AMT 31. Jahrgang Heft 9 September 2013

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Neue Therapieansätze bei akuter Herzinsuffizienz

Pharmakotherapie der rheumatoiden Arthritis

Apixaban zur Therapie der venösen Thromboembolie

Polymerasehemmer Sofosbuvir bei Hepatitis C

Clopidogrel plus ASS nach Hochrisiko-TIA

Neue ESH-ESC-Leitlinien zur Hypertonietherapie

Notizen

lernen + punkten AMT Zertifizierte Fortbildung

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

9

PVST · Deutsche Post AG · Entgelt bezahlt · E3763 · Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart · Postfach 10 10 61 · 70009 Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
31. Jahrgang · Heft 9
September 2013

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

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

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

Beirat
Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:
EMBASE
Chemical Abstracts

LA-Med geprüft 2012
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen
bad-drug.com 219

Übersichten

Sebastian Dietz und Karl Werdan, Halle (Saale)
Neue medikamentöse Therapieansätze bei akuter Herzinsuffizienz 220

Zertifizierte Fortbildung 233

Katinka Albrecht, Berlin, und Klaus Krüger, München
Pharmakotherapie der rheumatoiden Arthritis 235
Neues von der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur sequenziellen Therapie der rheumatoiden Arthritis

Klinische Studien

Akute venöse Thromboembolie: Weniger Blutungen mit Apixaban als Erstlinientherapie 242

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 244

Hepatitis C: Erfolg versprechende Ergebnisse mit Sofosbuvir

Therapiehinweise 245

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure: Duale Therapie senkt Schlaganfallrisiko nach Hochrisiko-TIA – Schlaganfall: Frühere Thrombolyse, höherer Nutzen

Kongresse, Symposien, Konferenzen 245

HIV-1-Infektion: Integrasehemmer-basiertes Eintabletten-Regime zugelassen – Alkoholabhängigkeit: Substanz zur Reduktion der Alkohol-Konsummenge bald auf dem Markt – Hypertoniebehandlung: Aktualisierung der ESH-ESC-Leitlinien – Hypertonie: Neue Evidenz für Kombinationen in der Hochdrucktherapie – Bevacizumab: Kein Nutzen beim Glioblastom in der Erstlinientherapie – Unerwünschte Wirkung: Fampridin kann Trigeminusneuralgie verschlechtern – Reizdarmsyndrom mit Obstipation: Linaclotid verbessert abdominelle Schmerzen und Stuhlfrequenz

Notizen 256

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 255

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

bad-drug.com

Für viele Dinge des täglichen Lebens sind die Vereinigten Staaten ein Vorbild für uns Deutsche. Dies gilt insbesondere für die Bereiche Kommunikation (außer Datenüberwachung), Internet, soziale Netzwerke und moderne Kommunikation. Vielen Laien und Patienten gilt das amerikanische Gesundheitssystem immer noch als eines der besten der Welt – auch wenn wir wissen, dass die Ausgaben pro Patient in den Vereinigten Staaten fast doppelt so hoch sind wie in Deutschland und die Ergebnisse deutlich schlechter sind. Darüber hinaus verfügen etwa 30 % aller Amerikaner nicht über eine Krankenversicherung, was sich auch im Rahmen von Obama-Care in den nächsten 15 Jahren nur langsam ändern wird.

Eine für Amerika spezifische Eigenheit ist der Umgang mit tatsächlichen oder vermeintlichen Komplikationen von neu eingeführten und zugelassenen Medikamenten. Im Gegensatz zu Europa ist es dort möglich, dass spezialisierte Rechtsanwalts-Sozietäten Patienten über Zeitungsanzeigen, Werbespots im Radio und Fernsehen sowie auf ihren Websites dazu auffordern, sich bei ihnen zu melden, wenn sie eine irgendwie geartete Nebenwirkung erleiden. Die meisten entsprechenden Webseiten firmieren unter „bad drug“ (z. B. http://www.bad-drug.net/). Die dahinter stehenden Anwalts-Sozietäten versprechen vollmundig umfangreiche finanzielle Kompensationen, egal, ob es sich um vermeintliche Nebenwirkungen von Medikamenten, Medizingeräten oder diagnostische oder therapeutische Prozeduren handelt. Eine der Anwalts-Sozietäten brüstet sich beispielsweise damit, dass sie innerhalb der letzten Jahre für ihre Klienten Schadenersatzsummen in Höhe von 34 Millionen Dollar erwirkt hat (Bad drug recall lawyer).

Ein besonders perfides Beispiel für diese Form des Umgangs mit möglichen Komplikationen betrifft Dabigatran (Pradaxa®). Dabigatran ist in der Zwischenzeit zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten zugelassen. Das Medikament ist in der hohen Dosis besser wirksam als Warfarin und in der niedrigen Dosis vergleichbar wirksam [1]. Besonders eindrucksvoll ist die dramatische Reduktion von intrazerebralen und intrakraniellen Blutungen unter Dabigatran verglichen mit Warfarin [2]. Während nun kaum ein Rechtsanwalt noch ein Patient jemals auf die Idee käme, die Hersteller von Warfarin zu verklagen, wenn es zu einer Blutungskomplikation kommt, wird dies bei jedweder Blutungskomplikation bei Pradaxa gemacht. Dabigatran ist ein hoch wirksames Antikoagulans und führt demgemäß zwangsläufig gelegentlich zu Blutungskomplikationen. Wie in allen Studien belegt, ist allerdings der therapeutische Nