigenschaften

Die motorische Endplatte ist der Hauptwirkungsort aller Muskelrelaxanzien. Aufgrund des Wirkungsmechanismus unterscheidet man depolarisierende und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien. Aufgrund der Wirkdauer unterteilen wir Muskelrelaxanzien in ultrakurzwirksame (< 10 Minuten; Succinylcholin), kurzwirksame (< 20 Minuten; Mivacurium), mittellangwirksame (45 bis 60 Minuten; Atracurium, Cisatracurium, Rocuronium, Vecuronium) und langwirksame (> 1 Stunde; Pancuronium) [22].

Tab. 1. Pharmakologie gebräuchlicher Muskelrelaxanzien [22]

Muskelrelaxans	ED <sub>95</sub> [mg/kg]	Intubationsdosis [mg/kg]	Anschlagzeit [min]	Klinische Wirkdauer [min]	Erholungsindex [min]	Elimination
Succinylcholin	0,25	1–1,5	1	4–6	3–5	Plasmacholinesterase
Atracurium	0,25	0,4–0,6	2–3	20–35	10–15	Esterhydrolyse, Hofmann-Abbau
Cisatracurium	0,05	0,15–0,2	2–3	40–60	10–15	Hofmann-Abbau
Mivacurium	0,08	0,15–0,25	2–3	15–25	5–10	Plasmacholinesterase
Pancuronium	0,06	0,06–0,1	3–4	60–100	30–45	Renal 70–80 % Hepatisch/biliär 20–30 %
Rocuronium	0,3	0,6–1,2	1–1,5	30–150	12–15	Hepatisch
Vecuronium	0,05	0,08–0,12	2–3	25–40	10–15	Hepatisch/biliär 70–90 % Renal 10–30 %

ED<sub>95</sub>: Dosis des Muskelrelaxans, die eine 95%-Blockade bewirkt

Tab. 2. Nebenwirkungen gebräuchlicher Muskelrelaxanzien [mod. nach 22]

Muskelrelaxans	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Maligne Hyperthermie	Andere Nebenwirkungen
Succinylcholin	Hypertension und Tachykardie durch Ganglienstimulation, Bradyarrhythmie bis Asytolie durch die Stimulation der muskarinergen Rezeptoren des Sinusknotens	+	Myalgie Hyperkaliämie Druckanstieg intraabdominell, intrakraniell, intraokulär
Atracurium	Hypotension durch Histamin-Freisetzung	–	
Cisatracurium	–	–	
Mivacurium	Hypotension durch Histamin-Freisetzung	–	
Pancuronium	Hypertension, Tachykardie, Anstieg des Herzminutenvolumens und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Vagolyse und sympathische Stimulation	–	
Rocuronium	Vagolyse	–	
Vecuronium	–	–	Hemmung der Histamin-N-Methyltransferase

### Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Depolarisierende Muskelrelaxanzien (die heute nicht mehr verwendeten Wirkstoffe Decamethonium und Hexcarbacholin sowie das bis heute klinisch angewandte Succinylcholin) wirken ähnlich wie ACh agonistisch an den nikotinergen ACh-Rezeptoren und depolarisieren die motorische Endplatte. Sie werden allerdings langsamer eliminiert als ACh. Durch die anhaltende Depolarisierung kommt es zur Inaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen und zur Entstehung einer nicht erregbaren Zone um die motorische Endplatte [7]. Der Block kann jedoch zwei Komponenten aufweisen. Der Phase-I-Block stellt eine übliche Antwort auf Succinylcholin dar, den oben beschriebenen Depolarisationsblock. Die Phase-II-Blockade ähnelt der neuromuskulären Blockade durch die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Der Mecha-

nismus des Phase-II-Blocks ist nicht vollkommen geklärt. Rezeptor-Desensibilisierung, partieller Agonismus, Depolarisation von Nervenendigung mit Abnahme der ACh-Ausschüttung, Hemmung der ACh-Synthese und vieles mehr werden als mögliche Ursachen diskutiert [7].

### Succinylcholin (Suxamethonium)

Succinylcholin ist bis heute das einzige klinisch eingesetzte depolarisierende Muskelrelaxans [22] (Abb. 2). Es kann formal als doppeltes Acetylcholin aufgefasst werden. Bei wiederholten Gaben und Dosen > 5 mg/kg Körpergewicht kann es zum Phase-II-Block kommen (siehe oben) [15]. Wegen der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen (Tab. 2) ist laut Deutscher Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) heutzutage die zügige Intu-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

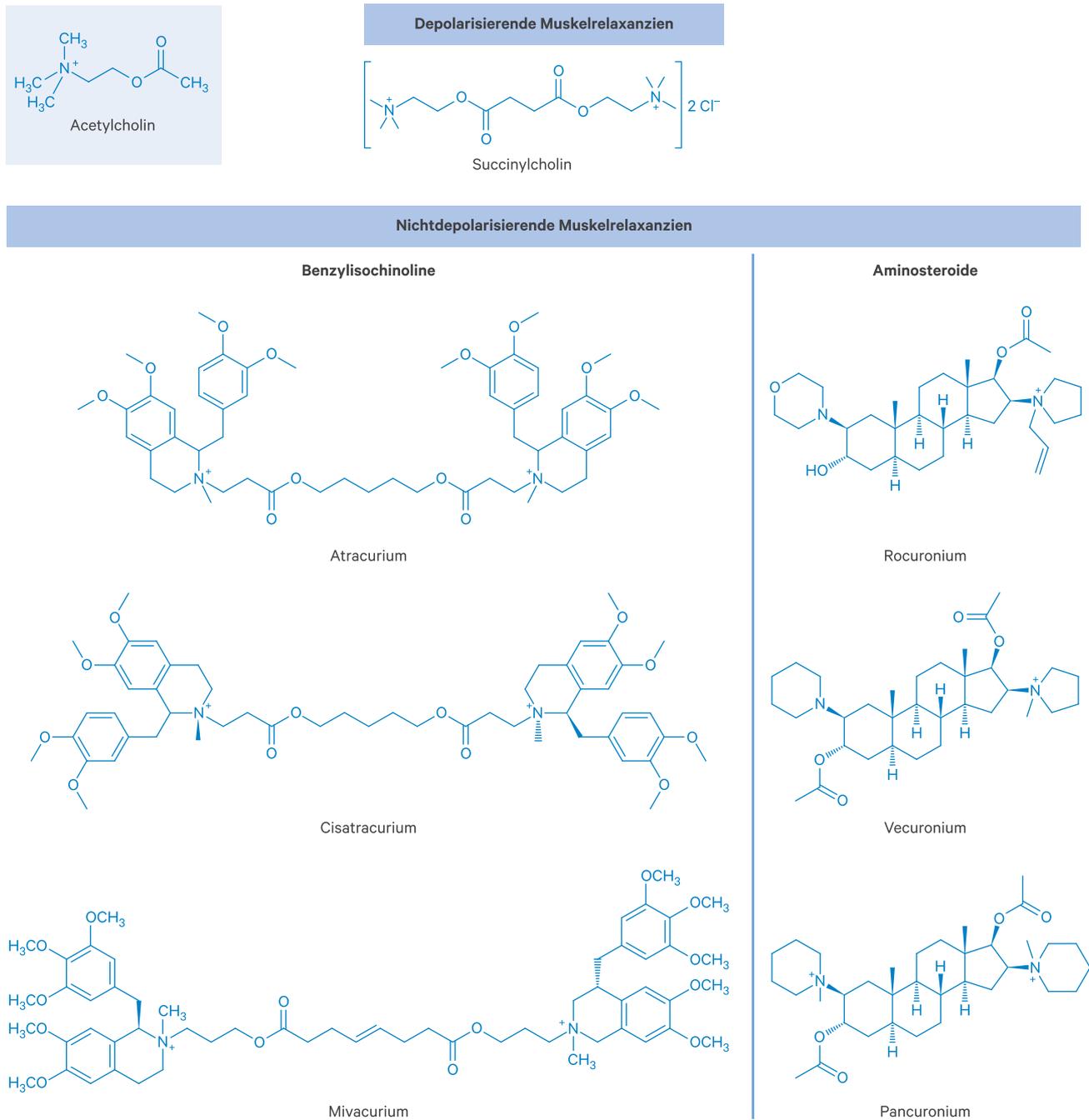


Abb. 2. Muskelrelaxanzien: Strukturformeln

bation bei Patienten, die von einer Aspiration von Mageninhalt gefährdet sind, nahezu die einzige Indikation für die Anwendung von Succinylcholin [15]. Zu beachten ist, dass eine Vorgeschichte von maligner Hyperthermie, Allergie und Bettlägrigkeit > 48 Stunden sowie Vorhandensein von Hyperkaliämie, Verbrennungen (14 bis 28 Tage), perforierenden Augenverletzungen oder Lähmungen eine absolute Kontraindikation gegen den Einsatz von Succinylcholin darstellen [15]. Der Abbau geschieht nach Diffusion aus

dem synaptischen Spalt durch die Plasmacholinesterase (auch Pseudocholinesterase genannt). Dieses Enzym wird in der Leber synthetisiert. Verminderte Plasmaspiegel (z. B. bei schwerer Lebererkrankung, Malignomen oder in der Schwangerschaft), eine medikamentös bedingte Hemmung (wie etwa durch AChE-Hemmer oder Metoclopramid) oder das Vorhandensein einer genetisch bedingten atypischen Enzymvariante können eine Verlängerung der Wirkdauer bewirken [15, 22, 29].

## Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Die derzeit verfügbaren nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien sind ACh-Rezeptor-Antagonisten. Sie rufen einen reversiblen kompetitiven Block durch die Verdrängung von Acetylcholin vom ACh-Rezeptor hervor. Eine reversible Lähmung der Muskulatur tritt auf, wenn 70 bis 80 % der ACh-Rezeptoren durch ein Muskelrelaxans besetzt sind. Bei 90- bis 95 %iger Rezeptorbesetzung kommt es zur kompletten Blockade.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien können weiter in Aminosteroide (Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium) und Benzylisochinoline (Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium) unterteilt werden.

### Benzylisochinoline

#### Atracurium (Tracrium®)

Atracurium ist ein Muskelrelaxans aus der Gruppe der Benzylisochinoline, das aus zehn Isomeren besteht. Es wird zu zwei Drittel durch Esterhydrolyse und zu einem Drittel durch Hofmann-Abbau, das heißt einen Spontanzerfall in quartäre Ammoniumsalze, eliminiert. Dadurch ist Atracurium gut geeignet für Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Der Hauptmetabolit Laudanosin wirkt in höheren Konzentrationen ZNS-stimulierend. Bei schneller Verabreichung von Atracurium ist eine Histamin-Freisetzung aus Mastzellen mit Blutdruckabfall möglich.

#### Cisatracurium (Nimbex®)

Cisatracurium ist einer der zehn Atracurium-Isomeren. Es ist vierfach so potent wie Atracurium. Dafür besitzt Cisatracurium eine deutlich längere Anschlagzeit. Es wird überwiegend durch Hofmann-Abbau eliminiert, daher auch weitgehend organunabhängig. Im Gegensatz zu Atracurium führt Cisatracurium kaum zu einer Histamin-Freisetzung, selbst bei hoher Dosierung. Der Einsatz gilt daher bei hämodynamisch instabilen Patienten als sicher.

#### Mivacurium (Mivacron®)

Mivacurium ist das am kürzesten wirksame nichtdepolarisierende Muskelrelaxans. Es ist daher gut geeignet für kurze Eingriffe. Es ist eine Mischung aus drei Stereoisomeren (trans-trans-, cis-trans- und cis-cis-Diester) [22]. Ähnlich wie bei Atracurium ist bei rascher Gabe von Mivacurium eine Histamin-Freisetzung mit Blutdruckabfall möglich. Die Elimination von Mivacurium erfolgt, wie bei Succinylcholin, durch die Plasmacholinesterase. Es kann hier also auch medikamentenbedingt, genetisch bedingt oder durch verminderte Plasmaspiegel zu Wirkungsverlängerung kommen. Weiterhin ist bei Nieren- und Leberinsuffizienz Vorsicht geboten, da die Wirkung auf das 1,5- respektive 3-Fache verlängert ist [15]. Mivacurium wird in Europa, nicht aber in den Vereinigten Staaten verwendet.

### Aminosteroide

#### Pancuronium (Pavulon®)

Pancuronium ist das am längsten wirksame Muskelrelaxans. Es wird zu 15 % in der Leber zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt und hauptsächlich renal eliminiert. Es kann daher bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion akkumulieren. Das Nebenwirkungsprofil umfasst kardiovaskuläre Effekte wie Blutdruckanstieg, Anstieg von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen. Ursächlich sind die vagolytische Wirkung an den kardialen muskarinergen Rezeptoren sowie die Hemmung der Katecholamin-Wiederaufnahme in die sympathischen Nervenendigungen, die allen steroidal Muskelrelaxanzien zugeschrieben werden können. Dies kann den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöhen und damit die myokardiale Ischämie begünstigen.

#### Rocuronium (Esmeron®)

Rocuronium ist das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans mit der kürzesten Anschlagzeit. Der Wirkungseintritt kann durch eine Dosissteigerung noch weiter beschleunigt werden. Allerdings steigt dann auch die ohnehin schon sehr variable Wirkdauer. Daher ist Rocuronium für die Narkoseeinleitung beim nicht nüchternen Patienten („Ileuseinleitung“) geeignet, wenn Succinylcholin kontraindiziert ist. In einem systematischen Review von Studien, die Rocuronium und Succinylcholin in Bezug auf die Intubationsbedingungen bei einer Ileuseinleitung untersuchten, zeigte sich Succinylcholin Rocuronium überlegen. Erst bei einer Dosierung von 1,2 mg/kg Körpergewicht Rocuronium gab es keinen Unterschied der Intubationsbedingungen, aber eine deutliche Verlängerung der Wirkdauer [21, 28]. Rocuronium ist relativ nebenwirkungsarm. Analog zu Pancuronium kann es zu einer geringen Zunahme der Herzfrequenz infolge Vagolyse kommen. Die Elimination erfolgt in unveränderter Form größtenteils hepatisch. Es ist daher mit Wirkverlängerung bei Leberinsuffizienz zu rechnen. 10 bis 20 % des Relaxans werden renal ausgeschieden.

#### Vecuronium (Norcuron®)

Vecuronium ist ein Analog von Rocuronium mit einer höheren Potenz. Es führt zwar nur zu einer moderaten Histamin-Freisetzung, hemmt aber die Histamin-N-Methyltransferase und kann dadurch die Histamin-Wirkung (Flush, Blutdruckabfall) verstärken, falls Histamin beispielsweise durch andere Medikamente freigesetzt wird. Durch die Metabolisierung entsteht 3-Desacetyl-Vecuronium, ein aktiver Metabolit mit 50 bis 70 % der Vecuronium-Wirkung. Vecuronium wird hauptsächlich hepatisch eliminiert. Ein geringer Teil wird renal ausgeschieden. Eine verlängerte Wirkdauer wird bei älteren Patienten und bei Nieren- und Leberinsuffizienz beobachtet.

## Rationale der klinischen Anwendung von Muskelrelaxanzien

### Verbesserung der Intubationsbedingungen

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie untersuchten Combes und Kollegen die intubationsbedingten Komplikationen und Intubationsbedingungen in Abhängigkeit vom Einsatz von Muskelrelaxanzien bei 300 Patienten, die sich elektiven „peripheren“ chirurgischen Eingriffen unterzogen [10]. Die Patienten wurden randomisiert; eine Gruppe erhielt Rocuronium für die Intubation, die andere nicht. Der primäre Endpunkt der Studie, die Inzidenz der postoperativen Heiserkeit und Halsschmerzen, waren zwei und 24 Stunden nach Intubation in der Gruppe ohne Muskelrelaxanzien signifikant höher. Die sekundären Endpunkte waren die Intubationsbedingungen, die Inzidenz des schwierigen Atemwegs sowie die Häufigkeit von hämodynamischen Komplikationen. Die Intubationsbedingungen wurden evaluiert anhand von „Copenhagen Consensus Conference on Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking agents“ [30] und der „Intubation Difficulty Scale“ (IDS) [1]. Die Kopenhagen-Kriterien beinhalten: Kiefererschaffung und Widerstand gegen das Einführen des Laryngoskopspatels, Stellung und Bewegung von Stimmbändern, Extremitätenbewegung und Husten, wobei jedes Kriterium mit sehr gut, gut oder schlecht bewertet wird. Die auf diese Weise evaluierten Intubationsbedingungen waren signifikant besser in der Gruppe, die für die Intubation relaxiert wurde. Passend dazu war der schwierige Atemweg häufiger anzutreffen in der Gruppe, die nicht relaxiert wurde (12% vs. 1%). Nicht relaxierte Patienten hatten auch häufiger eine relevante Bradykardie und Hypotension (12% vs. 3%) [10].

Eine andere Untersuchung von Mencke und Kollegen verglich die Intubationsbedingungen und intubationsbedingten Komplikationen bei 80 Patienten mit und ohne Einsatz von Muskelrelaxanzien. Diese Studie zeigte, dass die Inzidenz der postoperativen Heiserkeit sowie der objektiven Veränderungen an den Stimmbändern (Schwellung, Hämatom) ohne Einsatz von Muskelrelaxanzien signifikant höher war und diese auch länger persistierten [18]. Je besser die Intubationsbedingungen, desto seltener waren wiederum die laryngealen Komplikationen. Der Einsatz von Muskelrelaxanzien verbesserte signifikant die Intubationsbedingungen und reduzierte damit die laryngeale Morbidität [18]. Das spricht gegen den Verzicht einer Muskelrelaxation bei der endotrachealen Intubation.

### Verbesserung der Operationsbedingungen

Die Notwendigkeit einer intraoperativen neuromuskulären Blockade hängt von der Art des Eingriffs ab. In einer neueren Arbeit untersuchten Blobner et al. den Nutzen des Einsatzes

von Muskelrelaxanzien bei elektiven laparoskopischen Cholezystektomien [6]. Randomisiert erhielten 57 Patienten eine „tiefe“ neuromuskuläre Blockade mit Rocuronium (keine Antwort auf Train-of-Four [TOF]-Stimulation) oder keine neuromuskuläre Blockade. Der Operateur durfte eine Rescue-Relaxation (0,3 mg/kg Körpergewicht Rocuronium) verlangen, wenn die operativen Bedingungen nicht akzeptabel waren. Die operativen Bedingungen wurden objektiv mit einer visuellen Analog-Skala (1–100 Punkte) evaluiert. Zusätzlich wurden Zwerchfellbewegungen, Bauchmuskelbewegungen, schlechte Sicht sowie Atmen und Husten gegen das Beatmungsgerät als Hinweise auf unzureichende Relaxierung erfasst. Chirurgen empfanden die operativen Bedingungen ohne Muskelrelaxation als signifikant schlechter. Die nicht relaxierten Patienten zeigten zudem signifikant häufiger Zeichen unzureichender Relaxierung, die die Operation störten. In 40% dieser Fälle verlangten die Operateure die Rescue-Relaxierung. Sie führte zur Verbesserung der operativen Bedingungen um durchschnittlich 62 Punkte [6].

Zur Tiefe der neuromuskulären Blockade untersuchten Madsen und Kollegen in einem systematischen Review 15 Studien mit insgesamt 998 Patienten [16]. Es ist laut dieser Studie ausreichend belegt, dass eine tiefe neuromuskuläre Blockade bei laparoskopischen Eingriffen wie Cholezystektomie, Hysterektomie, Nephrektomie oder Prostat-ektomie die operativen Bedingungen verbessert und somit empfohlen werden kann. Die Studienlage bei Laparotomien ist hingegen nicht ausreichend, um eine tiefe neuromuskuläre Blockade zu empfehlen [16].

Allerdings kamen Kopman und Naguib in ihrer Review-Arbeit zu einer anderen Folgerung. Sie untersuchten Studien, in denen eine tiefe neuromuskuläre Blockade (PTC 1 und mehr, aber TOF 0) mit einer moderaten Blockade (TOF 1–3) bei laparoskopischen Eingriffen verglichen wurde [14]. Die Autoren stellten diesbezüglich eine schlechte Studienlage fest. Es fehlen gut konzipierte Studien zu der Fragestellung, ob eine tiefe Blockade imstande ist, bessere Operationsbedingungen zu schaffen als eine moderate Blockade. Die vorhandenen Arbeiten weisen viele Schwachstellen auf und erlauben somit keine sicheren Rückschlüsse. Eine tiefe neuromuskuläre Blockade hat ihre Limitationen. Bei einer laparoskopischen Cholezystektomie mit einem Inflationsdruck von 8 mm Hg beträgt die Konversionsrate 40% trotz tiefer neuromuskulärer Blockade (PTC 0–1). Es gibt Hinweise, dass eine tiefe Blockade, verglichen mit einer moderaten Blockade, die abdominelle Compliance nicht wesentlich verbessert. Zudem impliziert die Aufrechterhaltung der tiefen Blockade während des Pneumoperitoneums die Probleme der postoperativen Restblockade, die Notwendigkeit des neuromuskulären Monitorings sowie die hohen Kosten bei Reversierung mit Sugammadex (siehe

unten). Zusammenfassend gibt es laut Kopman und Naguib derzeit unzureichend Daten, die eine generelle Empfehlung einer tiefen Blockade bei laparoskopischen Eingriffen berechtigen [14].

### Neuromuskuläre Restblockade

Die neuromuskuläre Restblockade ist ein häufiges und relevantes Phänomen. Es steigert vor allem die pulmonale Morbidität. Mikroaspiration, Hypoxie, Lungenödem, Atelektasen sowie Pneumonie sind die Folgen [12, 17].

Hinsichtlich ihrer Wirkung weisen Muskelrelaxanzien hohe interindividuelle Unterschiede auf. Die Wirkdauer ist unter anderem von Alter, Organfunktion (z. B. Leber-, Niereninsuffizienz), Geschlecht, Körpertemperatur, Anästhesieverfahren (Einsatz inhalativer Anästhetika) abhängig [24, 26]. Besonders bei älteren Patienten ist die Wirkdauer von steroidal nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien sehr variabel [2]. Allerdings zeigten nach einer einmaligen Intubationsdosis von Atracurium 8 % der Patienten nach 90 bis 120 Minuten noch eine relevante Restrelaxierung, obwohl dieses Muskelrelaxans zu etwa einem Drittel organunabhängig eliminiert wird (Hofmann-Abbau) [25].

### Neuromuskuläres Monitoring – Relaxometrie

Eine neuromuskuläre Restblockade lässt sich allein mit klinischen Muskelfunktionstests nicht sicher ausschließen. Zum Glück stehen uns heutzutage zur Überwachung der Muskelfunktion, vor allem nach Verwendung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien, mehrere relaxometrische Verfahren zur Verfügung. Die Relaxometrie misst die Antwort eines bestimmten Muskels auf die Stimulation des zugehörigen Nervs. Dabei wird der jeweilige Nerv mittels Stimulationselektroden aktiviert. Die Muskelantwort wird qualitativ oder quantitativ gemessen (siehe unten). Je mehr Muskelfasern aktiviert werden, desto stärker wird die gemessene Reizantwort. Die häufigen Muskel-Nerv-Paare sind der Musculus adductor pollicis und Nervus ulnaris, sein Äquivalent an der unteren Extremität der Musculus flexor hallucis brevis und Nervus tibialis posterior sowie am Kopf der Musculus orbicularis oculi oder Musculus corrugator supercillii und der Nervus facialis. M. adductor pollicis und N. ulnaris werden wegen der meist guten intraoperativen Zugänglichkeit sowie des geringen Risikos der direkten Stimulation bevorzugt. Dabei muss man bedenken, dass die Ansprechbarkeit verschiedener Muskelgruppen gegenüber Muskelrelaxanzien unterschiedlich stark ausgeprägt ist (Abb. 3). Die neuromuskuläre Erholung gemessen am M. adductor pollicis bedeutet also nicht, dass die pharyngeale Muskulatur oder die Muskulatur der oberen Atemwege gleichermaßen erholt sind. Ähnlich bedeutet die komplette neuromuskuläre Blockade des M. adductor pollicis nicht, dass die Larynxmuskulatur (unter Intubationsbedingun-

- Pharyngeale Muskulatur
- M. masseter
- M. genioglossus
- M. adductor pollicis
- Abdominalmuskulatur
- M. orbicularis oculi
- Stimmbandmuskulatur
- M. corrugator supercillii
- Diaphragma



Abb. 3. Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien (mod. nach [18])

gen) oder Zwerchfell (unter Operationsbedingungen) ausreichend relaxiert sind. Die klinisch relevanten Tests umfassen Train-of-Four (TOF), Double Burst Stimulation (DBS) und Post-Tetanic-Count (PTC). Das TOF-Verfahren besteht aus vier Stimulationen mit einer Frequenz von 2 Hz. Die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien führen zur Abschwächung der Reizantworten beginnend bei der 4. Reizantwort (Ermüdung, engl. Fading). Bei einer tiefen Blockade sind keine Reizantworten mehr nachweisbar. Die neuromuskuläre Erholung ist dadurch erkennbar, dass die einzelnen Reizantworten wieder auftreten und zwar in umgekehrter Reihenfolge. Es kann somit eine TOF-Zahl (0–4) sowie ein TOF-Ratio (Verhältnis von der Reizantwort 1 zur Reizantwort 4) bestimmt werden. Die Muskelantwort kann visuell, taktil oder besser quantitativ erfasst werden. Die quantitativen Methoden umfassen Mechanomyographie, Elektromyographie (für wissenschaftliche Zwecke) und Kinemyographie sowie Akzeleromyographie (für klinische Anwendungen). Kinemyographie und Akzeleromyographie basieren beide auf dem sogenannten piezoelektrischen Effekt. Dabei wird bei der Kinemyographie die elektrische Spannung eines Mechanosensors, der zwischen Daumen und Zeigefinger platziert wird, gemessen.

Bei der Akzeleromyographie wird hingegen durch die elektrische Spannung die Beschleunigung erfasst. Die TOF-Stimulation ermöglicht das Festlegen des optimalen Intubationszeitpunkts (sobald alle vier Reize verschwunden sind), intraoperatives Monitoring (Nachrelaxieren sobald die 4. Reizantwort wieder nachweisbar) und vor allem die Überwachung der neuromuskulären Erholung. Hier hat vor allem quantitatives TOF einen hohen Stellenwert, da man mit qualitativen Verfahren eine TOF-Ratio jenseits von 0,5 nicht mehr unterscheiden kann. Von neuromuskulärer Erholung spricht man ab einer TOF-Ratio von 0,9.

Eine Arbeitsgruppe untersuchte, wie gut die verschiedenen akzeleromyographisch gemessenen TOF-Ratios die tatsächliche neuromuskuläre Erholung (mechanomyographisch gemessen) widerspiegeln. Dazu wurden in der Studie TOF-Werte sowohl kalibriert (Wahl der supra-maximalen Stromstärke mit integriertem TOF-Watch®-Kalibrierungsmodus 2) sowie nicht kalibriert (supramaximale Stromstärke automatisch auf 50 mA festgesetzt) mit und ohne Normalisierung zu Baseline-TOF-Werten (vor

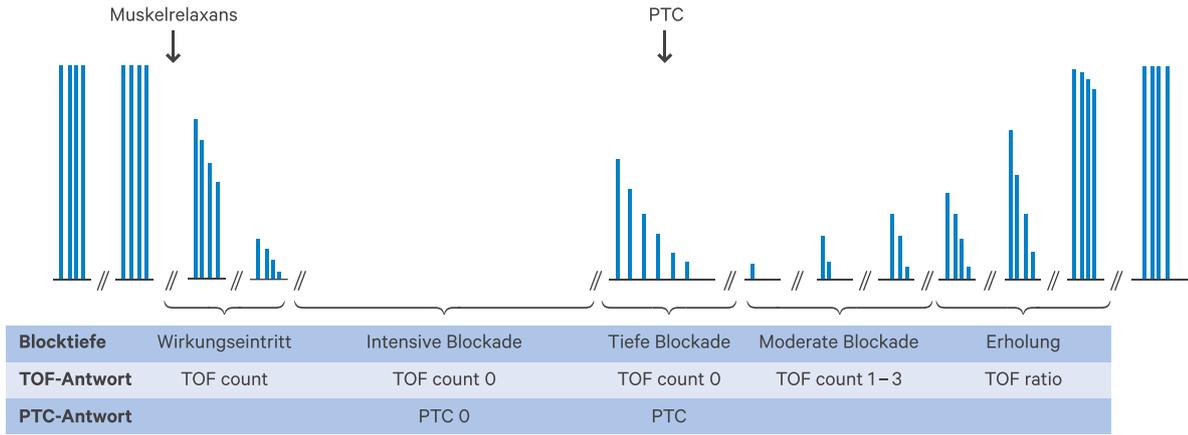


Abb. 4. Neuromuskuläres Monitoring mit TOF und PTC (mod. nach [18]); TOF: Train-of-Four; PTC: Post-Tetanic-Count

Tab. 3. Negativ-prädiktiver Wert verschiedener akzeleromyographisch gemessener TOF-Werte [9, 12]

TOF-Ratio	Anteil Patienten ohne neuromuskuläre Restblockade (95%-KI) [%]		
	TOF-Watch®		Normalisiert
	Kalibriert	Nichtkalibriert	
0,9	37 (20–56) %	40 (23–59) %	89 (70–98) %
0,95	70 (51–85) %	69 (41–77) %	92 (75–99) %
1	97 (83–100) %	77 (58–90) %	96 (80–100) %

KI: Konfidenzintervall; TOF: Train-of-Four

der Relaxation) gemessen [9]. Tabelle 3 fasst die Ergebnisse dieser Studie zusammen. Man erkennt, dass die akzeleromyographisch gemessene TOF-Ratio von 1 gefordert ist, um eine neuromuskuläre Restblockade zuverlässig ausschließen zu können. Das entspricht noch nicht dem klinischen Alltag.

Falls die quantitativen Messverfahren nicht vorhanden sind, ist die Double-Burst-Stimulation (DBS) geeignet, die neuromuskuläre Erholung zu überwachen [11]. Hier werden im Abstand von 0,75 Sekunden zwei hochfrequente Salven (50 Hz) verabreicht. Die Reizantwort wird subjektiv als zwei Kontraktionen wahrgenommen. Hier finden wir ähnlich wie bei TOF ein Ermüdungsphänomen, das man bis zu einem TOF-Ratio 0,7 wahrzunehmen vermag. Ab einer TOF-Ratio jenseits von 0,7 stößt auch DBS an seine Grenzen. Nachdem wir von einer neuromuskulären Erholung derzeit ab einer TOF-Ratio von 0,9 sprechen, ist DBS dem quantitativen TOF unterlegen.

Ein anderer Schwachpunkt von TOF ist die Überwachung von tiefen Blockaden, die gelegentlich beispielsweise in der Viszeralchirurgie notwendig sind. Hier findet der Post-Tetanic-Count (PTC) seine Anwendung. Die PTC-Stimulation besteht aus einem 50-Hz-Tetanus mit nachfolgenden 10

bis 20 Einzelreizen à 1 Hz. Bei einer TOF-Zahl von 0 lässt sich mithilfe von PTC eine tiefe Blockade (einzelne Reizantwort vorhanden) von einer intensiven Blockade (keine Reizantwort mehr nachweisbar) unterscheiden. Somit ist eine kontrollierte Nachrelaxation möglich (Abb. 4).

Die postoperative Restblockade ist unerwünscht, da sie das Risiko für pulmonale Morbidität (Hypoxie, Lungenödem, Atelektasen, Pneumonie, Aspiration) signifikant steigert [12, 17]. So besteht selbst bei einer minimalen Restblockade (TOF-Ratio 0,8) eine Obstruktion der oberen Atemwege. Die hypoxische Atemantwort ist durch die Blockade der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren am Glomus caroticum ebenfalls noch beeinträchtigt. Die Funktion der pharyngealen Muskulatur ist selbst bei TOF-Ratio über 0,9 noch häufig gestört, was mit einem erhöhten Aspirationsrisiko einhergeht (Tab. 4) [12]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass das Risiko pulmonaler Komplikationen mit dem Einsatz der Muskelrelaxanzien dosisabhängig steigt [17]. Ebenfalls führte der Einsatz des Reversierungsmedikaments Neostigmin zum signifikanten Anstieg pulmonaler Komplikatio-

Tab. 4. Klinisch relevante Effekte einer neuromuskulären Restblockade, TOF-Ratio gemessen am M. adductor pollicis (mod. nach [12])

Monitoring M. adductor pollicis	TOF-Ratio		
	0,5	0,8	1
Tidalvolumen	Normal	Normal	Normal
Forcierte Vitalkapazität	Häufig beeinträchtigt	Häufig normal	Normal
Pharyngeale Funktion (Schluckakt)	Sicher beeinträchtigt	Meist beeinträchtigt	Meist normal
Integrität des oberen Atemwegs	Sicher beeinträchtigt	Meist beeinträchtigt	Meist normal
Hypoxische Atemantwort	Häufig beeinträchtigt	Häufig normal	Normal

TOF: Train-of-Four

Tab. 5. Übersicht der klinisch relevanten Wirkstoffe zur Aufhebung der Wirkung von Muskelrelaxanzien [20]

Wirkstoff	Wirkungsmechanismus	Metabolisierung, Ausscheidung	Eliminations-HWZ [min]	Dosierung	Mittlere Erholungsdauer auf TOF 0,9 [min]
Neostigmin (+ Atropin/ Glycopyrronium)	Hemmung der AChE, indirekter Antagonismus	Hepatische Metabolisierung renale Ausscheidung: 50% unverändert, 15% 3-Hydroxyphenyl-trimethylammonium-Ionen 15% unbekannte Metaboliten	24–80	TOF 0,7–0,9 10 µg/kg TOF 0,5–0,7 20 µg/kg TOF 0,2–0,5 40 µg/kg	9
Sugammadex	Enkapsulation, Reversierung	Keine Metabolisierung, renale Ausscheidung	120 (gesunder Erwachsener)	PTC 1–2 4 mg/kg	2,9
			360 (älter > 75 J., CrCl 30 ml/min)	TOF 2/4 2 mg/kg	2
				Sofortige Aufhebung	1,5
				16 mg/kg	

Dosierung modifiziert nach [5]; AChE: Acetylcholinesterase; HWZ: Halbwertszeit; TOF: Train-of-Four

nen, sofern es nicht TOF-gesteuert verabreicht wurde. In dieser Studie wurde die Relaxometrie in mehr als 70% der Patienten angewandt [17].

Eine andere Gruppe zeigte, dass die Häufigkeit der postoperativen Restblockaden dank des Einsatzes des neuromuskulären Monitorings und Reversierung in den letzten Jahren abnahm [3]. In der entsprechenden Studie wurden im Jahr 1995 Relaxometrien nur bei weniger als 10% der Patienten verwendet, was mit einer hohen Inzidenz postoperativer Restblockaden einherging (mehr als 60%). 2004 betrug der Einsatz des neuromuskulären Monitorings über 70%; postoperative Restblockaden traten nur in 3% der Fälle auf. Das spricht für den routinemäßigen Einsatz der Relaxometrie.

### Reversierung der neuromuskulären Blockade

Die Möglichkeit, den nichtdepolarisierenden Block zu antagonisieren, war lange vor dem klinischen Einsatz von Muskelrelaxanzien bekannt. Pal zeigte bereits im Jahr 1899, dass Physostigmin den durch Curare induzierten Block aufzuheben vermag [7]. Trotzdem wurde die Möglichkeit, die neuromuskuläre Übertragung wiederherzustellen, klinisch lange kaum wahrgenommen [19, 23]. Die Antagonisten, die sich dann klinisch durchsetzten, waren Pyridostigmin, Ephedronium und Neostigmin [7]. Heute wird hauptsächlich Neostigmin verwendet (Tab. 5) [27]. Alle genannten Substanzen gehören zur Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer. Sie antagonisieren die muskelrelaxierende Wirkung indirekt, indem sie das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) inaktivieren. Das führt zum verminderten Abbau von Acetylcholin mit gesteigerter Aktivität von Acetylcholin im synaptischen Spalt und Verdrängung des Muskelrelaxans von nikotinergen Rezeptoren. Die damit ebenfalls

verbundene übermäßige Acetylcholin-Wirkung an den parasymphatischen muskarinergen Rezeptoren führt zu den zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen, die eine breite klinische Anwendung einschränken. Diese beinhalten unter anderem Bradykardie, Speichelfluss, Bronchokonstriktion, Kontraktion der Harnblase, Miosis und abdominelle Spasmen mit Übelkeit und Erbrechen. Aufgrund dieser Nebenwirkungen werden die AChE-Hemmer stets mit Parasympatholytika wie Atropin oder Glykopyrronium verabreicht. Das kann wiederum zu Tachykardien und Arrhythmien führen. Ein weiteres Problem stellt das sogenannte Ceiling-Phänomen dar. Darunter versteht man die Tatsache, dass die antagonistischen Effekte von Acetylcholinesterase-Hemmern durch die Menge von Acetylcholin im synaptischen Spalt begrenzt sind. Das bedeutet, dass diese Substanzen erst eingesetzt werden dürfen, wenn die spontane Erholung absehbar ist (d. h. ab TOF von mindestens 4) [4]. Je nach Tiefe der Restblockade wird eine inkrementelle Dosissteigerung empfohlen (z. B. für Neostigmin 10 bis 40 µg/kg Körpergewicht) [5]. Die AChE-Inhibitoren hemmen in unterschiedlichem Ausmaß auch die Plasmaphosphatase, das für die Hydrolyse von Succinylcholin und Mivacurium verantwortliche Enzym.

Seit einigen Jahren steht für die Aufhebung der Wirkung von steroidal, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Sugammadex zur Verfügung (Tab. 5). Sugammadex gehört zur Gruppe der selektiven Muskelrelaxanzien bindenden Stoffe. Es ist ein modifiziertes  $\gamma$ -Cyclodextrin [19], das im Plasma irreversible stochiometrische Komplexe mit den steroidal Muskelrelaxanzien (Rocuronium > Vecuronium >> Panuronium) bildet und auf diese Weise einen Konzentrationsgradienten des Muskelrelaxans aufbaut, der

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

eine rasche Elimination des Muskelrelaxans aus dem synaptischen Spalt ermöglicht [19]. Da Sugammadex nicht an der motorischen Endplatte, sondern im Plasma wirkt, wird diese Form der Wirkungsauflösung als Reversierung und nicht als Antagonisierung bezeichnet. Sugammadex ist in Europa zur Reversierung der Rocuronium-induzierten neuromuskulären Blockade bei Erwachsenen und Kindern ab dem 2. Lebensjahr und der Vecuronium-induzierten Blockade bei Erwachsenen zugelassen. Der klare Vorteil von Sugammadex ist, dass es auch bei tiefen Blockaden eingesetzt werden kann (ab PTC > 1–2). Zudem führt es, wenn ausreichend hoch dosiert verabreicht, selbst kurz nach einer Intubationsdosis von Rocuronium zur sofortigen Aufhebung der neuromuskulären Blockade, was in einem „can not intubate, can not ventilate“-Fall lebensrettend sein kann. Sugammadex ist generell gut verträglich. Allerdings wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff einschließlich Anaphylaxie sowie eine dosisabhängige Beeinträchtigung der Gerinnung berichtet und verhinderten eine FDA-Zulassung [13]. Des Weiteren wurde in seltenen Fällen eine ausgeprägte Bradykardie bis hin zum Herzstillstand beobachtet (Fachinformation, Stand Februar 2014).

Sugammadex wurde in zahlreichen Studien mit dem Standard-Reversierungsregime mit Neostigmin in Kombination mit einem Parasympatholytikum verglichen. In einem systematischen Review wurden randomisierte kontrollierte Studien, in denen die neuromuskuläre Erholung von einer tiefen und moderaten Blockade untersucht worden waren, ausgewertet. Sugammadex war der Standardtherapie in Bezug auf die Effektivität der neuromuskulären Erholung (gemessen an der mittleren Zeit zum Wiedererlangen von TOF 0,9) deutlich überlegen [20]. In einer kürzlich publizierten, randomisierten kontrollierten Studie wurde untersucht, ob Sugammadex die Inzidenz der postoperativen Restblockade reduziert [8]. In der betreffenden Studie zeigte die Sugammadex-Gruppe keine Restblockade bei der Aufnahme im Aufwachraum, während 43,4% der Patienten in der Standard-Gruppe (Neostigmin/Glykopyrronium) TOF-Werte < 0,9 aufwiesen [8]. Zudem erfolgte die neuromuskuläre Erholung in der Sugammadex-Gruppe signifikant schneller. Die Patienten, die Sugammadex zur Reversierung erhielten, waren rascher extubiert und wurden zügiger aus dem Operationssaal verlegt. In jeder Gruppe erfuhr die Hälfte der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die meisten waren von mildem bis moderatem Schweregrad. In der Sugammadex-Gruppe war am häufigsten (bei 13,5% der Patienten) ein transienter Blutdruckanstieg zu vermerken, ohne einen eindeutigen kausalen Zusammenhang mit der Medikamentengabe. Die Häufigkeit der schweren Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (9,5% Sugammadex-

Gruppe, 10,4% Standard-Gruppe). Die meisten betrafen den Gastrointestinaltrakt.

Eine weitere interessante Neuentwicklung im Bereich der selektiven Muskelrelaxanzien-bindenden Stoffe ist der Cucurbituril-Abkömmling Calabadiol 2. Er hebt dosisabhängig eine tiefe Rocuronium-, Vecuronium- und Cis-Atracurium-induzierte Blockade auf. Die Bindung der Muskelrelaxanzien erfolgt in einem Verhältnis 1 : 1 wie bei Sugammadex, aber die Bindungsaffinität in vitro und die Potenz in vivo sind Sugammadex deutlich überlegen [13]. In einem Rattenmodell war Calabadiol 2 gut verträglich und wurde zu einem großen Teil nach einer Stunde renal ausgeschieden. Möglicherweise steht uns in wenigen Jahren mit Calabadiol 2 ein neuer Wirkstoff zur Reversierung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien zur Verfügung.

### Zusammenfassung

- Succinylcholin: schnellste Anschlagzeit, nebenwirkungsreich
- Mivacurium: sehr kurze Wirkung, Histamin-Freisetzung
- Rocuronium: sehr rasche Anschlagzeit, gute Alternative für die Ileuseinleitung
- Atracurium/Cisatracurium: organunabhängiger Abbau
- Pancuronium: lange Wirkung, kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- Wirkdauer von Muskelrelaxanzien ist interindividuell sehr unterschiedlich
- Postoperative Restblockade ist häufig und steigert Morbidität und Mortalität
- Verwendung von quantitativem neuromuskulärem Monitoring und gegebenenfalls Reversierung reduziert die Inzidenz von Restblockaden
- Qualitatives neuromuskuläres Monitoring schließt eine neuromuskuläre Restblockade nicht aus
- Extubation ist ab TOF > 0,9 möglich. Bei TOF < 0,9 ist Warten oder Reversierung empfohlen
- Neostigmin kann ab TOF-Zahl 4 zur Reversierung einer Blockade durch die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien angewendet werden
- Sugammadex hebt eine tiefe Rocuronium- und Vecuronium-induzierte Blockade (ab PTC 1–2) auf
- Intubation ohne Muskelrelaxans ist möglich, aber mit schlechteren Intubationsbedingungen und höherer laryngealen Morbidität verbunden
- Neuromuskuläre Blockade verbessert die operativen Bedingungen bei abdominalen Eingriffen
- Nach derzeitiger Studienlage kann keine Empfehlung zur Tiefe der neuromuskulären Blockade bei abdominalen Eingriffen gegeben werden.



**Dr. med. Joanna Warszawska, PhD**, studierte Humanmedizin an der Jagiellonen Universität in Krakau und an der Medizinischen Universität Wien. Am Forschungszentrum für molekulare Medizin der österreichischen Akademie der Wissenschaften (C-e-M-M) absolvierte sie ein PhD Studium. JW arbeitet als Assistenzärztin am Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Muscle relaxants in anesthesia and intensive care

Neuromuscular blockade constitutes an inherent part of the modern anesthesia. It improves the intubation conditions significantly and therefore reduces the intubation-associated laryngeal morbidity. Additionally, it improves the operative conditions in the abdominal and thoracic surgery. There are several modern muscle relaxants available e.g. Cisatracurium, which is eliminated non-enzymatically and organ-independently, and has few side effects or Rocuronium, which has a rapid onset of action and is therefore an alternative drug for the old and rich in side effects Succinylcholin during rapid sequence intubation. The ideal muscle relaxant, which would have a rapid onset of action, would be short acting, eliminated organ-independently, easy to reverse and would have no relevant side effects, has not been identified so far. Indeed, the most commonly used non-depolarising muscle relaxants lead very often to a relevant residual blockade. Most notably, the consequence of the postoperative residual curarization is the significantly increased pulmonary morbidity. The use of the objective neuromuscular monitoring techniques and block reversal (if required) helps to reduce the incidence of the postoperative residual paralysis. Rocuronium and Vecuronium induced neuromuscular blocks can be not only reversed by the Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors (Neostigmine, Pyridostigmine), which have many side effects, but also by Sugammadex. This new reversing agent has no relevant adverse reactions and facilitates dose-dependently a quick reversal of even deep residual blocks.

**Key words:** anaesthesia, muscle relaxant, postoperative residual curarization, neuromuscular monitoring, reversal

### Literatur

- Adnet F, Borron SW, Racine SX, Clemessy JL, et al. The intubation difficulty scale (IDS): proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1997;87:1290–7.
- Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:312–5.
- Baillard C, Clec'h C, Catoire J, Salhi F, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Pharmacol* 2005;95:622–6.
- Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg* 1987;66:594–8.
- Blobner M. Neuromuskuläres Relaxierungs- und Reversierungsmanagement. Vorschlag für einen Therapialgorithmus. MSD 2012.
- Blobner M, Frick CG, Stäuble RB, Feussner H, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc* 2015;29:627–36.
- Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 1):S277–86.
- Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2015;115:743–51.
- Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100:1119–24.
- Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth* 2007;99:276–81.
- Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989;70:578–81.
- Fuchs-Buder T, Eikermann M. Neuromuskuläre Restblockaden. Klinische Konsequenzen, Häufigkeit und Vermeidungsstrategien. *Anaesthesist* 2006;55:7–16.
- Haerter F, Simons JC, Foerster U, Moreno Duarte I, et al. Comparative effectiveness of calabation and sugammadex to reverse non-depolarizing neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology* 2015;123:1337–49.
- Kopman AF, Naguib M. Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesth Analg* 2015;120:51–8.
- Löser S, Herminghaus A, Hüppe T, Wilhelm W. Allgemeinanästhesie bei ambulanten Operationen. Klinisch-pharmakologische Überlegungen zum praktischen Vorgehen. *Anaesthesist* 2014;63:865–70, 872–4.
- Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR, Claudius C. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:1–16.
- McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, et al. Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* 2015;122:1201–13.
- Mencke T, Echtermach M, Kleinschmidt S, Lux P, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049–56.
- Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575–81.
- Paton F, Paulden M, Chambers D, Heirs M, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010;105:558–67.
- Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD002788.
- Pino RM (ed.). *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*. 9. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
- Prescott F, Organe G, Rowbotham S. Tubocurarine chloride as an adjunct to anaesthesia; report on 180 cases. *Lancet* 1946;2:80–4.
- Schepens T, Cammu G. Neuromuscular blockade: what was, is and will be. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014;65:151–9.
- Schreiber JU, Mucha E, Fuchs-Buder T. Residual paralysis following a single dose of atracurium: results from a quality assurance trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:993–4.
- Schreiber JU. Management of neuromuscular blockade in ambulatory patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27:583–8.
- Suresh D, Carter JA, Whitehead JP, Goldhill DR, et al. Cardiovascular changes at antagonism of atracurium. Effects of different doses of premixed neostigmine and glycopyrronium in a ratio of 5:1. *Anaesthesia* 1991;46:877–80.
- Tran DT, Newton EK, Mount VA, Lee JS, et al. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(10):CD002788.
- Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980;53:517–20.
- Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59–74.

# Isavuconazol – ein neues Azol-Antimykotikum bei invasiven Pilzinfektionen

Ingo Stock, Bonn

Isavuconazol ist ein neues Triazol-Derivat mit einer guten Aktivität gegen zahlreiche Pilze, einschließlich Aspergillus- und viele Mucoraceae-Arten. Es wurde kürzlich von der Europäischen Kommission zur Therapie Erwachsener mit invasiver Aspergillose oder Mucormykose zugelassen. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass seine Wirksamkeit in der Therapie der invasiven Aspergillose einer herkömmlichen Behandlung mit Voriconazol nicht unterlegen ist. In einer zusätzlichen offenen Studie konnte dokumentiert werden, dass Isavuconazol in der Therapie der invasiven Mucormykose zu ähnlichen Ergebnissen führt wie eine Standardtherapie mit Amphotericin B und Posaconazol. Isavuconazol ist wie andere Azole der zweiten Generation in einer intravenösen und oralen Formulierung verfügbar, weist günstige pharmakokinetische Eigenschaften, verglichen mit Voriconazol weniger Interaktionen mit anderen Substanzen und eine bessere Verträglichkeit auf.

Arzneimitteltherapie 2016;34:478–81.

Invasive Aspergillosen und Mucormykosen sind Pilzkrankungen mit hoher Mortalität und wenigen Therapieoptionen. Zu den bei diesen Erkrankungen eingesetzten Substanzen gehören neben Amphotericin B vor allem Azol-Antimykotika der zweiten Generation wie Posaconazol (Noxafil®) und Voriconazol (VFend®). Sie zeigen ein breites Wirkungsspektrum und sind in oralen und intravenösen Formulierungen verfügbar. Bei Einnahme dieser Substanzen sind jedoch viele Arzneistoffinteraktionen, zum Teil schwere unerwünschte Wirkungen und zum Teil eine stark vom Individuum abhängige Bioverfügbarkeit zu beachten. Mit Isavuconazol (Cresemba®) wurde von der Europäischen Kommission im November 2015 ein Zweitgenerations-Azol-Antimykotikum zugelassen zur Therapie erwachsener Patienten mit

- invasiver Aspergillose, oder
- Mucormykose, die mit Amphotericin B nicht behandelt werden können.

Das Antimykotikum war zuvor bereits als Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drug) ausgewiesen worden.

## Wirkungsmechanismus und Struktur

Isavuconazol zeigt eine primär fungizide Wirkung. Analog zu den meisten anderen Azolen hemmt es die Cytochrom-P450(CYP)-abhängige Lanosterol-14- $\alpha$ -Demethylase, die für die Ergosterol-Synthese der Pilzzellmembran essenziell ist [4]. Durch die Inhibierung des Enzyms kommt es zu einer Anhäufung methylierter Sterole in der Membran,

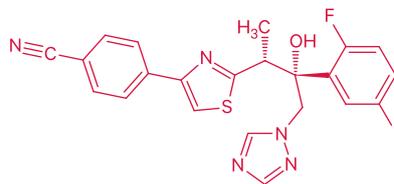


Abb. 1. Struktur von Isavuconazol

wodurch sich deren Eigenschaften ändern. In der Folge akkumulieren toxische Ergosterol-Precursor in der Membran, was schließlich den Tod der Pilzzelle nach sich zieht [4]. Innerhalb der Azol-Antimykotika gehört Isavuconazol zu den Triazolen. Der Seitenarm des Moleküls (Abb. 1) bewirkt eine verstärkte Anbindung an die Bindungstasche im CYP51-Protein, was für das breite Wirkungsspektrum der Substanz und für die Aktivität gegen einige Pilze verantwortlich ist, die gegen andere Azole resistent sind [4].

## Pharmakokinetik und Dosierung

Isavuconazoniumsulfat, das Prodrug von Isavuconazol, ist in intravenöser und oraler Formulierung verfügbar. Nach intravenöser und oraler Applikation wird der Precursor rasch durch Plasmaesterasen zum aktiven Wirkstoff gespal-

Dr. rer. nat. Ingo Stock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie, Universität Bonn, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn, E-Mail: Ingo\_Stock@web.de

ten [13]. Die Dosierung bei Infusionen und oraler Gabe ist gleich: Es werden sechs Dosen mit je 200 mg Isavuconazol alle acht Stunden über einen Zeitraum von 48 Stunden gegeben (Aufsättigungsdosis), gefolgt von einer 200-mg-Erhaltungsdosis einmal täglich [1]. Die Behandlungsdauer hängt vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ab. In einer Therapie von mehr als sechs Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen [1].

Im Gegensatz zu Voriconazol und Posaconazol ist Isavuconazoniumsulfat gut wasserlöslich. Daher ist bei der intravenösen Formulierung keine Solubilisierung durch ein Cyclodextrin-Vehikel erforderlich. Die bei intravenöser Gabe von Voriconazol und Posaconazol zu beobachtende Cyclodextrin-Vehikel-assoziierte Nephrotoxizität entfällt somit [15].

Isavuconazol zeigt bei gesunden Erwachsenen eine lineare und dosisabhängige Pharmakokinetik. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 98 % [10, 11], sodass zwischen der oralen und intravenösen Applikationsform gewechselt werden kann. Die Absorption der Substanz wird nicht durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst [9]. Die Serumkonzentration des aktiven Wirkstoffs zeigt nur geringfügige Unterschiede in Abhängigkeit vom Individuum [13]. Isavuconazol hat ein großes Verteilungsvolumen, eine terminale Halbwertszeit von 100 bis 130 Stunden und wird zu mehr als 99 % an humane Plasmaproteine gebunden [10, 11]. Die Substanz wird über die Fäzes und den Urin ausgeschieden [1]. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung nicht erforderlich [1, 12].

**In-vitro-Aktivität und Resistenz**

Isavuconazol zeigt ein breites Wirkungsspektrum. Ähnlich wie Voriconazol und Posaconazol zeigt die Substanz eine gute In-vitro-Aktivität gegen alle Candida-Arten, einschließlich C. guilliermondii, C. krusei und C. glabrata [1, 8, 14]. Allerdings sind die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegen die letztgenannten „Hefepilze“ höher als gegen andere Candida-Arten (Tab. 1). Fluconazol- und/oder Voriconazol-resistente C.-glabrata-Stämme werden von Isavuconazol teilweise erfasst (MHK 1 bis > 8 µg/ml) [2].

Gegen andere „Hefepilze“ wie Cryptococcus-, Rhodotricula-, Trichosporon-Arten sowie Saccharomyces cerevisiae ist Isavuconazol meist wirksam [7, 14]. Aspergillus-Arten wie A. fumigatus, A. flavus und A. niger werden von Isavuconazol ebenfalls erfasst (Tab. 1). Gegen A.-fumigatus-Stämme mit Resistenz gegen andere Azole ist Isavuconazol teilweise aktiv. Die in den letzten Jahren in Europa gehäuft auftretenden A.-fumigatus-Stämme mit Kreuzresistenz gegen

Tab. 1. In-vitro-Empfindlichkeit ausgewählter Pilze gegen Isavuconazol [2, 3, 8, 17]

Spezies	MHK-Spannweite [µg/ml]	MHK <sub>50</sub> [µg/ml]	MHK <sub>90</sub> [µg/ml]
Candida albicans	0,004 – 1	0,015	0,03
C. parapsilosis	0,004 – 1	0,06	0,125
C. tropicalis	0,004 – 4	0,06	0,125
C. guilliermondii	0,125 – 4	0,5	1
C. krusei	0,06 – 2	0,5	1
C. glabrata	0,015 – 8	0,5	2
Aspergillus fumigatus	0,06 – > 8	0,5	1
A. flavus	0,125 – 4	0,5	1
A. niger	0,06 – > 8	1	2
Absidia-Arten (Mucoraceae)	0,03 – 16	1	8
Mucor-Arten (Mucoraceae)	0,004 – > 128	4	16
Rhizopus-Arten (Mucoraceae)	0,125 – 32	1	4

MHK: minimale Hemmkonzentration; MHK<sub>50</sub>: maximaler MHK-Wert für 50 % aller Stämme der getesteten Population; MHK<sub>90</sub>: maximaler MHK-Wert für 90 % aller Stämme der getesteten Population

alle Azole (einschließlich Isavuconazol) weisen in der Regel Mutationen in den CYP51-Genen auf, die für die Lanosterol-14-alpha-Demethylase kodieren [3, 16]. Aktiv ist Isavuconazol zudem gegen die meisten Dermatophyten. Gegen Fusarium-Arten und manche Scedosporium-Spezies ist die Substanz hingegen nicht oder nur eingeschränkt wirksam [7, 14]. Pilze aus der Familie der Mucoraceae (Ordnung: Mucorales) sind häufig resistent gegen herkömmliche Azole (mit Ausnahme von Posaconazol) [7]. Im Gegensatz dazu zeigt Isavuconazol eine vergleichsweise gute In-vitro-Aktivität gegen zahlreiche klinisch relevante Mucoraceae-Arten (Tab. 1).

**Klinische Anwendung**

Entscheidend für die Zulassung von Isavuconazol zur Behandlung invasiver Aspergillosen sind die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie, in der die Nichtunterlegenheit von Isavuconazol gegenüber Voriconazol in der Erstbehandlung invasiver Aspergillosen und anderen invasiven Pilzinfektionen untersucht wurde (SECURE-Studie) [5, 7]. 516 Patienten mit nachgewiesener oder anzunehmender invasiver Pilzinfektion wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Isavuconazol oder eine Voriconazol-Standardtherapie. Von 231 Patienten mit nachgewiesener oder anzunehmender invasiver Aspergillose erhielten 123 Isavuconazol und 108 Voriconazol. Die mediane Behandlungsdauer betrug 45 Tage, der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtsterblichkeit am Tag 42.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Mortalitätsraten am Tag 42 unterschieden sich in den Studienarmen nicht signifikant (alle Patienten: 19 % im Isavuconazol-Arm vs. 20 % im Voriconazol-Arm, mit invasiver Aspergillose: 19 % vs. 22 %). Auch das klinische Ansprechen (vollständige oder partielle Response) war ähnlich (alle Patienten: 35 % im Isavuconazol-Arm vs. 36 % im Voriconazol-Arm, mit invasiver Aspergillose: 35 % vs. 39 %).

Die Seltenheit von Mucormykosen ist der Hauptgrund dafür, dass bei der Therapie dieser Indikation bislang keine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden konnte. Die für die Zulassung bei Mucormykosen relevante Studie war eine offene, einarmige Untersuchung, bei der der Einsatz von Isavuconazol bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen und invasiven Pilzkrankungen durch seltene Pilze, einschließlich Erregern aus der Ordnung Mucorales, untersucht wurde (VITAL-Studie) [6, 7, 13, 15]. Unter den insgesamt 149 behandelten Patienten wiesen 37 eine nachgewiesene oder mögliche Mucormykose auf. Die mediane Behandlungsdauer unter Isavuconazol betrug 84 Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtsterblichkeit und ein klinisches (partielles oder vollständiges) Ansprechen am Tag 42. Die Mortalitätsrate am Tag 42 betrug durchschnittlich 38 % und war abhängig davon, ob die Patienten Isavuconazol als Primärtherapie (33 %) oder nach refraktöser Erkrankung beziehungsweise Nichtansprechen auf eine vorausgegangene Therapie mit einem anderen Antimykotikum (44 %) erhalten hatten. Zu einem klinischen Ansprechen kam es bei durchschnittlich 31 % der Patienten. Eine Fall-Kontroll-Analyse, in der die Mortalitätsrate bei den Patienten unter Isavuconazol-Primärtherapie (n = 21) mit der unter einer Erstbehandlung mit Amphotericin B (n = 33; Kontrollen aus der Datenbank des globalen Fungiscope Registry) verglichen wurde, ergab ähnliche Häufigkeiten (33 % vs. 41 % unter Amphotericin B). Die in der Literatur gefundenen Mortalitätsraten bei Patienten mit Mucormykosen unter einer Amphotericin-B- oder Posaconazol-Therapie (35–45 %) (Beispiele bei [7]) entsprachen also in etwa den erhobenen Daten.

### Toxizität

Isavuconazol wurde in den bisherigen klinischen Studien relativ gut vertragen. In der SECURE-Studie wurden unter Isavuconazol signifikant weniger hepatobiliäre Störungen (9 % vs. 16 %, p = 0,016), kutane und subkutane Gewebeeränderungen (33 % vs. 42 %, p = 0,037) sowie Sehstörungen (15 % vs. 27 %, p = 0,002) als unter Voriconazol dokumentiert [5, 18]. Zu den häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen unter Isavuconazol gehören gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Abdominalschmerzen und Obstipation, Dyspnoe beziehungsweise akute respiratorische Insuffizienz, Husten, Rückenschmer-

zen, thorakale Schmerzen, Kopfschmerzen, Somnolenz, Hautausschläge, Pruritus, Thrombophlebitis und Hypokaliämie, darüber hinaus treten häufig erhöhte Leberenzymwerte auf [1, 18]. Im Gegensatz zu anderen Triazolen, unter denen es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommt, wird unter Isavuconazol häufig eine konzentrationsabhängige Verkürzung des QT-Intervalls beobachtet [1]. In einer Studie mit 257 Patienten, die von invasiven Pilzinfektionen betroffen waren, zeigten 17 (7,5 %) Patienten unter Isavuconazol eine QT-Verkürzung von mehr als 60 Millisekunden (im Vergleich zur Baseline) [15]. Die klinische Bedeutung der Verkürzung des QT-Intervalls ist unklar [7].

### Arzneistoffinteraktionen und Kontraindikationen

Verglichen mit Voriconazol bestehen bei Anwendung von Isavuconazol weniger klinisch relevante Arzneistoffinteraktionen [7]. Isavuconazol ist ein Substrat des CYP3A4-Enzyms, sodass Inhibitoren dieses Enzyms, die zu einem Anstieg des Isavuconazol-Spiegels führen, nur mit Vorsicht angewendet werden sollten. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkende Barbiturate, Phenytoin und Johanniskraut sollten nicht gleichzeitig mit Isavuconazol eingesetzt werden, da sie die Isavuconazol-Serumspiegel signifikant herabsetzen [1]. Isavuconazol wirkt als mittelstarker CYP3A4-Hemmer und inhibiert in unterschiedlichem Ausmaß den Sirolimus-, Tacrolimus- und Cyclosporin-Metabolismus. Da diese Hemmung erhöhte Serumkonzentrationen dieser Immunsuppressiva nach sich ziehen kann, ist bei gleichzeitiger Gabe mit Isavuconazol eine angemessene Arzneimittelspiegelkontrolle notwendig [7]. Patienten, die Ketoconazol oder hoch dosiertes Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden) erhalten, sowie Menschen mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe oben) dürfen nicht mit Isavuconazol behandelt werden [1, 7]. In der Schwangerschaft darf Isavuconazol nicht eingesetzt werden. Da tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Substanz in die Milch übergehen kann, sollte das Stillen während einer Behandlung mit Isavuconazol unterbrochen werden [1].

### Fazit

Aufgrund seiner guten Aktivität gegen Aspergillus- und viele Mucoraceae-Arten, seiner günstigen Pharmakokinetik, einer verglichen mit Voriconazol geringeren Anzahl von Arzneistoffwechselwirkungen und seiner vergleichsweise guten Verträglichkeit wird Isavuconazol sicherlich schon bald zum festen Armamentarium in der Behandlung invasiver Aspergillosen und Mucormykosen gehören. Um den Stellenwert der Substanz in der Behandlung dieser seltenen Erkrankungen abschließend beurteilen zu können, sind vergleichende Studien mit weiteren Antimykotika (insbesondere Amphotericin B) erforderlich. In diesem

Zusammenhang ist erwähnenswert, dass Isavuconazol von der US Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Mucormykosen uneingeschränkt bezüglich anderer Therapien und in Europa bei Nicht-Anwendbarkeit von Amphotericin-B-Formulierungen zugelassen wurde. Weitere Studien werden klären, inwieweit Isavuconazol auch bei invasiven Pilzinfektionen mit anderen seltenen Erregern einsetzbar ist. Die sich aus der VITAL-Studie ableitenden Ergebnisse sind ermutigend [13]. Demgegenüber scheint Isavuconazol bei invasiven Candida-Infektionen den zur Standardtherapie gehörenden Echinocandinen unterlegen zu sein [18].

#### Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### Isavuconazole – a new azole antifungal agent for the treatment of invasive fungal infections

Isavuconazole is a novel extended-spectrum triazole with activity against numerous fungi such as *Candida*, *Aspergillus* and some members of *Mucoraceae*. It has been recently approved for the treatment of adults with invasive aspergillosis and mucormycosis. A randomized, double-blind comparison clinical trial for treatment of invasive aspergillosis showed that its efficacy is not inferior to that of voriconazole. An open-label trial that studied therapy of invasive mucormycosis showed efficacy with isavuconazole is similar to that reported for amphotericin B and posaconazole. Several studies showed that isavuconazole has favorable pharmacokinetic properties as well as fewer serious adverse effects and drug-drug interactions than those noted with voriconazole.

**Key words:** Isavuconazole, voriconazole, posaconazole, azoles, amphotericin B, invasive aspergillosis, mucormycosis.

#### Literatur

1. Basilea Medical LTD. Cresemba® Fachinformation (Letzter Zugriff am 31.10.2016).
2. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Dietrich RR, et al. Isavuconazole and nine comparator antifungal susceptibility profiles for common and uncommon *Candida* species collected in 2012; application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Mycopathologia* 2014;178:1–9.
3. Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Lass-Flörl C, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for *Aspergillus* spp. for the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3823–8.
4. Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:759–65.
5. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760–9.
6. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828–37.
7. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2015;61:1558–65.



**Dr. rer. nat. Ingo Stock** studierte in Bonn Biologie mit Schwerpunkt Mikrobiologie. In seiner Promotionszeit am dortigen Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie (Abteilung Pharmazeutische Mikrobiologie) beschäftigte er

sich mit der natürlichen Antibiotika-Empfindlichkeit der Enterobacteriaceae und charakterisierte dabei unter anderem die Beta-Lactamasen von Yersinien. Seit 2001 ist Ingo Stock freier Wissenschaftsautor und verfasst regelmäßig Beiträge für die *Arzneimitteltherapie* und die *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*.

8. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN, et al. In vitro activities of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. *J Clin Microbiol* 2013;51:2608–16.
9. Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlan H, et al. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:572–80.
10. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:279–85.
11. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maeres J, Heep M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:286–93.
12. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Spickermann J, Heep M, et al. Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug BAL8557. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4885–90.
13. Thompson GR III, Rendon A, Ribeiro dos Santos R, Queiroz-Telles F, et al. Isavuconazole treatment of cryptococcosis and dimorphic mycoses. *Clin Infect Dis* 2016;63:356–62.
14. Thompson GR III, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. *Mycopathologia* 2010;170:291–313.
15. US Food and Drug Administration. Isavuconazonium-invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Advisory Committee Briefing Document 2015. [www.FDA.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/anti-infectedrugsadvisorycommittee/ucm43078.pdf](http://www.FDA.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/anti-infectedrugsadvisorycommittee/ucm43078.pdf) (Letzter Zugriff am 31.10.2016).
16. van der Linden JW, Snelders E, Kampina GA, Reijnders BJ, et al. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 2007–2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1846–54.
17. Verweij PE, González GM, Wiederhold NP, Lass-Flörl C, et al. In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 *Mucorales* isolates collected at study centers in eight countries. *J Chemother* 2009;21:272–81.
18. Wilson DT, Dimondi VP, Johnson SW, Jones TM, et al. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1197–206.

# Isavuconazol – ein neues Triazol-Antimykotikum



## Aus Expertensicht

Jürgen Baumann und Torsten Schröder, Ostfildern

**Isavuconazol ist zur Behandlung invasiver Aspergillus-Infektionen indiziert und das erste Arzneimittel in Deutschland, das für die Therapie von Patienten mit Mucormykose, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist, zugelassen ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol für die Behandlung einer invasiven Aspergillose wurde in einer Doppelblindstudie mit einem Voriconazol-Kontrollarm untersucht. In einer prospektiven, unkontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit gesicherter oder vermuteter Mucormykose Isavuconazol. Auf der Grundlage bisheriger Daten scheint Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol und Amphotericin B eine bessere Verträglichkeit und die für Azol-Antimykotika typischen Wechselwirkungen in geringerem Ausmaß zu besitzen, bei gleichzeitig günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften.**

Arzneimitteltherapie 2016;34:482–4.

**S**chimmelpilze sind in seltenen Fällen Erreger für lebensbedrohliche Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Betroffen sind zum Beispiel Patienten mit akuter Leukämie, nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder unter intensiver Chemotherapie. Eine invasive Aspergillus-Infektion wird häufig durch *Aspergillus fumigatus* verursacht. Werden die Konidien inhaliert, kann es bei anfälligen Patienten zu einer bronchopulmonalen Aspergillose kommen. Die extrapulmonale disseminierte Aspergillose entsteht meist durch hämatogene Absiedelung in Niere, Leber, Gehirn oder andere Gewebe.

Häufig ist die Probenahme für histologische, kulturelle und zytologische Untersuchungen zum Beispiel durch bronchoalveoläre Lavage im Rahmen einer Bronchoskopie aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankung oder Lokalisation der Entnahmestelle schwierig und die Ergebnisse können bei begrenzter Probenzahl negativ ausfallen. Klinik, patientenindividuelle Risikofaktoren, nichtkulturelle Verfahren, wie der Galactomannan-Nachweis im Serum für bestimmte Patientengruppen, und bildgebende Verfahren, wie Thorax-CT, sind wichtige Marker für die Diagnosestellung.

Die Mucormykose tritt deutlich seltener auf. Betroffen sind beispielsweise hämatologisch-onkologische Patienten, Patienten mit AIDS, Organtransplantierte, schlecht eingestellte Diabetikern oder Dialysepatienten. Die rhinocerebrale Mucormykose ist die häufigste Form. Kutane, pulmonale und/oder gastrointestinale Manifestationen kommen aber ebenfalls vor.

## Welche Optionen stehen für die Therapie der invasiven Aspergillose oder Mucormykose zur Verfügung?

In Deutschland sind Amphotericin B in konventioneller oder liposomal verkapselter Formulierung sowie Voriconazol zur Behandlung von schweren systemischen oder tiefen Mykosen beziehungsweise der invasiven Aspergillose zugelassen. Ein Arzneimittel, das ausdrücklich für die Therapie der Mucormykose indiziert ist, war bisher nicht auf dem Markt. Das Triazol-Antimykotikum Isavuconazol ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose und zur Behandlung einer Mucormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist.

Isavuconazol zeigt eine Wirksamkeit gegen *Aspergillus* und die meisten *Mucorales*-Spezies. Voriconazol besitzt hingegen keine Aktivität gegen die *Mucorales*-Spezies.

## Klinische Studien

In der Phase-III-Zulassungsstudie SECURE für das Anwendungsgebiet der invasiven Aspergillose [1] wurden in den

**Apotheker Jürgen Baumann**, Fachapotheker für Klinische Pharmazie und Arzneimittelinformation, Zentralapotheke der Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Paracelsusweg 1, 73760 Ostfildern, E-Mail: j.baumann@kk-es.de

**Prof. Dr. med. Torsten Schröder**, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Hedelfinger Straße 166, 73760 Ostfildern, E-Mail: t.schroeder@kk-es.de

beiden Behandlungsarmen Isavuconazol und Voriconazol jeweils 258 Patienten bis zu 12 Wochen lang behandelt. Da im klinischen Alltag ein früher Beginn mit einer geeigneten antimykotischen Therapie bei dringendem Verdacht empfohlen wird, erfolgte eine Analyse der Gesamtstudiengruppe und einer Subgruppe der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillus-Infektion. Zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens bis zum Tag 42, des klinischen Ansprechens und der Remissionsraten kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die frühe Nutzenbewertung von Isavuconazol bei der Mucormykose beruht auf der einarmigen, offenen Studie VITAL [2]. Eine Teilpopulation in dieser Studie waren 37 Patienten mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Mucormykose, davon waren 16 Patienten refraktär oder intolerant gegen Amphotericin B und entsprachen damit der zugelassenen Indikation. Isavuconazol hatte eine dem Amphotericin B vergleichbare antimykotische Wirksamkeit.

### Darreichungsformen

Die Substanz steht in intravenöser und oraler Darreichungsform zur Verfügung. Isavuconazol wird als Prodrug verabreicht und ist wasserlöslich. Die intravenöse Form benötigt deshalb im Gegensatz zu Voriconazol kein Vehikel, das mit einem nephrotoxischen Potenzial bei Kumulation verbunden ist. Isavuconazol kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich terminaler Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung verordnet werden und ist bei Nierenfunktionsstörungen oder nephrotoxischer Begleitmedikation eine Alternative zu liposomalem Amphotericin B oder intravenösem Voriconazol.

Isavuconazol benötigt wie Voriconazol eine Aufsattdosierung und wird anschließend aufgrund der langen Halbwertszeit einmal täglich gegeben.

### Nebenwirkungen/Wechselwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Isavuconazol sind mit denen von Voriconazol vergleichbar, einschließlich der gastrointestinalen Störwirkungen. Hepatobiliäre, okuläre und dermatologische Nebenwirkungen scheinen auf der Basis der bisherigen Erfahrungen allerdings weniger häufig vorzukommen. Voriconazol wird mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Verbindung gebracht. Isavuconazol dagegen kann die QTc-Zeit verkürzen, die klinische Bedeutung hiervon ist noch unklar.

Isavuconazol ist ein Substrat von CYP3A4/5 und ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor mit einem entsprechend breiten Wechselwirkungsspektrum. Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol, hoch-dosiertem Ritonavir, starken CYP3A4/5-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut sowie mit mäßig starken

CYP3A4/5-Induktoren wie beispielsweise Efavirenz und Etravirin ist kontraindiziert. Das Ausmaß der Interaktionen ist im Vergleich zu Voriconazol, das durch die Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 verstoffwechselt wird und deren Aktivität hemmt, bei bestimmten Substanzen weniger stark ausgeprägt. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol mit den CYP3A4-Substraten Tacrolimus, Sirolimus oder Ciclosporin ist unter Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen nicht kontraindiziert. Möglicherweise hat das klinische Vorteile bei der Behandlung immunsupprimierter Patienten mit einer Organ- oder Stammzelltransplantation. Zu Everolimus finden sich keine Angaben in der Fachinformation.

Isavuconazol-Serumkonzentrationen werden im Gegensatz zu Voriconazol-Spiegeln durch genetischen CYP2C19-Polymorphismus nicht beeinflusst. Aufgrund der Variabilität der Serumkonzentrationen wird für Voriconazol ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) empfohlen, vor allem dann, wenn Arzneimittelinteraktionen erwartet werden. Ob für Isavuconazol ein TDM hilfreich oder notwendig ist, müssen weitere Studien zeigen.

Für das Anwendungsgebiet Mucormykose liegt eine klinische Studie mit sehr geringen Patientenzahlen vor. Die Patienten erhielten die zur Behandlung der invasiven Aspergillose angewendeten Isavuconazol-Dosierungen, auch wenn sich die Isavuconazol-Konzentrationen, die in vitro für eine Hemmung einzelner Spezies der Ordnung Mucorales erforderlich sind, von den Hemmkonzentrationen für Aspergillus-Arten unterscheiden können.

### Leitliniengerechte Therapie

Die Leitlinie der American Thoracic Society von 2016 zu Diagnostik und Management der Aspergillose [3] nennt Voriconazol als Mittel der Wahl zur Behandlung der invasiven Aspergillose. Alternative Therapien sind liposomales Amphotericin B oder Isavuconazol. Nur wenn die genannten Substanzen kontraindiziert sind, sollte ein Echinocandin (Micafungin oder Caspofungin) verwendet werden.

### Kosten

Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Therapietag von Isavuconazol und dem generisch verfügbaren Voriconazol sind ähnlich hoch, wobei für beide Präparate die intravenöse Gabe um das 4- bis 5-Fache teurer ist als die orale Gabe. Antimykotika werden häufig über bewertete Zusatzentgelte erstattet, für neue Substanzen (neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, NUB) muss ein Krankenhaus eine zeitlich befristete Vergütung als NUB-Entgelte vereinbaren.

### Fazit

Isavuconazol ist eine wichtige Ergänzung im Armamentarium zur Behandlung invasiver Aspergillus-Infektionen.

Die Wirksamkeit entspricht derjenigen von Voriconazol, bei einem gegenüber Voriconazol wahrscheinlich günstigeren Nebenwirkungsprofil. Aufgrund der bisherigen begrenzten klinischen Erfahrungen für die Behandlung von extrapulmonalen disseminierten Formen der Aspergillose sollte Isavuconazol in diesen Situationen nur in begründeten Fällen einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Voriconazol und Amphotericin B verordnet werden. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren können Isavuconazol aufgrund der fehlenden Zulassung nicht erhalten. Die Anwendungsgebiete Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Behandlung invasiver Candida-Infektionen bestehen nicht.

**Interessenkonflikterklärung**

Die Autoren erklären, dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen.

**Isavuconazole**

Isavuconazole is indicated in adults for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate. The safety and efficacy of isavuconazole for the treatment of patients with invasive aspergillosis was evaluated in a randomized, double-blind, noninferiority clinical trial that compared isavuconazole with voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis. In an open-label, noncomparative trial, 37 patients with proven or probable mucormycosis received isavuconazole. To date, its drug interaction potential appears to be similar to other azole antifungals but less than those observed with voriconazole and it appeared to have few serious adverse effects and favorable pharmacokinetic properties.

*Key words:* Isavuconazole, voriconazole, amphotericin B, invasive aspergillosis, mucormycosis

**Literatur**

1. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760–9.
2. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828–37.
3. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1–60.

**Rezension**

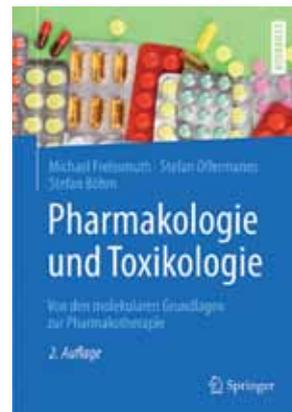
**Pharmakologie und Toxikologie – ein exzellentes Lehrbuch**

Dr. med. Dirk K. Wolter, Flensburg

Die Pharmakologie gehört zweifelsohne zu den wesentlichen Grundlagen der klinischen Medizin. Die Verschränkungen mit benachbarten Disziplinen (Physiologie, Biochemie, Pharmazie, Infektiologie, Immunologie, Neurobiologie, Genetik usw.) sind vielfältig und komplex. Die Geschwindigkeit, mit der der Wissensbestand wächst, ist enorm. Eine große Herausforderung für ein Lehrbuch.

Gewöhnlich besteht die Antwort auf solche Herausforderungen darin, dass ein oder heute meist mehrere Herausgeber eine Vielzahl von AutorInnen um sich scharen, die als Spezialisten für ihr jeweiliges Gebiet die einzelnen Kapitel gestalten. Unterschiedliche Herangehensweisen

und Sprachstile erfordern dann, dass die Herausgeber viel Energie darauf verwenden müssen, eine gewisse Einheitlichkeit im Kapitelaufbau sowie – eher noch schwieriger – eine Abrundung des Werkes als Ganzes herbeizuführen. Mindestens ebenso viel Aufwand erfordert es, die einzelnen Autoren zur termingerechten Abgabe ihres Beitrages anzuspornen; nicht selten verzögert sich das Erscheinen eines Werkes beträchtlich, manchmal sogar um einige Jahre, weil einzelne Autoren nicht liefern. Oder die Herausgeber ersparen sich diese Mühe; das Ergebnis ist dann ein zusammengeschustertes Buch, das die Bezeichnung Werk nicht mehr verdient. Davon gibt es leider immer mehr.



Das vorliegende Buch ist anders: Es ist mit XX + 964 Seiten so umfangreich, wie es aus den genannten Gründen unerlässlich ist, aber bei den drei Namen, die auf dem Cover prangen, handelt es sich nicht um die Herausgeber, sondern um die

Autoren – die sich damit der großen Herausforderung gegenüber sehen, das gesamte Gebiet der Pharmakologie zu überschauen und verständlich zu vermitteln. An der fachlichen Expertise besteht kein Zweifel: Professor Freissmuth leitet das Zentrum für Physiologie und Pharmakologie der Universität Wien, Professor Böhm die dort angesiedelte Abteilung für Neurophysiologie und Neuropharmakologie. Professor Offermanns ist Direktor des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim und war zuvor Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg. Freissmuth zeichnet für 19 Kapitel verantwortlich, Böhm für 26 und Offermanns für die restlichen 28.

Das Buch gliedert sich in vier Teile: Nach den allgemeinen Grundlagen (Kap. 1–8) werden die wichtigsten Mediator- und Transmittersysteme (Kap. 9–23) beschrieben, bevor im dritten Teil die Pharmakologie nach Organsystemen (Kap. 24–61) dargestellt wird. Den Abschluss bildet die Toxikologie (Kap. 62–73).

Den Kapiteln ist keine starre Einheits-systematik übergestülpt, vielmehr sind sie entsprechend den Erfordernissen der jeweiligen Thematik sinnvoll aufgebaut, immer findet sich am Anfang eine Einführung, die diesen Namen auch verdient. Die Zusammenhänge werden von den physiologischen Grundlagen ausgehend didaktisch gut entfaltet, die

Sprache ist dabei so gut verständlich, wie es die Komplexität der Materie zulässt. Die Darstellung der Grundlagen und Zusammenhänge kann natürlich jeweils nur recht kursorisch sein und wird Experten des jeweiligen Spezialthemas nicht immer zufriedenstellen; doch diese Schwäche wird sich bei einem solchen Werk niemals ganz vermeiden lassen, und zur Vertiefung greift man ohnehin auf weiterführende Literatur zurück. Es gibt einige Auslassungen: Während die Physiologie von Vitamin B6 und B12 sehr instruktiv beschrieben wird, kommen Vitamin B1 (Thiamin) und damit zusammenhängend eine so bedeutsame Erkrankung wie die Wernicke-Enzephalopathie in dem Werk nicht vor. Auch hinsichtlich der „diversen anderen Funktionen“ von Vitamin D hätte man sich einige Erläuterungen gewünscht. Doch das sind Marginalien, allemal stellt das Buch einen hervorragenden Einstieg in die breite Themenvielfalt der Pharmakologie dar.

Das Themenspektrum umfasst nicht nur Standards wie Pharmakodynamik und -kinetik, sondern in jeweils eigenen Kapiteln auch beispielsweise „Interindividuelle Unterschiede“, „Gentherapie“ oder „Biologika“, „Eicosanoide“, „Pestizide“ oder „Tabakrauch“. Die Inhalte spiegeln den „state of the art“ wider, auch mit neuer Literatur jeweils am Kapitelende. Das betrifft sowohl die Kapitel zu aktuellen Themen wie Biologika

## Pharmakologie und Toxikologie

Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie

Michael Freissmuth, Stefan Offermanns, Stefan Böhm. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2016. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage. XX + 964 Seiten, 480 Farb-Abbildungen, 480 Farb-Tabellen.

Hartcover 79,99 Euro,

ISBN 978-3-662-46688-9.

E-Book 62,99 Euro,

ISBN 978-3-662-46689-6.

als auch zu Klassikern wie den Herzglykosiden, wo sich beispielsweise Fakten finden, die an der gängigen Attitüde, Digitalispräparate als veraltet und obsolet abzutun, Zweifel aufkommen lassen.

Erfreulicherweise hat offenbar das Zusammenspiel von Autoren, Lektorat, Graphik und Setzer sehr gut funktioniert: Eine sehr ansprechende optische Gestaltung und hervorragende Abbildungen sind ebenso hervorzuheben wie das sorgfältig zusammengestellte, umfangreiche Register (31 Seiten) sowie die hochwertige Ausstattung (Vierfarbdruck, Papier- und Einbandqualität).

Langer Rede kurzer Sinn: Es handelt sich um ein exzellentes Werk zu einem angemessenen Preis, für dessen Qualität nicht zuletzt auch der Umstand spricht, dass bereits nach knapp vier Jahren eine Neuauflage erforderlich wurde.

# Klinische Studie

## Infektiologie

### Tenofovir verhindert die vertikale Transmission von Hepatitis B

Britta Novak, Nordhorn

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind etwa 3 % der Weltbevölkerung (etwa 240 Millionen) chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Um eine weitere Ausbreitung des Virus zu verhindern, werden verschiedene präventive Maßnahmen durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk gilt hierbei dem perinatalen Infektionsweg. In einer aktuellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass Tenofovir eine vertikale Transmission bei hochvirämischen Schwangeren verhindern kann.

Die Prävalenz der Hepatitis B ist in Ostasien und Sub-Sahara-Afrika am höchsten, hier sind etwa 5–10 % der erwachsenen Bevölkerung chronisch mit HBV infiziert. In der deutschen Allgemeinbevölkerung ist die

Prävalenz hingegen wesentlich geringer (etwa 0,6 % der Bevölkerung chronisch infiziert) [2]. In Deutschland werden schätzungsweise jährlich zwischen 600 und 2700 Kinder von HBV-infizierten Müttern geboren [4].

### STIKO empfiehlt aktive und passive Immunisierung

Der HBe-Antigen (HBeAg)-Nachweis spricht für eine aktive Virusvermehrung mit hoher Virämie, sodass hier wie in der Frühphase beinahe jeder Viruspartikel infektiös ist. Eine perinatale Übertragung erfolgt bei hochvirämischen Müttern bei bis zu 95 %. Um diese hohe Rate der Übertragung zu senken, empfiehlt die Ständige Impfkommision (STIKO) bei Neugeborenen von HBV-infizierten Müttern innerhalb der ersten zwölf Stunden mit der aktiven und passiven Immunisierung gegen Hepatitis B zu beginnen. Die WHO hat bislang noch keine Empfehlung für eine kombinierte Prävention mit einer antiviralen Therapie zur Verhinderung der vertikalen Transmission herausgegeben, obwohl erste Studien einen Vorteil zeigen konnten [1, 3].

In der aktuellen Studie wurde eine antivirale Therapie mit Tenofovir getestet. Tenofovir ist ein Nukleotidanalogen, das zur Behandlung von HIV und Hepatitis B eingesetzt wird. In der WHO-Leitlinie zur Therapie in der Schwangerschaft wird Tenofovir aufgrund des Wirk- und Sicherheitsprofils bevorzugt.

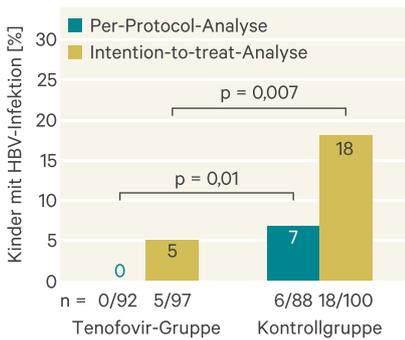
### Studiendesign

In die multizentrische Studie wurden 200 Schwangere aus fünf chinesischen Regionen eingeschlossen, die eine HBV-DNA-Blutkonzentration

Tab. 1. Studiendesign von „Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load“ [nach Pan CQ, et al. 2016]

Erkrankung	Hepatitis B
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Tenofovir-Therapie in der Schwangerschaft zur Verhinderung einer vertikalen Transmission von Hepatitis B
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/ Phase IV
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, offen, parallel
Eingeschlossene Patienten	197 Schwangere mit einem positivem HBeAg-Status und einem HBV-DNA-Wert > 200 000 I.E./ml (1,2 Mio. Kopien/ml)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 300 mg Tenofovir von der 30. bis 32. SSW bis zur 4. Woche post partum (n = 97)</li> <li>■ keine Therapie (n = 100)</li> </ul> Alle Kinder (n = 183) bekamen innerhalb 12 Stunden postpartal HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin.
Primäre Endpunkte	Rate der vertikalen Transmissionen und Geburtsfehler
Sekundäre Endpunkte	Reduktion der HBV-DNA < 200 000 I.E./ml bei der Geburt, Verlust oder Serokonversion von HBsAg und/oder HBeAg bis einschließlich 28. Woche post partum, Komplikationen und Therapieabbruch von Tenofovir
Sponsor	Gilead Sciences
Studienregisternummer	NCT01488526 (ClinicalTrials.gov)

HB: Hepatitis B; HBeAg: Hepatitis-B-e-Antigen; HBsAg: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; SSW: Schwangerschaftswoche



**Abb. 1.** Hepatitis-B-Virus-Infektionen bei den neugeborenen Kindern [nach Pan CQ, et al. 2016]

tration von mehr als 200 000 I.E./ml (1,2 Mio. Kopien/ml) aufwiesen und HBeAg positiv getestet worden waren (Tab. 1). Die Teilnehmerinnen wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurde eine Schwangerschaftsvorsorge ohne antivirale Therapie durchgeführt (n = 100), in der zweiten Gruppe erhielten die Schwangeren ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) bis einschließlich der 4. Woche nach der Geburt 300 mg Tenofovir täglich (n = 97). Die Teilnehmerinnen sowie deren Kinder wurden bis zur 28. Woche post partum beobachtet. Vor der Geburt wurden die Schwangeren laborchemisch alle vier Wochen untersucht, nach der Geburt erfolgte eine Überprüfung der Mütter und der Kinder in der 4., 12., 24. und 28. Woche. Mütter der Tenofovir-Gruppe wurden zusätzlich in der 8. und 16. Woche post partum untersucht, um eine mögliche Reaktion auf die beendete Medikation mit Tenofovir festzustellen. Bei allen Kindern wurde eine aktive und passive Immunisierung gegen HBV innerhalb der ersten zwölf Stunden begonnen. Die Rate der vertikalen Transmission und der Geburtsfehler wurden als primäre Endpunkte definiert. Zu den sekundären Endpunkten zählte unter anderem die Sicherheit von Tenofovir.

### Weniger perinatale Übertragungen in der Tenofovir-Gruppe

Von den ursprünglich 200 Schwangeren schlossen 92 Mütter mit jeweils einem Kind in der Tenofovir-Gruppe und 88 Mütter mit jeweils einem Kind in der Kontrollgruppe die Studie ab. In den Studienergebnissen zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der Rate der perinatalen Übertragungen in den beiden Gruppen (Abb. 1). Bis zur 28. Woche nach der Geburt zeigten sich signifikant weniger vertikale Transmissionen in der Tenofovir-Gruppe sowohl in der Intention-to-treat-Analyse mit 5% der Kinder in der Tenofovir-Gruppe gegenüber 18% der Kinder in der Kontrollgruppe (p = 0,007) als auch in der Per-Protocol-Analyse (p = 0,01). Eine maternale HBV-DNA-Viruslast unter 200 000 I.E./ml bei der Geburt wurde bei 68% (66 von 97 Müttern) in der Tenofovir-Gruppe und bei 2% (2 von 100 Müttern) in der Kontrollgruppe festgestellt (p < 0,001). Geburtsfehler traten in der Tenofovir-Gruppe in zwei Fällen (zwei von 95 Kindern: ein Fall mit Torticollis und einer mit umbilikaler Hernie) und in der Kontrollgruppe in einem Fall (eins von 88 Kindern mit Hypospadie) auf (p = 1,00). Bei den Müttern fiel in der Tenofovir-Gruppe ein asymptomatischer Anstieg der Creatinkinase um das 1,3- bis 3-fache des oberen Grenzwertes (195 E/l) auf (sieben Mütter in der Tenofovir-Gruppe vs. keine Mutter in der Kontrollgruppe; p = 0,006). Weiterhin kam es in der Tenofovir-Gruppe zu einem Anstieg der Alanin-Aminotransferase um das 1,1- bis 5-fache des oberen Grenzwertes (40 E/l). Vor allem nach der beendeten Medikation ab der fünften Woche post partum trat der Anstieg bei 45 Müttern der Tenofovir-Gruppe und bei 30 Müttern der Kontrollgruppe (p = 0,03) auf.

### Diskussion

Die Kombination einer antiviralen Therapie mit Tenofovir mit der aktiven und passiven Immunprophylaxe des Neugeborenen kann die Rate der vertikalen Transmission des Hepatitis-B-Virus bei hochvirämischen Schwangeren signifikant senken. Bei ausreichender Evidenz aus weiteren Studien sollte gegebenenfalls über eine Aufnahme in die Empfehlungen der WHO nachgedacht werden.

#### Quelle

Pan CQ, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660.

#### Literatur

- Celen MK, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol.* 2013;19:9377–82. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9377.
- Cornberg M, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930. DOI: 10.1055/s-0031-1273462.
- Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology* 2014;57:202–11. DOI: 10.1159/000360949.
- RKI Ratgeber für Ärzte: Hepatitis B und D. Vollständig aktualisierte Fassung vom Mai 2016; online unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html) (Letzter Zugriff am 31.08.2016).

# Aus Forschung und Entwicklung

## Demenz



### Aducanumab: Die Therapie der Zukunft des Morbus Alzheimer?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenkomentar

**Aducanumab ist der erste monoklonale Antikörper, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und bei Menschen mit beginnender Alzheimer-Erkrankung die Konzentration von Beta-Amyloid im Gehirn reduziert. Einhergehend mit dieser Reduktion kommt es zu einer Stabilisierung der kognitiven Funktionen.**

In der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung spielen Amyloid-beta(Aβ)-Plaques und Neurofibrillen eine wichtige pathogenetische Rolle. Aus diesem Grund waren vor einiger Zeit Impfstoffe gegen Beta-Amyloid entwickelt worden, nach deren Gabe es tatsächlich zu einem Rückgang der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn kam. Da einige der so behandelten Patienten eine Meningoenzephalitis entwickelten, wurde dieser Therapieansatz wieder verlassen. Die Arbeitsgruppe von Roger Nitsch in Zürich ging einen anderen Weg und entwickelte einen humanen monoklonalen Antikörper gegen Aβ. Im Tiermodell ist dieser Antikörper in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bindet im Hirnparenchym Aβ und reduziert sowohl das lösliche als auch das nichtlösliche Aβ in einer dosisabhängigen Weise. Die Züricher Arbeitsgruppe hat in Zusammenarbeit mit der Firma Biogen jetzt die erste Dosisfindungsstudie bei Menschen durchgeführt (Tab. 1).

#### Studiendesign

Es wurden Patienten im Alter zwischen 50 und 90 Jahren mit einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung rekrutiert. Der Mini-Mental-Score musste zwischen 24 und 30 liegen. Außerdem mussten die Patienten einen globalen Demenz-Score zwischen 0,5 und 1 aufweisen, mussten über Gedächtnisstörungen klagen, durften aber nicht vollständig demenz sein. Alle Patienten, die in der Kernspintomographie weitere pathologische Veränderungen hatten, wurden ausgeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sich im Florbetapir-PET-SCAN Amyloid-Ablagerungen nachweisen ließen. Die Studie wurde als multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie über 12 Monate durchgeführt. Anschließend erfolgte eine offene 42-monatige Beobachtung. Ziel der Studie war Sicherheit und Verträglichkeit von Aducanumab nachzuweisen. Der zweite Studienendpunkt war der Einfluss des Antikörpers auf die Aβ-Plauekonzentration im

Tab. 1. Studiendesign [Sevigny J, et al. 2016]

Erkrankung	Morbus Alzheimer
Studienziel	Wirksamkeit/Sicherheit von Aducanumab (BIIB037)
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase Ib
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, parallel
Eingeschlossene Patienten	165 Patienten, 125 beendeten die Studie
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aducanumab 1, 3, 6 oder 10 mg/kg KG (n = 30 bis 32)</li> <li>■ Placebo (n = 40)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	Sicherheit/Verträglichkeit
Sponsor	Biogen
Studienregisternummer	NCT01677572 (ClinicalTrials.gov)

KG: Körpergewicht

Amyloid-PET nach 26 Wochen. Zur Messung der kognitiven Funktionen wurden die CDR (Clinical dementia rating-scale) und der CDR-SB (Clinical dementia rating – sum of boxes), der FCSRT (Free and cued selective reminding test) und der MMSE (Mini-mental state examination) eingesetzt.

In der Studie an Menschen wurden 165 Patienten randomisiert und im Zeitraum zwischen Oktober 2012 und Januar 2014 in den Vereinigten Staaten untersucht. Die Patienten erhielten entweder Placebo oder 1-mal monatlich intravenöse Infusionen von Aducanumab in Dosen von 1, 3, 6 oder 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Insgesamt beendeten 125 Patienten die Studie. Die Patienten waren im Schnitt zwischen 70 und 74 Jahre alt und 65 bis 70 % waren Träger des APOE4-Allels.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

## Studienergebnisse

Die Gabe von Aducanumab reduzierte Aβ-Plaques im Gehirn, gemessen mit dem Amyloid-PET in einer dosis- und zeitabhängigen Weise. Nach 24 Wochen war die Reduktion von Amyloid bei der 3-, 6- und 10-mg/kg-Dosierung signifikant. Bei der hohen Dosis entsprach die Amyloid-Konzentration nach einem Jahr der von Gesunden. Die kognitiven Funktionen wurden nur explorativ ausgewertet, da die Studie hierfür nicht genügend gepowert war. Auch hier fand sich eine zeit- und dosisabhängige Verlangsamung der Krankheitsprogression mit dem monoklonalen Antikörper nach 12 Monaten. Unter dem Antikörper kam es vermehrt zu Harn-

wegsinfektionen und Erkältungen. In der Kernspintomographie zeigten die Patienten, die mit dem Antikörper behandelt wurden, mit zunehmender Konzentration ein vasogenes Ödem an den Stellen, an den ursprünglich Beta-Amyloid abgelagert war. Diese Veränderungen gingen im Laufe der Behandlung zurück.

## Kommentar

Diese kleine, aber extrem gut durchgeführte Studie hat weltweites Aufsehen erregt. Es ist die erste positive Therapiestudie, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen Beta-Amyloid nicht nur eine signifikante Reduktion der Konzentration von Amyloid im Gehirn bewirkt, sondern

parallel dazu auch die kognitiven Funktionen stabilisiert. Begleitet wurde das Studienprogramm an Menschen mit umfangreichen Tierexperimenten. Da die Studie relativ klein war, müssen die Ergebnisse noch mit Vorsicht betrachtet werden. Allerdings ist die Dosis- und Zeitabhängigkeit der Wirkung ein starkes Argument, dass es sich wirklich um eine wirksame Therapie handelt. Der endgültige Beweis wird allerdings erst erbracht sein, wenn die derzeit laufende Phase-III-Studie abgeschlossen ist.

## Quelle

Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50–6.

## Primäre biliäre Cholangitis

## Neue Therapieoption Obeticholsäure

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Obeticholsäure kann allein oder in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDC) das Fortschreiten einer primären biliären Cholangitis (PBC) verlangsamen, wie die Ergebnisse der internationalen Phase-III-Studie POISE (PBC OCA International Study of Efficacy) zeigen [1]. Die neue Therapie verminderte die alkalische Phosphatase-Spiegel und die Bilirubin-Werte signifikant stärker als Placebo. Auf Basis der POISE-Daten hat die amerikanische FDA Obeticholsäure am 27. Mai 2016 beschleunigt für die Behandlung der PBC in Kombination mit Ursodeoxycholsäure zugelassen, die EMA hat im Oktober 2016 die Zulassung empfohlen.**

Die primäre biliäre Cholangitis (PBC), früher generell als primäre biliäre Cirrhose bezeichnet, ist eine seltene Autoimmunerkrankung der Leber, an der vorwiegend Frauen erkranken. Entzündungsvorgänge greifen zunächst die Gallengänge in der Leber an. Später greift die Entzündung auf das gesamte Lebergewebe über, im Endstadium entsteht eine Zirrhose. Frühe Hinweise auf eine PBC sind erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Der

Bilirubinspiegel steigt bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung. Höhere AP- und Bilirubinspiegel korrelieren mit der Progression.

## Wenige Therapiemöglichkeiten

UDC ist seit vielen Jahren das einzige zugelassene Agens, das bei einem Teil der Patienten zu einer Reduktion der Leberwerte führt und damit die Zeit bis zur Transplantation verzögert. Seine Wirkung bei Leber- und cholestatischen Erkrankungen beruht nach derzeitigen Erkenntnissen

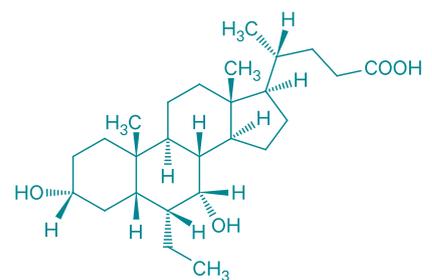


Abb. 1. Obeticholsäure [Intercept Pharmaceuticals]

vermutlich auf einem Austausch lipophiler, detergentienartig wirkender, toxischer Gallensäuren gegen die hydrophile, zytoprotektive UDC, auf einer Verbesserung der sekretorischen Kapazität der Leberzelle sowie auf immunregulatorischen Prozessen. Bis zu 50 % der PBC-Patienten sprechen jedoch auf diese Therapie nicht an. Obeticholsäure (Abb. 1), ein Derivat der körpereigenen Chenodeoxycholsäure, ist ein hochpotenter selektiver Agonist am Farnesoid-X-Rezeptor (FXR), der im Zellkern als Transkriptionsfaktor die Aktivität der Cholesterol-7-alpha-Hydroxylase hemmt, die das geschwindigkeitslimitierende Enzym bei Synthese, Konjugation und Transport der Gallensäuren

**Tab. 1.** Studiendesign POISE (PBC OCA International Study of Efficacy) [1]

Erkrankung	PBC
Studientyp/ Phase	Interventionsstudie/ Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch
Studienteilnehmer	217; ein Patient beendete die Studie vorzeitig
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Obeticholsäure 5 – 10 mg, 1x tägl. (n = 70)</li> <li>■ Obeticholsäure 10 mg, 1x tägl. (n = 73)</li> <li>■ Placebo (n = 73)</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Senkung des AP-Werts um mind. 15% vom Ausgangswert; Bilirubin-Wert im Normbereich
Sponsor	Intercept Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT01473524 (ClinicalTrials.gov)

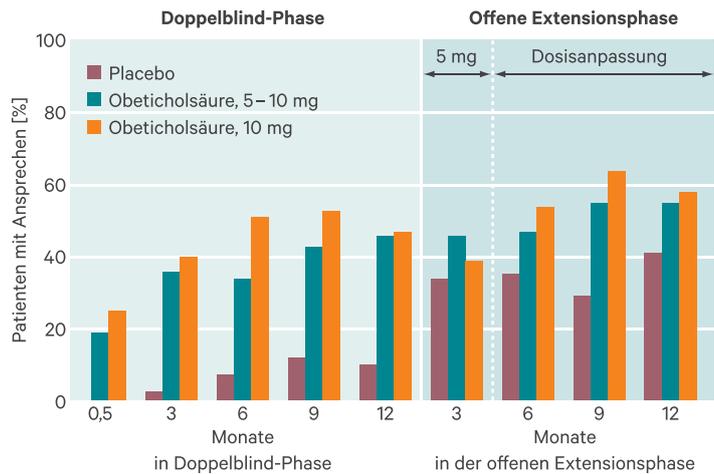
AP: alkalische Phosphatase; OCA: Obeticholsäure; PBC: primäre biliäre Cholangitis

ist. Bei Aktivierung von FXR werden Gallensäuren vermehrt abgebaut und weniger synthetisiert. Hierdurch werden die Hepatozyten vor den Gallensäuren geschützt. Darüber hinaus kann FXR weitere Stoffwechselwege über direkte antientzündliche und antifibrotische Wirkungen regulieren.

### Zulassungsrelevante Phase-III-Studie POISE

In 59 Zentren in 13 Ländern wurden 217 PBC-Patienten im Alter ab 18 Jahren in die doppelblinde, randomisierte Studie aufgenommen, wenn ihr AP-Wert über dem 1,67-fachen oberen Normwert und/oder der Bilirubinwert unterhalb des 2-fachen oberen Normwerts lag (Tab. 1). Alle Patienten wurden mit UDC (13 bis 15 mg/kg Körpergewicht täglich) behandelt. Wenn sie UDC nicht vertrugen, mussten sie es mindestens drei Monate vor Studieneinschluss abgesetzt haben.

Randomisiert erhielten sie entweder einmal täglich Placebo (n = 73), einmal täglich Obeticholsäure 5 – 10 mg



Anzahl Patienten	in Doppelblind-Phase					in der offenen Extensionsphase			
Placebo	73	73	73	73	73	64	60	59	59
Obeticholsäure, 5 – 10 mg	70	70	70	70	70	63	62	62	60
Obeticholsäure, 10 mg	73	73	73	73	73	64	59	61	59

**Abb. 2.** POISE-Studie: Primärer Endpunkt in der Doppelblindphase und der offenen Extensionsphase [1]

(n = 70) oder einmal täglich 10 mg (n = 73). Die Patienten der 5- bis 10-mg-Gruppe wurden zunächst über sechs Monate mit 5 mg/Tag behandelt. Danach wurde die Dosis auf 10 mg in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen und vom Ansprechen erhöht. Wenn die Patienten zum Beispiel unter einem schweren Juckreiz litten oder bereits mit 5 mg den primären Endpunkt erreicht hatten, erhielten sie weiterhin 5 mg Obeticholsäure/Tag.

Die doppelblinde Phase der Studie dauerte 12 Monate. Der primäre Endpunkt nach 12 Monaten umfasste eine Senkung des AP-Werts um mindestens 15% vom Ausgangswert und einen Bilirubin-Wert im Normbereich. Alle Patienten, die die Doppelblind-Phase vollständig durchliefen, wurden in die offene fünfjährige Extensionsphase überführt, wo sie die ersten drei Monate mit 5 mg Obeticholsäure/Tag behandelt wurden. Anschließend konnte die Dosis erhöht werden.

### Primärer Endpunkt erreicht

Von den 216 auswertbaren Patienten waren 91 % Frauen. 93 % wurden

mit UDC behandelt. In der 5- bis 10-mg-Gruppe erreichten 46%, in der 10-mg-Gruppe 47% und in der Placebo-Gruppe 10% den primären Endpunkt (jeweils  $p < 0,001$ ) (Abb. 2). AP- und Bilirubin-Werte wurden in den beiden Verumgruppen jeweils signifikant stärker gesenkt als in der Placebo-Gruppe.

193 Patienten kamen in die offene Langzeitphase. Auch nach zwei Jahren hielt das Ansprechen auf Obeticholsäure an. Patienten, die in der Doppelblindphase Placebo erhalten hatten, sprachen in der Extensionsphase ähnlich gut auf Obeticholsäure an wie die Verumgruppen (Abb. 2).

### Häufig Juckreiz als Nebenwirkung

Juckreiz als Nebenwirkung war unter Obeticholsäure (56% bzw. 68%) signifikant häufiger als unter Placebo (38%). Bei einem Therapiebeginn mit 5 mg und einer Aufdosierung auf 10 mg nach Bedarf musste die Behandlung seltener wegen Juckreiz abgebrochen werden als bei Therapiebeginn mit 10 mg/Tag. Der

Mechanismus des Obeticholsäure-assoziierten Pruritus ist unklar. Schwere Nebenwirkungen traten mit einer Häufigkeit von 16 % in der 5- bis 10-mg-Gruppe, von 11 % in der 10-mg-Gruppe und von 4 % in der Placebo-Gruppe auf.

### Studie mit klinischen Endpunkten erforderlich

Die PBC ist eine chronische Erkrankung, mit der POISE-Studie liegen bislang aber erst Ergebnisse für eine Behandlung über zwei Jahre vor. Der Schwerpunkt der Studie lag deshalb auf Biomarkern als Surrogatparametern. Eine Phase-3b-Studie mit klinischen Endpunkten läuft derzeit, in ihr wird die Wirkung von Obeticholsäure auf Sterblichkeit und Leber-assoziierte klinische Endpunkte untersucht.

### Welches Vorgehen ist sinnvoll?

Nach Aussage des Verfassers des Editorials Pratt [2] steht nun in den USA eine neue Therapie zur sofortigen Anwendung bei einer Gruppe von Patienten zur Verfügung, die dringend eine Zweitlinienbehandlung benötigen. Es hänge auch von den behandelnden Ärzten ab, ob sie einen Patienten als Non-Responder auf UDC einordnen und dann für ihn eine Therapie mit Obeticholsäure in Erwägung ziehen. Patienten mit biochemischem Ansprechen innerhalb der ersten zwölf Monate würden die neue Substanz vermutlich über unbestimmte Zeit weiter nehmen. Nach den Ergebnissen der POISE-Studie sprechen jedoch etwa 50 % der Patienten nicht an. Hier stelle sich die Frage, ob die Patienten auch über längere Zeit weiter behandelt werden sollten, ohne dass entsprechende Daten vorliegen.

### Quellen

1. Nevens F, et al. A placebo-controlled trial of Obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:631–43.
2. Pratt DS. Primary biliary cholangitis – a new name and a new treatment. *N Engl J Med.* 2016;375:685–87.

# Therapiehinweise

## Infektiologie



## Langzeitantibiose zur Behandlung der Borreliose

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenenkommentar

**Bei Patienten mit persistierenden Beschwerden bei chronischer Borreliose ist eine Langzeitantibiose nicht in der Lage, die Lebensqualität zu verbessern. Dies ist das Ergebnis einer in Europa durchgeführten und kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie.**

**E**in Teil der Patienten, die initial wegen einer Borreliose antibiotisch behandelt werden, klagt über weiterhin bestehende Symptome mit Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Störungen. Dieses Krankheitsbild wird als chronische Borreliose bezeichnet. Einige in den Vereinigten Staaten durchgeführte Studien hatten gezeigt, dass eine Langzeitantibiose bei diesen Patienten die Symptomatik nicht verbessert. Der Vergleich einer Kurz- mit einer Langzeittherapie sollte jetzt in einer erneuten randomisierten Studie in Holland überprüft werden.

### Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die in Europa durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Borreliose, die über weiterhin bestehende Symptome klagten und bei denen ein positiver Immunglobulin(Ig)G- oder IgM-Titer für *Borrelia burgdorferi* vorlag. Alle Patienten erhielten initial für zwei Wochen 2000 mg Ceftriaxon intravenös täglich. Nach dieser Zeit wurden die Patienten randomisiert und erhielten über 12 Wochen entwe-

der 2-mal täglich 100 mg Doxycyclin oder 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin plus 200 mg Hydrochloroquin. Die Vergleichsgruppe erhielt Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit der RAND-36 Health Status Inventory-Skala. Diese hatte Werte zwischen 15 und 61, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. In die Studie wurden 280 Patienten eingeschlossen.

### Studienergebnisse

Die am häufigsten geklagten Beschwerden waren Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Missempfindungen, Müdigkeit und kognitive Einschränkungen. Die Symptome hielten im Mittel seit 2,5 Jahren an. Alle Patienten waren bereits über einen Zeitraum von im Mittel 30 bis 40 Tagen



### Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de).

antibiotisch vorbehandelt worden. Am Ende der doppelblinden Behandlungszeit waren die Werte der RAND-36 zwischen den Therapiegruppen nicht unterschiedlich. In den beiden Studiengruppen kam es allerdings zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, unabhängig davon, ob sie mit Antibiotika oder Placebo behandelt wurden. Die medikamentöse Therapie wurde gut vertragen. In der Clarithromycin- und Hydrochloroquin-Gruppe kam es vermehrt zu Hautausschlag und in der Gruppe mit Doxycyclin zu Lichtempfindlichkeit der Haut.

### Kommentar

Es gibt jetzt sowohl aus den Vereinigten Staaten [1] als auch aus Europa randomisierte Studien, die eindeutig zeigen, dass bei Patienten mit persistierenden Beschwerden bei chronischer Borreliose eine Langzeitantibiose einer Placebo-Therapie nicht überlegen ist. Es war wichtig, diese Studie auch in Europa durchzuführen, da die Borrelien sich in Europa biologisch und genetisch von denen in den Vereinigten Staaten unterscheiden. Die persistierenden Symptome bei Patienten, die eine Borrelien-Infektion durchgemacht haben, müssen unter Umständen entweder als eine Somatisierungsstörung betrachtet werden oder als eine späte immunologische Reaktion, die einer Antibiose nicht zugänglich ist. Leider ist bisher nie versucht worden, ob die anhaltenden Beschwerden nach einer Borrelien-Infektion auf eine immunmodulatorische Therapie ansprechen.

#### Quelle

Berende A, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209–20.

#### Literatur

Klempner M, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85–92.

### Antikoagulanzen



## Andexanet alfa für die Behandlung schwerwiegender Blutungskomplikationen unter der Einnahme von Faktor-Xa-Hemmern

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenkomentar

**Bei Patienten, die unter einer Behandlung von Apixaban oder Rivaroxaban eine schwerwiegende Blutungskomplikation erleiden, reduziert die Bolus-Gabe von Andexanet alfa, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, die biologische Aktivität der beiden Faktor-Xa-Hemmer um 90 %. Fast 80 % der Patienten erreichen eine ausreichende Hämostase.**

In den letzten Jahren wurden die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) für die Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und zur Prophylaxe und Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien untersucht und zugelassen. Die Faktor-Xa-Hemmer sind zwar bezüglich Blutungskomplikationen etwas sicherer als Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin), haben dessen ungeachtet aber das Risiko, zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen zu führen. Daher war es wichtig, spezifische Gegenmittel gegen diese neuen Antikoagulanzen zu entwickeln. Für Dabigatran wurde Idarucizumab (Praxbind®) entwickelt, das als Bolus gegeben wird und seit Dezember 2015 in Deutschland für die Behandlung schwerwiegender Blutungskomplikationen unter einer Dabigatran-Therapie zugelassen ist. Andexanet alfa ist ein rekombinantes, modifiziertes, menschliches Faktor-Xa-Protein, das Faktor-Xa-Hemmer neutralisiert. In Untersuchungen an älteren gesunden Probanden zeigte sich, dass eine Bolus-Gabe, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, die hemmende Wirkung der Xa-Hemmer weitestgehend aufhebt [1].



#### Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de).

Die Wirksamkeit der neuen Substanz sollte jetzt prospektiv in einer offenen Studie an Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen untersucht werden. Es handelt sich um eine multizentrische prospektive offene Studie (ANNEXA-4), in die 67 Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen innerhalb von 18 Stunden nach der letzten Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban eingeschlossen wurden. Alle Patienten erhielten initial einen Bolus von 400 mg Andexanet alfa, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion mit 480 mg. Wenn die letzte Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban weniger als sieben Stunden zurücklag, betrug der Bolus 800 mg und die Infusion 960 mg. Primäre Endpunkte waren die Anti-Faktor-Xa-Aktivität und die klinisch beurteilte Hämostase in einem Zeitraum von 12 Stunden. Alle Patienten wurden über 30 Tage

weiterverfolgt. In die Wirksamkeitsanalyse gingen 47 von 67 Patienten ein, die bei Einschluss in die Studie eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von mindestens 75 ng/ml aufwiesen. Das mittlere Alter der Patienten war 77 Jahre. Bei der Mehrzahl der Patienten lagen gastrointestinale Blutungen (49%) oder intrakranielle Blutungen (42%) vor. Je die Hälfte der Patienten war mit Rivaroxaban und Apixaban behandelt. Die mittlere Zeit von der Aufnahme im Krankenhaus und der Gabe von Andexanet betrug 4,8 Stunden. Nach der Applikation des Bolus fiel die mediane Anti-Faktor-Xa-Aktivität für Rivaroxaban um 89% (95%-Konfidenzintervall [KI] 58–94) im Vergleich zur Baseline und um 93% (95%-KI 87–94) bei den Patienten, die Apixaban erhalten hatten. Diese niedrigen Wirkspiegel blieben während der 2-stündigen Infusion erhalten. Vier Stunden nach Beginn der Gabe von Andexanet alfa stieg die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wieder an

und erreichte 39% der Baseline-Werte. Zwölf Stunden nach der Behandlung stufen die behandelten Kliniker die erreichte Hämostase als exzellent oder gut bei 37 von 47 Patienten ein. Thrombotische Ereignisse traten bei 12 von 67 Patienten während der nächsten 30 Tage auf. Es bestand kein Zusammenhang mit der Gabe von Andexanet alfa.

### Kommentar

Die Ergebnisse der Andexanet-alfa-Studie sind sehr vielversprechend. Nach Zulassung würde zum ersten Mal ein spezifisches Gegenmittel zur Verfügung stehen. Edoxaban wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Andexanet alfa sollte aber auch bei einer Blutung unter Edoxaban wirksam sein. Die Studie zeigt aber auch einige Nachteile der Substanz. Im Gegensatz zu Idarucizumab, das als einmaliger Bolus gegeben wird, muss hier ein

Bolus gefolgt von einer 2-stündigen Infusion gegeben werden. Die Dosis der Infusion und des Bolus unterscheidet sich in Abhängigkeit von der letzten Einnahme des Faktor-Xa-Hemmers. In die Studie wurden nur Patienten mit schwerwiegenden Blutungskomplikationen eingeschlossen. Patienten, die eine dringende Operation oder eine Prozedur benötigen, wurden leider nicht untersucht. Bisher ist auch nicht bekannt, wie teuer das Gegenmittel gegen Faktor-Xa-Hemmer sein wird, nachdem die Substanz zugelassen ist.

### Quelle

Connolly SJ, et al.; ANNEXA-4 investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.

### Literatur

1. Siegal DM, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24.

## Demenz



## Führt eine Kontrolle von vaskulären Risikofaktoren zu einer geringeren Inzidenz von Demenz?

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenkommentar

**Eine Behandlung von vaskulären Risikofaktoren mithilfe eines speziellen durch ausgebildete Krankenschwestern vermittelten Behandlungsprogramms hat in den Niederlanden keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Demenz oder vaskuläre Ereignisse bei alten Menschen.**

Es gibt zunehmend wissenschaftliche Erkenntnisse, dass auch vaskuläre Risikofaktoren zur Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typ beitragen. Daher wäre es logisch, vaskuläre Risikofaktoren

aggressiv zu behandeln, um zu sehen, ob damit die Entwicklung einer Demenz verhindert oder verzögert werden kann. Dies sollte in einer kontrollierten Studie in den Niederlanden untersucht werden. Es handelte sich



### Zusatzmaterial

Eine Tabelle mit einer Zusammenfassung des Studiendesigns findet sich online unter [www.arzneimitteltherapie.de](http://www.arzneimitteltherapie.de).

um eine offene, Cluster-randomisierte Studie, in die Menschen im Alter zwischen 70 und 78 Jahren in den Praxen von Allgemeinärzten in den Niederlanden rekrutiert wurden. Die einzelnen Praxen wurden dahingehend randomisiert, dass die Patienten entweder wie üblich behandelt wurden oder in ein spezielles kardiovaskuläres Risikoprogramm aufgenommen wurden. Das Risikoprogramm wurde von speziell trainierten Krankenschwestern überwacht. Der primäre Endpunkt

der Studie war die Inzidenz einer Demenz und ein Academic Medical Center Linear Disability Score sechs Jahre nach Aufnahme in die Studie. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskuläre Erkrankungen und die Sterblichkeit. Zwischen 2006 und 2009 rekrutieren 116 Praxen insgesamt 3526 Teilnehmer. 63 Praxen nahmen in der Interventionsgruppe teil und 53 in der Kontrollgruppe. Outcome-Daten waren für 3454 Teilnehmer verfügbar, das mediane Follow-up waren 6,7 Jahre. In der Interventionsgruppe entwickelten 121 von 1853 Teilnehmern (7%) eine Demenz. In der Kontrollgruppe waren es 112 von 1601 Teilnehmern (7%). Die Disability-Scores unterschieden sich ebenfalls nicht. Die Sterblichkeit war mit 16%

in beiden Gruppen identisch. Auch kardiovaskuläre Ereignisse waren in beiden Gruppen mit 19% gleich häufig.

### Kommentar

Diese Studie ist mit einer guten Intention begonnen worden. Es sollte nachgewiesen werden, dass eine Behandlung vaskulärer Risikofaktoren, überwacht durch speziell ausgebildete Krankenschwestern, das Risiko der Entwicklung einer Demenz vermindert und ebenfalls vaskuläre Endpunkte reduziert. Die Studie scheiterte sehr wahrscheinlich daran, dass auch in der Kontrollgruppe eine sehr gute Therapie vaskulärer Risikofaktoren erfolgte. Betrachtet man beispielsweise die einzelnen Risikofaktoren über die Zeit und die verschriebenen

Medikamente, so war der Anteil der Patienten, der antihypertensiv behandelt wurde, der Cholesterinsenker erhielt oder mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurde, in beiden Gruppen identisch. Studien wie diese müssen wahrscheinlich auf einem populationsbezogenen Niveau durchgeführt werden und nicht an kleineren Patientengruppen, die über Arztpraxen rekrutiert werden.

### Quelle

Moll van Charante EP, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797–805.

## Zerebrale Blutung



# Antithrombotische Therapie und Langzeit-Outcome bei Patienten, die eine intrazerebrale Blutung überlebt haben

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen  
Mit Autorenenkommentar

**Etwa die Hälfte aller Patienten, die eine intrazerebrale Blutung erleiden, hat ein hohes Risiko für Thromboembolien. Wenn diese Patienten oral antikoaguliert werden, reduziert dies signifikant die Sterblichkeit und thromboembolische Ereignisse, ohne das Risiko für erneute Blutungsereignisse zu erhöhen.**

**P**atienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse haben auch ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen, insbesondere intrazerebrale Blutungen. Wenn eine solche eingetreten ist, ist es eine schwierige Entscheidung, ob erneut eine antithrombotische Therapie durchgeführt wird. Entscheidend ist das Verhältnis zwischen dem Risiko

eines erneuten thrombotischen Ereignisses und dem Risiko einer erneuten intrazerebralen Blutung. Die in der Zeitschrift „Stroke“ veröffentlichte Studie stützt sich auf das dänische Gesundheitsregister. Dort wurden im Zeitraum zwischen 2005 und 2013 6369 Patienten mit einer intrazerebralen Blutung erfasst. Von diesen hatten 2978, entsprechen 47%, eine

vaskuläre Erkrankung mit einer Indikation für eine antithrombotische Therapie.

Im Beobachtungszeitraum von im Mittel 2,3 Jahren verstarben 1281 dieser Patienten (43%). 497 Patienten (17%) hatten ein thromboembolisches Ereignis und 536 (18%) hatten eine schwerwiegende Blutung. Bei Patienten mit einer Indikation für eine orale Antikoagulation führte diese zu einer signifikanten Risikoreduktion für die Sterblichkeit von 40% und thromboembolischen Ereignissen von 42%.

Das Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen war nicht erhöht. Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden, hatten keine bessere Prognose als Patienten, die nicht mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden.

### Kommentar

Etwa die Hälfte aller Patienten mit intrazerebralen Blutungen hat ein hohes Risiko für thromboembolische

Ereignisse. Die Registerstudie aus Dänemark zeigt, dass eine erneute Antikoagulation zu einer signifikanten Reduktion thromboembolischer Ereignisse und der Sterblichkeit führt, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg schwerwiegender Blutungskomplikationen kommt. Das Register ist allerdings nicht mit einer randomisierten Studie zu vergleichen, da zu

unterstellen ist, dass Ärzte bei einem hohen Risiko für eine erneute intrazerebrale Blutung von einer Antikoagulation abgesehen haben. Wichtig ist die Erkenntnis, dass Patienten mit hohem Blutungsrisiko nicht von einer Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern bezüglich Sterblichkeit und thromboembolischen Ereignissen profitieren.

---

**Quelle**

Ottosen TP, et al. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016;47:1837-43.

---

## Familiäre Hypercholesterinämie

---

### PCSK9-Inhibitor macht Lipid-Apherese häufig überflüssig

Dr. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) ist mit einer Inzidenz von 1 auf 200 keine seltene Erkrankung. Personen mit dieser genetischen Störung haben ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis schon in jungen Jahren. Mit den bisher zur Verfügung stehenden Substanzen, nämlich Statinen und Ezetimib, können die angestrebten LDL-Cholesterin-Zielwerte oft nicht erreicht werden. Deshalb benötigen viele der Betroffenen eine Lipid-Apherese. Eine neue vielversprechende Therapieoption für diese Patienten sind PCSK9-Inhibitoren wie Alirocumab. Mit einer solchen Substanz hofft man, die belastende und teure Apherese-Therapie ersetzen zu können.**

In der ODYSSEY-ESCAPE-Studie konnte nun erstmals überzeugend gezeigt werden, dass Alirocumab in der Tat die Notwendigkeit für eine Apherese drastisch senken kann. Eingeschlossen wurden 62 Patienten mit einer HeFH mit einer Apherese-

Therapie, die randomisiert entweder 150 mg Alirocumab oder Placebo alle zwei Wochen s. c. erhielten und zwar über 18 Wochen. Die Apherese wurde dann beendet, wenn das LDL-Cholesterin um mindestens 30 % des Ausgangswertes zu Beginn der Studie

gesunken war. Insgesamt wurde mit dem PCSK9-Inhibitor das LDL-Cholesterin um 50 % gesenkt, unter Placebo um 2 %.

Mit Alirocumab konnte die Gesamtzahl der Apheresen um 75 % gesenkt werden. 63 % der Patienten benötigten sogar keine Apherese mehr und bei 93 % konnte auf jede zweite Apherese verzichtet werden, unter Placebo war das nur bei 14,3 % möglich. Bei den Nebenwirkungen ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

„Nach Ergebnissen dieser Studie sollte Alirocumab bei Patienten mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, die eine Apherese benötigen, zur Standardtherapie werden“, so Prof. Patrick M. Moriarty, Kansas City.

---

**Quelle**

Vorträge im Rahmen der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), Rom, 27.-31. August 2016.

---

## Die Urologie: Auf dem Weg zum Standardwerk

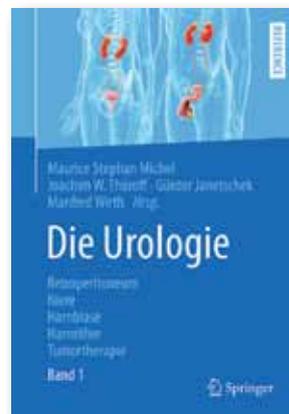
Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Über 2300 Seiten, mehr als 250 Schwarz-weiß- und 1100 Farbabbildungen sowie über 360 Tabellen umfasst das neue Lehrbuch aus dem Springer Verlag zum Thema Urologie. Kein Thema bleibt in dem hochwertigen, zweibändigen Buch ausgespart, an dem nahezu 250 Mitautoren beteiligt sind. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Akademie der Deutschen Urologen haben die Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ein einzigartiges Buch für alle Urologen geschaffen, das sich sicherlich auf dem Weg zu einem Standardwerk der Urologie befindet. Das Buch gliedert sich in 23 Kapitel mit insgesamt 242 Unterkapiteln. Band 1 des Werkes beginnt mit der operativen Anatomie, es folgen die bildgebende Diagnostik und einzelne Organkapitel (Nebenniere, Niere und Harnleiter, Harnblase und Harnröhre) sowie Ausführungen zur Urologie der Frau, der Neurourologie und zu Grundsätzen der medikamentösen Tumorthherapie, Schmerztherapie, komplementären Medizin und Palliativtherapie. Auch einzelnen wichtigen Erkrankungen sind komplette Kapitel gewidmet wie der Urolithiasis oder in Band 2 der Inkontinenz des Mannes und der urologischen Infektiologie.

In Band 2 folgen weitere Organkapitel (Prostata und Samenblasen, Penis, Hoden und Nebenhoden) sowie eigene Kapitel zu den Themen Urologie des Kindes, Urologie im Alter, Andrologie und Sexualmedizin sowie Rehabilitation. Gelungen sind auch die Ausführungen zu den häufig eher stiefmütterlich behandelten, für den Praxisalltag aber relevanten Themen wie der psychosomatischen Urologie sowie dem Thema Urologie und Recht. Am Ende jedes Unterkapitels findet sich eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des zuvor Gelesenen, das bei knapper Zeit einen schnellen Überblick bietet. Ein – nicht immer aktuelles – Literaturverzeichnis nach jedem Unterkapitel ermöglicht ein weiteres vertieftes Studium.

Die vier Herausgeber versprechen mit dem Online Access zum Buch, dieses entsprechend den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zeitnah zu aktualisieren, sodass der Leser bereits vor Erscheinen der nächsten Auflage immer auf den aktuellen Stand des urologischen Wissens zurückgreifen kann.

Wünschenswert für eine nächste Auflage ist eine stärkere Abstimmung der einzelnen Kapitel untereinander mit entsprechenden Querverweisen.



### Die Urologie

Von Maurice S. Michel, Joachim W. Thüroff, Günther Janetschek, Manfred Wirth (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2016. 2369 Seiten, 257 SW-Abbildungen, 1143 Farabbildungen, 200 Farbtabelle. Auch als E-Book erhältlich. 279,00 Euro. ISBN 978-3-642-39939-8.

So würden auch inhaltliche Doppelungen in verschiedenen Kapiteln des Werkes, die bei der Vielzahl der Autoren schnell auftreten können, vermieden werden. Auch das Stichwortverzeichnis würde sicherlich von einer besseren Abstimmung und weiteren Ergänzungen profitieren.

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Glycopyrroniumbromid** (Sialanar, Proveca) zur Behandlung von schwerer persistierender Sialorrhö bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen (siehe Notizen Nr. 9/2016)

Zulassungsempfehlung für **Follitropin**

**delta** (Rekovelle, Ferring Pharmaceuticals): Das rekombinante humane Follikel-stimulierende Hormon (FSH) soll zugelassen werden zur kontrollierten ovariellen Stimulation bei Frauen, bei denen eine assistierte Reproduktion geplant ist. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für **Obeticholsäure**

(Ocaliva, Intercept Pharma): Das Derivat der körpereigenen Gallensäure Chenodesoxycholsäure soll zugelassen werden zur oralen Behandlung der primären biliären Cholangitis (biliären Zirrhose) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen mit inadäquater Reaktion auf UDCA oder als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit UDCA behandelt werden können. Das Arzneimittel hat Orphan-drug-Status. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für **Mercaptamin**

(Cystadrops, Orphan Europe): Der Wirkstoff ist bisher in Kapselform zugelassen bei nephropathischer Cystinose (Procysbi, Raptor) und soll nun in Form von Augentropfen als Cystadrops (Orphan Europe) für die Behandlung von kristallinen Cystinablagerungen im Auge bei Patienten mit Cystinose ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen werden. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungsempfehlung für **Venetoclax**

(Venclyxto, AbbVie): Der Vertreter der neuen Klasse der BCL2-Hemmer (B-cell lymphoma 2) soll als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

bei Erwachsenen zugelassen werden, bei denen eine 17p-Deletion oder TP-53-Mutation vorliegt, und bei denen Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht wirksam waren oder eine Therapie nicht möglich ist. Außerdem soll die Therapie zugelassen werden bei erwachsenen Patienten *ohne* 17p-Deletion oder TP-53-Mutation, bei denen sowohl die Immuntherapie als auch eine Therapie mit Antagonisten des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht wirksam waren. Die Therapie kann oral gegeben werden. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für **Arsentrioxid**

(Trisenox, Teva) *empfohlen*: Die Indikation für das antineoplastische Mittel soll zukünftig „Zur Induktion einer Remission und Konsolidierung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Promyelozyten-Leukämie (APL) mit niedrigem bis intermediärem Risiko in Kombination mit all-trans-Retinsäure“ lauten. Zudem soll es bei rezidivierender/refraktärer APL eingesetzt werden, wobei die Patienten bereits mit einem Retinoid und einer Chemotherapie vorbehandelt sein sollten. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für **Eslicarbazepinacetat**

(Zebinix, Bial) *empfohlen*: Das Antiepileptikum soll künftig auch bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für **Nivolumab**

(Opdivo, BMS) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll künftig auch bei Erwachsenen mit rezidivierendem/refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin eingesetzt werden können. Bereits eingesetzt wird Nivolumab bei Melanom und bei NSCLC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**IQWiG** [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**G-BA** [www.g-ba.de](http://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.

Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

Zulassungserweiterung für **Ranibizumab**

(Lucentis, Novartis) *empfohlen*: Das Ophthalmikum zur Injektion soll künftig

auch bei Sehstörungen aufgrund einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) eingesetzt werden können, unabhängig davon, ob eine pathologische Myopie besteht. Außerdem wird der monoklonale Antikörper bereits angewendet zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), sowie bei diabetischem Makulaödem (DMÖ), und Makulaödem aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV, Venenast oder Zentralvenenverschluss). Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

*Maßnahme zur Verbesserung der Dosiergenauigkeit* von **Levetiracetam** als orale Lösung (Keppra, UCB) *empfohlen*: Um die korrekte Dosierung des Antiepileptikums Levetiracetam sicher zu stellen und Medikations- und Dosierungsfehler zu vermeiden, sollte die orale Lösung ausschließlich mithilfe der beigegepackten Dosierspritze dosiert werden. Insbesondere bei Kindern zwischen sechs Monaten und elf Jahren war es zu Überdosierungen gekommen. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

*Änderung der Kontraindikationen* bei **Metformin**: Nach intensiver Überprüfung der wissenschaftlichen Daten soll Metformin zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nun auch bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung (GFR 30–59 ml/min) eingesetzt werden. Die Produktinformationen werden entsprechend aktualisiert und entsprechende Informationen zu Dosisanpassung und Überwachung ergänzt. Bei noch stärker eingeschränkter Nierenfunktion bleibt die Kontraindikation bestehen. Mitteilung der EMA vom 14.10.2016

## Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung für **Olaratumab*** (Lartruvo, Eli Lilly): Der monoklonale Antikörper wurde in Kombination mit Doxorubicin in einem beschleunigten Verfahren zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Weichgewebe-

sarkom, für die eine Radiotherapie oder Operation nicht infrage kommen und deren Weichgewebesarkom für eine Anthracyclin-Therapie geeignet ist. Mitteilung der FDA vom 19.10.2016

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Warnhinweis zu **Adalimumab** (Humira, AbbVie) wegen Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus: Der TNF- $\alpha$ -Inhibitor wird unter anderem angewandt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Er bindet spezifisch an TNF- $\alpha$  und beeinflusst durch TNF- $\alpha$  gesteuerte Reaktionen einschließlich Konzentrationsänderungen von Adhäsionsmolekülen, die für die Leukozytenmigration verantwortlich sind. Im Zusammenhang mit einer Anti-TNF- $\alpha$ -Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen und Reaktivierung latenter mykobakterieller und viraler Infektionen. Nun wurde ein Fall einer Meningoenzephalitis durch Epstein-Barr-Virus (EBV) im Zusammenhang mit Adalimumab gemeldet. Bei unklaren neurologischen Symptomen unter Anti-TNF- $\alpha$ -Behandlung müssen auch seltene infektiöse Meningoenzephalitiden in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Über Fälle von seltenen oder schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Biologikatherapie sollte im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet werden. AkdÄ Drug-Safety-Mail 34–2016 vom 10.10.2016

*Rote-Hand-Brief zu **Blinatumomab*** (Blin-cyto, Amgen) 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung wegen Risiko einer Pankreatitis: Blinatumomab wird angewendet zur Behandlung Erwachsener mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von lebensbedrohlicher oder tödlicher Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Blinatumomab. Meist trat die Pankreatitis innerhalb von zwölf Tagen nach Beginn der Behandlung und in den meisten Fällen bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren (begleitende hochdosierte Glucocorticoid-Therapie; Vorbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Pankreatitis induzieren können; vorbestehende Pankreaserkrankung) auf. Patienten sollten auf Symptome einer Pankreatitis überwacht werden (einschließlich körperlicher, Labor- und bildgebender Untersuchung). Patienten sollten angehalten werden, bei Symptomen einer Pankreatitis (wie Oberbauchverhärtung/-schmerzen, Übelkeit, Erbrechen) medizinischen Rat einzuholen. Bei Auftreten einer Pankreatitis mit Schweregrad 3 sollte die Behandlung unterbrochen und nach Verbesserung auf Grad 1 gemäß Rote-Hand-Brief wieder begonnen werden. Bei Auftreten einer Pankreatitis mit Schweregrad 4 sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 35–2016 vom 25.10.2016

## Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Crizotinib** (Xalkori, Pfizer) bei Bronchialkarzinom: *Neue Daten nicht aussagekräftig.*

Seit 2012 steht Crizotinib Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkrebs zur Verfügung, die eine hohe Aktivität des Enzyms anaplastische Lymphomkinase (ALK) aufweisen und bereits mit einer anderen Therapie vorbehandelt sind. Zwar hat der Wirkstoff bereits eine Dossierbewertung durchlaufen. Der G-BA hatte seinen Beschluss aber befristet, weshalb der Hersteller nun erneut ein Dossier einreichte.

Das IQWiG hat nun auch dieses zweite Dossier bewertet: Für Patienten, für

die eine weitere Chemotherapie infrage kommt, enthält es neue Ergebnisse aus einem späteren Datenschnitt. Diese sind aber nicht sinnvoll interpretierbar, was vor allem am gestiegenen Anteil von Patienten liegt, die die Therapie gewechselt haben.

Für weitere Patienten hat der Hersteller erneut keine Daten vorgelegt. Das Ergebnis der ersten Dossierbewertung hat deshalb unverändert Bestand.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

**Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-**

**alafenamid** (Odefsey, Gilead Sciences)

bei HIV: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Die Wirkstoffkombination ist zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen.

In einer frühen Nutzenbewertung wurde nun untersucht, ob diese Kombination Vorteile gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien bietet. Ein solcher Zusatznutzen ist demnach nicht belegt: Für keine der vier Fragestellungen liegen aussagekräftige Daten vor. Dem Postulat des Herstellers, die Evidenz zu den Einzelwirkstoffen sei auf die Kombination übertragbar, folgt das IQWiG ebenso wenig wie der Annahme, für Jugendliche seien dieselben Vergleichstherapien zweckmäßig wie für Erwachsene.

Mitteilung des IQWiG vom 17.10.2016

**Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei CLL: *Zusatznutzen für therapie-naive Patienten nicht belegt.*

Ibrutinib wurde 2014 zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, vor allem als Zweitlinientherapie. Im Jahr 2016 wurde das Anwendungsgebiet erweitert. Zugelassen ist der Wirkstoff nun auch für nicht vorbehandelte Patienten.

Der G-BA hat drei Therapiesituationen unterschieden und jeweils verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien vorgegeben:

- Bei Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie infrage kommt und für die auch eine Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) geeignet ist,

sollte Ibrutinib mit FCR verglichen werden.

- Bei Patienten, bei denen zwar eine Chemo-Immuntherapie, nicht aber FCR infrage kommt, sollte Ibrutinib gegen eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes getestet werden.
- Bei therapie-naiven CLL-Patienten, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht infrage kommt, sollte Ibrutinib mit Best supportive Care (BSC) verglichen werden.

Nicht Gegenstand der Bewertung waren Patienten mit speziellen Mutationen (17p-Deletion, TP53-Mutation), da Ibrutinib für sie schon länger zugelassen ist.

Das Dossier enthält allerdings für keine der drei Fragestellungen Daten, die für die Bewertung geeignet wären. Ein Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist deshalb auch im erweiterten Anwendungsgebiet nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

**Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin**

(Onglyza und Komboglyze, AstraZeneca) bei Typ-2-Diabetes: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Saxagliptin ist für Erwachsene mit Diabetes mellitus vom Typ 2 zugelassen, bei denen Ernährungsumstellung und Bewegung allein einen erhöhten Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Sowohl das Monopräparat als auch die Fixkombination haben bereits 2013 frühe Nutzenbewertungen durchlaufen, die mit befristeten Beschlüssen des G-BA endeten.

Nach Fristende wurden nun neue Dossiers eingereicht: Saxagliptin kann mit Metformin und je nach Indikation mit weiteren Wirkstoffen kombiniert werden, insbesondere mit Insulin und Sulfonylharnstoffen. Der G-BA hat daher für das Monopräparat zwischen vier und für die Fixkombination zwischen zwei Fragestellungen unterschieden und zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt, die aus Sulfonylharnstoffen, Metformin, Humaninsulin und Kombinationen dieser Wirkstoffe bestehen.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Saxagliptin oder Saxagliptin/Metformin für keine der sechs Fragestellungen belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

**Sitagliptin** (Januvia, MSD; Xelevia, Berlin-Chemie) und **Sitagliptin/Metformin**

(Janumet, MSD; Velmetia, Berlin-Chemie) bei Typ-2-Diabetes: *Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin.* Sitagliptin ist für bestimmte Erwachsene mit Diabetes mellitus vom Typ 2 zugelassen, bei denen Ernährungsumstellung und Bewegung allein einen erhöhten Blutzuckerspiegel nicht ausreichend senken. Sowohl das Monopräparat als auch die Fixkombination haben bereits 2013 frühe Nutzenbewertungen durchlaufen, die mit befristeten Beschlüssen des G-BA endeten.

Nach Fristende wurden nun neue Dossiers eingereicht. Das Fazit: Für die freie und die fixe Kombination von Sitagliptin und Metformin gibt es Anhaltspunkte für einen *teils nicht quantifizierbaren, teils beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen.* Für alle anderen Anwendungen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 4.10.2016

**Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa, Gilead Sciences) bei chronischer Hepatitis C: *Anhaltspunkt für Zusatznutzen bei zwei von zehn Indikationen.*

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir ist seit Juli 2016 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. In einer frühen Nutzenbewertung wurde nun untersucht, ob die Kombination den Betroffenen einen Zusatznutzen bietet. Dabei wurde nach dem Typ des Virus (Genotyp 1 bis 6) und dem Zustand der Leber (ohne Zirrhose, mit kompensierter und mit dekomensierter Zirrhose) unterschieden. Demnach ist für acht von zehn Fragestellungen ein Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studiendaten nicht belegt. Bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die mit Viren

## Notizen

des Genotyps 2 infiziert sind, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Patienten mit Infektion durch Viren vom Genotyp 3 gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Mitteilung des IQWiG vom 17.10.2016

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ospemifen** (Senshio, Shionogi)* zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale

Estrogentherapie nicht infrage kommt.

*Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2016).

G-BA-Beschluss vom 20.10.2016

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ramucirumab** (Cyramza, Lilly):*

In Kombination mit Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie: *Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.*

Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroöso-

phagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2016).

G-BA-Beschluss vom 20.10.2016

Bettina Christine Martini, Legau



### Arzneimitteltherapie – Vorschau

**In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:**

Therapie der Neuroborreliose

Neue Ansätze in der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Krankheit

# Pressekonferenz

## Vorhofflimmern im Versorgungsalltag

### Aktuelle Daten zu Apixaban

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Die Versorgungsforschung liefert ergänzende Daten zu klinischen Studien. Die Ergebnisse aus der Versorgungsforschung sind Beobachtungsdaten, die die Effektivität einer Therapie im Versorgungsalltag bewerten. Im Rahmen eines von den Firmen Pfizer/BMS anlässlich der diesjährigen Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) veranstalteten Pressegesprächs wurden aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag zu den Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern präsentiert.

#### NOAKs in amerikanischen Studien ...

Im Rahmen einer großen amerikanischen Beobachtungsstudie wurden die Daten von 125 243 Patienten, die wegen eines nichtvalvulären Vorhofflimmerns antikoaguliert wurden, ausgewertet. Es wurden nach einem entsprechenden „Score Match“ drei Kohorten gebildet. Bei 15 390 Patienten wurde Apixaban (Eliquis®), bei 28 614 Patienten Dabigatran (Pradaxa®) und bei 32 350 Patienten Rivaroxaban (Xarelto®) mit Warfarin verglichen.

Der kombinierte Endpunkt *Schlaganfall* und *systemische Embolie* wurde unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin seltener erreicht (Tab. 1). Bei Dabigatran und Rivaroxaban ergab sich im Vergleich zu Warfarin kein signifikanter Unterschied. Bezüglich *intrakranieller Blutung* waren alle drei NOAKs dem Vitamin-K-Antagonisten überlegen.

Beim Endpunkt *starke Blutung* war das Risiko unter Apixaban und Dabigatran

niedriger als unter Warfarin, bei Rivaroxaban fand sich kein Unterschied im Vergleich zu Warfarin [1].

#### ... und in Deutschland

Ähnlich sind die Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag. Von den 35 013 Patienten, die in eine Beobachtungsstudie einbezogen wurden, erhielten 3138 Dabigatran, 3633 Apixaban, 12 063 Rivaroxaban und 16 179 Phenprocoumon. Die Patienten in der Apixaban- und Phenprocoumon-Gruppe waren etwas älter und hatten eine etwas höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Auch hier zeigte sich, dass unter Apixaban und Dabigatran *Blutungs-*

Tab. 1. Ergebnisse der amerikanischen Beobachtungsstudie [1]

Endpunkt	Schlaganfall + systemische Embolie	Starke Blutung
Apixaban vs. Warfarin	HR 0,67 95%-KI 0,46–0,98, p = 0,04	HR 0,45 %; 95%-KI 0,34–0,59; p < 0,001
Dabigatran vs. Warfarin	HR 0,98 95%-KI 0,76–1,26, p = 0,98	HR 0,79; 95%-KI 0,67–0,94; p ≤ 0,01
Rivaroxaban vs. Warfarin	HR 0,93 95%-KI 0,72–1,19, p = 0,56	HR 1,04; 95%-KI 0,90–1,20; p = 0,60

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

Tab. 2. Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungsalltag [2]

Endpunkt	Starke Blutung	Gastrointestinale Blutungen
Apixaban vs. Phenprocoumon	HR 0,68 95%-KI 0,51–0,91; p = 0,008	HR 0,80 95%-KI 0,39–0,72; p = 0,002
Dabigatran vs. Phenprocoumon	HR 0,76 95%-KI 0,57–1,03; p = 0,080	HR 1,11 95%-KI 0,87–1,42; p = 0,414
Rivaroxaban vs. Phenprocoumon	HR 1,10 95%-KI 0,94–1,28; p = 0,233	HR 1,39 95%-KI 1,20–1,59; p > 0,001

HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

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.

komplikationen seltener, unter Rivaroxaban etwas häufiger auftraten (Tab. 2). Bei den gastrointestinalen Blutungen fand sich eine Risikoreduktion nur unter Apixaban, nicht unter Dabigatran und Rivaroxaban [2].

### Fazit

Daten aus einer amerikanischen und einer deutschen Beobachtungsstudie, die im Rahmen der Versorgungsforschung erhoben wurden, zeigen, dass Apixaban im Vergleich mit einem Vitamin-K-Antagonisten bei der Verhinderung eines Schlaganfalls oder systemischen Embolie Dabigatran und Rivaroxaban überlegen ist. Bei starken Blutungen war Apixaban und Dabigatran Rivaroxaban überlegen; gastrointestinale Blutungen traten unter Apixaban, aber nicht unter Dabigatran und Rivaroxaban seltener auf.

### Quelle

Prof. Michael Näbauer, München; Pressegespräch „Aus der Klinik und aus dem deutschen Versorgungsalltag: Aktuelle Daten zu Apixaban in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern“, im Rahmen der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), 29. August 2016 in Rom, veranstaltet von den Firmen Pfizer/BMS.

### Literatur

1. Yao X, et al.: Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation; J Am Heart Assoc 2016;5:e003725 doi:10.1161/JAH.116.003725 (Zugriff am 03.11.16).
2. Hohnloser SH, et al. Risk of bleeding with non-vitamin k antagonists and phenprocoumon in routine care patients with non-valvular atrial fibrillation, P2608 präsentiert bei ESC 2016 Rom, 28. August 2016

## Arterielle Hypertonie plus Hypercholesterinämie

### Fixe Dreifachkombination verbessert die Adhärenz

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Die Kombination von arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie ist häufig und führt im Vergleich zu einer Monomorbidität zu einer deutlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Eine fixe Dreifachkombination aus Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin vereinfacht die Therapie durch die Verminderung der Tablettenzahl, was wiederum die Adhärenz verbessert, so das Fazit eines von der Firma Servier veranstalteten Pressegesprächs.**

**B**ei 60 % aller Hypertoniker, also zwei Millionen Patienten, besteht gleichzeitig eine Hypercholesterinämie. Im Vergleich zu Hypertonikern ohne Fettstoffwechselstörung ist bei diesen Patienten das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor zwei erhöht; denn das Zusammentreffen dieser beiden Risikofaktoren erhöht das kardiovaskuläre Risiko multiplikativ und kumulativ. Doch bei mehr als jedem zweiten Betroffenen sind die Hypertonie und die Hypercholesterinämie nicht ausreichend eingestellt, obwohl durch eine konsequente zielwertorientierte Therapie eine erhebliche Risikoreduktion erzielt werden kann. Sowohl die Blutdrucksenkung als auch die Reduktion des erhöhten LDL-Cholesterins bewirken jeweils eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 25 %, beides zusammen also um 50 %. Wichtig ist, dass eine solche medikamentöse und lebensdiätetische Prävention früh beginnt und konsequent durchgeführt wird.

### Adhärenz korreliert umgekehrt mit der Tablettenzahl

Entscheidend für diese Untertherapie dürfte sein, dass mit der Anzahl der Tabletten und der Einnahmehäufigkeit die Therapieadhärenz abnimmt. Bei Einnahme einer Tablette täglich liegt sie noch bei 79 %. Sie sinkt bei zwei Tabletten auf 69 % und bei drei Tabletten sogar auf 51 %. Mit anderen Worten: *Die einmal tägliche Gabe fördert die Adhärenz.* Doch das beste

Arzneimittel kann nur wirken, wenn es auch eingenommen wird. Die schlechte Adhärenz lässt sich durch eine Reduktion der Tablettenzahl verbessern und dies führt zu einer Steigerung der Effektivität der Therapie. Mit Triveram® steht eine Fixkombination aus den drei langwirksamen Substanzen Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin zur Verfügung, die diesem Anspruch gerecht wird. Bei den beiden Antihypertensiva ist von einer 24-Stunden-Wirkung auszugehen. Um eine patientenindividuelle Therapie zu ermöglichen, wird die Dreifachkombination in fünf unterschiedlichen Dosierungen angeboten: Atorvastatin/Perindopril/Amlodipin: 10/5/5 mg, 20/5/5 mg, 20/10/5 mg, 20/10/10 mg und 40/10/10 mg. Im Rahmen des Lipid-Arms der ASCOT-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination dieser drei Wirkprinzipien der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall um relativ 42 % gesenkt werden kann im Vergleich zu der Kombination Atenolol, Thiazid und Atorvastatin [1]. Für Atorvastatin 10 mg konnte in entsprechenden Studien eine Senkung des LDL-Cholesterins um durchschnittlich 40 % [2] nachgewiesen werden. Die Kombination Perindopril/Amlodipin führte zu einer effektiven Blutdrucksenkung von 26 mm Hg systolisch und 13 mm Hg diastolisch und zwar unabhängig von der Vortherapie [3].

## Fazit

Die neue dreifache Fixkombination mit den Wirkstoffen Atorvastatin/Perindopril/Amlodipin (Triveram®), für die in früheren Studien eine effektive und anhaltende Wirkung dokumentiert werden konnte, verringert bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie die Zahl der einzunehmenden Tabletten und verbessert so die Adhärenz und damit auch die Effektivität der Therapie.

## Quelle

Professor Ulrich Laufs, Homburg/Saar, Professor Florian Limbourg, Hannover; Pressegespräch „3 Wirkstoffe, 2 Indikationen, 1 Tablette Triveram® – alle in einer!“, München, 16. September 2016, veranstaltet von der Firma. Servier.

## Literatur

1. Watson S, et al. Prevention of coronary and stroke events with perindopril, amlodipine and atorvastatin in combination: sub-group analysis of the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial (ascot) J Hypertens 2014;32(e-Suppl 1):e63.
2. Law MR, et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423–7.
3. Hatala R, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. Clin Drug Investig 2012;32:603–12.

## Intraoperative Hypotonie

# Ältere Menschen sind besonders durch Blutdruckabfall gefährdet

Maria Weiß, Berlin

**Ein intraoperativer Blutdruckabfall ist eine relativ häufige Anästhesiebedingte Komplikation, die in jedem Fall ernst genommen werden sollte. Bei besonders vulnerablen Patientengruppen wie älteren Menschen und Neugeborenen kann die Hypotonie unter Umständen fatale Folgen mit schwerwiegenden Organschäden haben. Auf einem Satellitensymposium auf dem „Hauptstadtkongress Anästhesiologie und Intensivmedizin“ diskutierten Anästhesisten wirksame Gegenstrategien in besonderen intraoperativen Risikosituationen.**

Eine Patientengruppe mit besonderer Gefährdung durch intraoperative Hypotonien sind Neugeborene. Bei zu starken Blutdruckabfällen kann hier unter Umständen ein zytotoxisches Hirnödem mit irreversiblen neurologischen Folgeschäden drohen, wie mehrere Fallberichte gezeigt haben. Möglicherweise sind die bisherigen Blutdruck-Normwerte für Frühgeborene, Neugeborene und Säuglinge zu niedrig angesetzt. Besonders fatal hat sich die Kombination von niedrigem Blutdruck und Hyperventilation erwiesen. Wichtige Hinweise auf eine zerebrale Minderdurchblutung kann die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) liefern. Vor allem sollte der intraoperative Blutdruck bei Kindern in Zukunft ernster genommen werden.

### Hohes Alter wichtiger Risikofaktor

Besonders ältere Menschen mit vorher schon häufig beeinträchtigter Autoregulation sind von einer anästhesiebedingten Hypotension bedroht. Nach einer britischen Untersuchung erleiden etwa 30 % der über 65-jährigen Patienten intraoperativ einen mindestens 10-minütigen Abfall des systolischen arteriellen Blutdrucks (SAP) unter 80 mm Hg, bei einem Drittel sinkt der mittlere arterielle Druck (MAP) während der Operation unter 60 mm Hg [6]. Risikofaktoren für eine intraoperative

Hypotonie sind nach Auswertung einer Schweizer Anästhesie-Datenbank höheres Alter (über 75 Jahre, Odds-Ratio [OR] 6,6), ASA-Risikoklassifikation (> 3; OR 2,6), OP-Dauer (> 6 Stunden; OR 10,6) und die Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie [4].

### Gefahr für Niere, Herz und Gehirn

In einer Studie [3] mit über 5000 Patienten mit nichtkardialen elektiven Operationen war ein MAP unter 60 mm Hg über 20 Minuten (oder < 55 mm Hg über 10 Minuten) mit einem deutlich erhöhten Risiko für ein postoperatives Nierenversagen verbunden.

Auch das Herz ist durch den Blutdruckabfall gefährdet: Bei älteren Patienten wurde nach Gefäßoperationen ein erhöhtes Risiko für postoperative Myokardschäden beobachtet, wenn der MAP kumulativ über mehr als 30 Minuten um 40 % vom Ausgangswert vor Narkoseinduktion abfällt. Dies bedeutet, dass bei hypertonen Ausgangswerten schon Werte kritisch sein können, die häufig noch als „harmlos“ eingeschätzt werden [5].

Mit jeder Minute, in der der MAP während der Operation < 30 % des Ausgangswerts liegt, steigt zudem signifikant das Risiko für einen postoperativen Schlaganfall (OR pro Minute 0,013; p < 0,001) [1].

## Duales Therapieprinzip zur Anhebung des Blutdrucks

Eine Therapieoption bei einem kritischen Blutdruckabfall während der Operation ist bei Erwachsenen die Gabe einer Fixkombination von Cafedrin und Theodrenalin (Akrinor®). Der duale Wirkungsmechanismus gewährleistet eine zuverlässige und lang anhaltende Blutdrucksteigerung bei praktisch unverändertem peripheren Widerstand und mäßig reduzierter Herzfrequenz [2]. Zurzeit werden in einer nichtinterventionellen Vergleichsstudie Akrinor® und Ephedrin verglichen, die beide häufig bei intraoperativer Hypotonie eingesetzt werden.

### Quelle

Prof. Dr. med. Franz-Josef Kretz, Stuttgart, Prof. Dr. med. Andreas Weyland, Oldenburg, Prof. Dr. med. Berthold Bein, Hamburg, Prof. Dr. med. Marc van de Velde, Leuven; Lunchsymposium „Anästhesiebedingte Hypotension bei besonderen Patientengruppen“, veranstaltet von Teva GmbH im Rahmen des Hautstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berlin, 15. September 2016.

### Literatur

1. Bijker JB, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology* 2012;116:658–64.
2. Fachinformation Akrinor®, Stand August 2013.
3. Sun LY, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2015;123:15–23.
4. Taffé T, et al. The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:995–1005.
5. van Waes JRA, et al. Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology* 2016;124:35–44.
6. Wickham A, et al. Care of elderly patients: a prospective audit of the prevalence of hypotension

## Multiple Sklerose

### Der Hirnatrophie Einhalt gebieten

Christine Vetter, Köln

**Bei der Behandlung der multiplen Sklerose (MS) geht es primär darum, die Schubrate zu reduzieren und die Behinderungsprogression möglichst zu stoppen. Die Betroffenen leiden jedoch unter weiteren Symptomen wie der Entwicklung kognitiver Defizite und/oder einer Fatigue, die möglicherweise sogar zur Aufgabe der Berufstätigkeit führen können. Solche „verborgenen Symptome“ der MS ernst zu nehmen, haben Experten beim Workshop „2. MS Special(ists)“ in Berlin gefordert.**

Im Verlauf der Erkrankung entwickelt rund jeder zweite MS-Patient kognitive Störungen. Bis zu 90 % der Betroffenen leiden unter einer Fatigue und 35 bis 50 % unter Depressionen und/oder Ängstlichkeit. Dabei besteht zwischen Ärzten und Patienten eine deutliche Diskrepanz in der Einschätzung der Konsequenzen durch Symptome wie beispielsweise das Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit auf die Lebensqualität. So werden von vielen Ärzten vor allem physische Beeinträchtigungen als belastend erachtet. Für Patienten sind aber in der Regel die mentale Gesundheit, die Vitalität und der allgemeine Gesundheitszustand besonders wichtig.

Kognitive Störungen sind somit ein ernst zu nehmendes Problem bei der MS. Sie betreffen zumeist das verbale sowie das visuelle Kurzzeitgedächtnis, die kognitive Flexibilität und auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Fluidität. Die Beeinträchtigungen können bei allen Verlaufsformen auftreten und manifestieren sich oft schon früh im Krankheitsverlauf. Die Progression ist jedoch in aller Regel langsam und besonders ausgeprägt in den ersten fünf Jahren der Erkrankung. Es ist daher wichtig, schon frühzeitig durch eine effektive Behandlung der Entwicklung kognitiver Defizite entgegenzuwirken. Denn je besser die Kognition erhalten bleibt, umso höher ist in aller Regel die Chance, dass die Patienten berufsfähig bleiben.

### Hirnatrophie signalisiert kognitive Beeinträchtigungen

Ein Surrogatparameter für die Kognition ist die Hirnatrophie, die bei MS-Patienten gegenüber Gesunden beschleunigt ist. Mittels einer effektiven medikamentösen Behandlung kann dem Phänomen entgegengewirkt werden, wie Studien belegen. So wurde für den Wirkstoff Teriflunomid gezeigt, dass unter der Therapie der jährliche Hirnvolumenverlust signifikant um rund 30 % gemindert wird. Beeindruckend ist zudem die Reduktion der Hirnatrophie unter Alemtuzumab, wobei der Hirnvolumenverlust sogar auf den bei Gesunden üblichen Bereich gemindert wird. Neben der medikamentösen Behandlung gibt es weitere Möglichkeiten, den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit zu fördern. Hierzu zählen zum einen ein gezieltes kognitives Training sowie regelmäßige körperliche Aktivität. Diese kann zugleich auch weitere Symptome wie eine Fatigue bessern.

### Anhaltend niedrige Schubrate und geminderte Behinderungsprogression

Dass durch Teriflunomid und Alemtuzumab auch die Schubrate sowie die Behinderungsprogression nachhaltig und langfristig zu mindern ist, belegen die inzwischen vorliegenden Langzeitdaten. So dokumentieren die 13-Jahres-Daten einer Phase-II-Studie zu Teriflunomid eine über den gesamten Beobachtungs-

zeitraum anhaltend niedrige Schubrate sowie einen niedrigen Behinderungsscore EDSS (Expanded disability status scale) zwischen 2 und 3. Bei den MRT-Untersuchungen zeigte sich ebenfalls eine Stabilisierung ohne das Auftreten neuer Gadolinium(Gd)-aufnehmender Läsionen und ohne Zunahme der Gesamtläsionslast.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab, der in zwei Behandlungsphasen

mit fünf und drei Infusionen im Abstand von einem Jahr appliziert wird, ist mittlerweile über fünf Jahre in Studien belegt. Die jährliche Schubrate blieb dabei anhaltend niedrig: 58 % der Patienten erlitten in den Jahren drei bis fünf keinen weiteren Krankheitsschub und 76 % blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ohne Verschlechterung einer bestehenden Behinderung.

Sowohl für Teriflunomid wie auch Alemtuzumab wurde in den Langzeitdaten das

bekannte Sicherheitsprofil bestätigt: In den Extensionsphasen der Studien traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf.

**Quelle**

Priv.-Doz. Dr. Iris-Katharina Penner, Düsseldorf, Priv.-Doz. Dr. Kathrin Gerbershagen, Köln, MS-Workshop „2. MS Special(ists)“, Berlin, 13. Juli 2016, unterstützt von Sanofi-Genzyme.

**Januskinase-Hemmer**

## Orale Therapieoption bei rheumatoider Arthritis

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

**Tofacitinib ist ein oral applizierbarer Hemmer von Januskinasen (JAK), der im November 2012 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als Monotherapie oder in Kombination mit einem konventionellen DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drug) nach Versagen von Methotrexat zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassen wurde und mittlerweile in mehr als 45 Ländern verfügbar ist. Die Zulassung in Europa wird für nächstes Jahr erwartet. Bei einer Pressekonferenz stellte der Hersteller Pfizer aktuelle Daten vor, die beim EULAR-Kongress 2016 in London präsentiert worden waren.**

Die klinische Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität ist nach dem Treat-to-Target-Ansatz Ziel der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Verschiedene Untersuchungen zeigen aber, dass zum einen das Treat-to-Target-Konzept in der Praxis nicht konsequent genug umgesetzt wird und mit den verfügbaren Substanzen zum anderen häufig keine ausreichende Kontrolle der RA erreicht wird.

Die in den letzten Jahren neu eingeführten Substanzen müssen parenteral appliziert werden, Patienten bevorzugen jedoch orale Applikationsformen. Mit dem JAK-Hemmer Tofacitinib (Abb. 1) könnte möglicherweise im nächsten Jahr ein oral applizierbares Antirheumatikum zur Verfügung stehen, das sich in klinischen Stu-

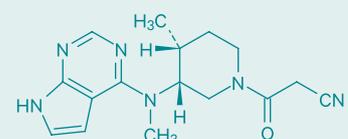
dien sowohl in Monotherapie als auch in Kombination als mindestens vergleichbar gut wie andere moderne Antirheumatika erwiesen hat [siehe Arzneimitteltherapie 2012;30:403–4]. Tofacitinib ist seit November 2012 in den USA bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassen, die auf Methotrexat nicht ausreichend ansprechen, und zwar kann es als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden. Die europäische Zulassungsbehörde hatte allerdings im April 2013 wegen Sicherheitsbedenken die Zulassung nicht empfohlen [1]. Mittlerweile liegen aus Studien Langzeiterfahrungen bis zu acht Jahren vor. Beim diesjährigen Kongress der EULAR in London wurden neue Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des JAK-Hemmers präsentiert.

**Glossar**

**ACR20/50/70** beschreibt eine 20-, 50- bzw. 70%ige Verbesserung der Krankheitsaktivität im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen an den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR).

**Monotherapie gut wirksam**

In einem systematischen Literaturreview wurden 68 Publikationen und elf Kongress-Abstracts zu 45 randomisierten klinischen Studien ab Phase II zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tofacitinib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis analysiert. Dabei erwies sich Tofacitinib in einer Dosierung von zweimal täglich 5 oder 10 mg als ähnlich gut wirksam wie andere Antirheumatika, beispielsweise Tocilizumab (Roactemra®), Etanercept (Enbrel®) oder Adalimumab (Humira®). Auch in Kombination mit Methotrexat war es Methotrexat-Kombinationen mit z. B. Golimumab (Simponi®), Tocilizumab, Infliximab (Re-



**Abb. 1.** Tofacitinib [Pfizer]

micade\*), Abatacept (Orencia\*), Etanercept oder Adalimumab ebenbürtig [2]. Ergebnisse aus dem US-amerikanischen CORRONA-Register deuten ebenfalls darauf hin, dass Tofacitinib in Monotherapie nicht weniger wirksam ist als eine Kombinationstherapie mit Tofacitinib oder TNF- $\alpha$ -Hemmer [3].

Gepoolte Daten von zwei multizentrischen offenen Erweiterungsstudien mit 5 mg beziehungsweise 10 mg Tofacitinib zweimal täglich über 60 Monate mit einer Nachbeobachtungszeit von 96 Monaten belegen eine anhaltende Wirksamkeit bis zu 60 Monaten und ein konsistentes Sicherheitsprofil bis zu 96 Monaten [4]. Schwere unerwünschte Wirkungen, schwere Infektionen und bösartige Tumoren traten im Verlauf der Studien nicht häufiger auf als zu früheren Beobachtungszeitpunkten [5].

### Vergleich mit Adalimumab

In der Phase-III-Studie ORAL Standard waren 717 Patienten mit rheumatoider Arthritis zusätzlich zu Methotrexat mit 5 mg beziehungsweise 10 mg Tofacitinib zweimal täglich, mit 40 mg Adalimumab

alle zwei Wochen oder mit Placebo über zwölf Monate behandelt worden [6]. Die aktiven Therapien waren signifikant wirksamer als Placebo. Die Studie war jedoch nicht auf den statistischen Vergleich zwischen Tofacitinib und Adalimumab ausgelegt.

In einer Post-hoc-Analyse wurde nun der Anteil der Patienten ermittelt, der in den einzelnen Gruppen nach 3, 6, 9 und 12 Monaten ein ACR20-, ACR50- oder ACR70-Ansprechen erreichte [7] (Glossar). Über den gesamten Analysezeitraum hinweg waren die ACR20/50/70-Raten für Tofacitinib 5 mg zweimal täglich numerisch höher als für Adalimumab. Nach sechs Monaten hatten 19,7 % der Patienten im Tofacitinib-Arm ein ACR70-Ansprechen erreicht, im Adalimumab-Arm waren es 9,1 %. Die Raten stiegen bis zum Beobachtungsende weiter, so dass nach 12 Monaten 24,9 % der Patienten in der Tofacitinib-Gruppe und 16,8 % der Patienten unter Adalimumab ein ACR70-Ansprechen erreichten.

Schwere Infektionen waren unter Tofacitinib mit 3,4 % (5-mg-Dosierung) beziehungsweise 4,0 % (10-mg-Dosierung)

häufiger als Adalimumab mit 1,5 %. Derzeit laufen prospektive Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit der beiden Substanzen.

### Quellen

Prof. Dr. Jörn Kekow, Vogelsang-Gommern, Prof. Dr. Klaus Krüger, München, Prof. Dr. Jürgen Wollenhaupt, Hamburg, Pressekonferenz „Pfizer JAK Community: Rheumatoide Arthritis – Auf dem (Signal)Weg zu neuen Therapieoptionen.“ Frankfurt, 1. September 2016.

### Literatur

1. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Xeljanz. 25. Juli 2013.
2. Bergrath E, et al. EULAR 2016. Poster SAT0165. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2):726.
3. Reed GW, et al. EULAR 2016. Poster THU0132. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2):228.
4. Fleischmann R, et al. EULAR 2016. Poster THU0202. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2):2594.
5. Wollenhaupt J, et al. EULAR 2016. Poster THU0185. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2):2525.
6. van Vollenhoven R, et al. N Engl J Med. 2012; 367:508–19.
7. van Vollenhoven R, et al. EULAR 2016. AB0398. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl2):1042.

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

### Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in Deutschland zugelassen

Ute Ayazpoor, Mainz

**Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Anti-VEGF-Vortherapie können ab sofort erstmals mit der Kombination zweier zielgerichteter Substanzen therapiert werden. Die Europäische Kommission hat die zielgerichtete Kombinationstherapie beschleunigt zugelassen, nachdem sich in der globalen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie HOPE 205 das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Zweitlinien-Standard Everolimus allein nahezu verdreifachte [1].**

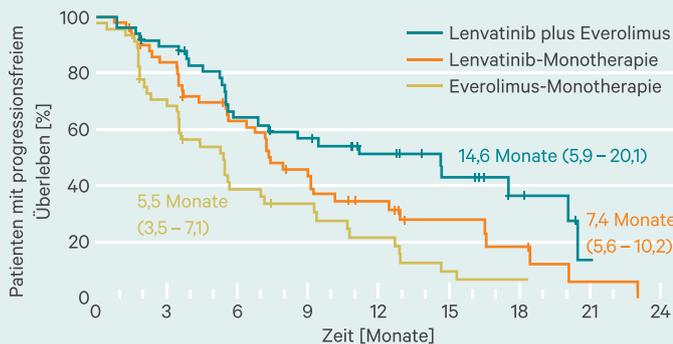
Der Multikinase-Inhibitors Lenvatinib (Kisplyx®) wurde im August 2016 von der EMA in Kombination mit Everolimus (Afinitor®) für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nieren-

zellkarzinom (RCC) nach VEGF(Vascular endothelial growth factor)-Vortherapie zugelassen (Kasten).

In die zulassungsrelevante Phase-II-Studie (Tab. 1)[1] waren 153 Patienten

Tab. 1. Studiendesign von HOPE 205 [nach 1]

Erkrankung	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Studienziel	Wirksamkeit und Dosierung von Lenvatinib plus Everolimus
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase II
Studiendesign	Randomisiert, open Label, parallel
Patientenzahl	153
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lenvatinib plus Everolimus</li> <li>■ Lenvatinib</li> <li>■ Everolimus</li> </ul>
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Eisai Inc
Studienregister-nummer	NCT 01136733 (ClinicalTrials.gov)



Patienten unter Risiko

Lenvatinib plus Everolimus	51	41	27	23	16	10	5	1	0
Lenvatinib-Monotherapie	52	41	29	20	11	6	4	1	0
Everolimus-Monotherapie	50	29	15	11	7	3	1	0	0

**Abb. 1.** Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Lenvatinib plus Everolimus, Lenvatinib-Monotherapie und Everolimus-Monotherapie (Phase-II-Studie HOPE 205) [1]

mit einem klarzelligen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0 oder 1) eingeschlossen, die unter oder innerhalb von neun Monaten nach Anti-VEGF-Erstlinientherapie progredient geworden waren. Sie wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 jeweils oral entweder

- mit Lenvatinib (18 mg/Tag) in Kombination mit Everolimus (5 mg/Tag),
- Lenvatinib (24 mg/Tag) oder
- Everolimus (10 mg/Tag) behandelt.

Die Therapie wurde in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptabler Toxizität durchgeführt.

**Ergebnisse**

Unter der Kombinationstherapie wurden klinisch hochrelevante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS, sekundärer Endpunkt) erzielt. So verlängerte sich das mediane PFS, der primärer Studienendpunkt, im Kombinationsarm gegenüber dem Everolimus-Monotherapiearm statistisch signifikant auf 14,6 vs. 5,5 Monate (p = 0,0005) – unabhängig von der MSKCC-Risikogruppe, der initialen Tumorgröße und der Metastasenlokalisa-

tion (Abb. 1). Gegenüber der Lenvatinib-Monotherapie zeigte sich kein signifikanter Vorteil.

Das Gesamtüberleben (OS, sekundärer Endpunkt) verlängerte sich um 10,1 Monate – von 15,4 unter Everolimus auf 25,5 Monate unter der Kombination. Neben dem PFS und dem OS wurden in der Studie als weitere sekundäre Studienendpunkte die Gesamtansprechraten (ORR) und die Verträglichkeit geprüft. Hier war die Kombination dem Standard mit einer Ansprechraten von 43 % (2 % komplette und 41 % partielle Remission) gegenüber 6 % überlegen. Die Patienten sprachen im Median 13 Monate auf die Kombination versus 8,5 Monate auf Everolimus allein an.

Unter der Kombination zeigten sich erwartungsgemäß die jeweils bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen etwas häufiger als unter Everolimus allein. Während unter der Everolimus-Monotherapie Anämie (12 %), Dyspnoe (8 %), Hypertriglycerinämie (8 %) und Hyperglykämie (8 %) beobachtet wurden, waren die häufigste Grad-3-Nebenwirkungen unter Lenvatinib plus Everolimus Diarrhö (20 %), Fatigue oder Asthenie (14 %) und Hypertonie (14 %). Die unter der Kombination vorrangig gastrointestinalen Nebenwir-

**Es stand in der AMT**

Das metastasierte Nierenzellkarzinom: Neue Behandlungsperspektiven.  
Arzneimitteltherapie  
2016;34:344–8.

kungen sind jedoch durch ein proaktives Management, beispielsweise prophylaktische und begleitende Maßnahmen, gut handhabbar. Zudem kann die Dosis der Kombination individuell ohne Verlust der Wirksamkeit angepasst werden.

**Fazit des Vortragenden**

Angesichts dieser vielversprechenden Phase-II-Daten dürfte die Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Everolimus neben weiteren neuen Substanzen einen hohen Stellenwert in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms bekommen, das heißt gegebenenfalls zum Standard in der Zweitlinientherapie dieses aggressiven und schwer behandelbaren Krebses avancieren. Derzeit sind Phase-III-Studien in Planung.

**Quelle**

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald, Hannover; Fachpressegespräch „Kisplyx® (Lenvatinib) verlängert in Kombination mit Everolimus als erste zielgerichtete Dualtherapie das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“, veranstaltet von Eisai im Rahmen des 68. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), Leipzig, 28. September 2016.

**Literatur**

1. Motzer RF, et al. Lancet Oncol 2015;16:1473–82.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

# Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

## Herausgeber



Prof. Dr. Hans-Christoph Diener  
Essen



Prof. Dr. Roland Gugler  
Karlsruhe



Prof. Dr. Frank Lammert  
Homburg



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs  
Homburg



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



Prof. Dr. Dr. Achim Schmidt  
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 Schölicher, †  
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 Sauße;  
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo  
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. Rolf Rossaint, Aachen  
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz  
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz  
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg  
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin  
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

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

## Urheber- und Verlagsrecht

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

© 2016 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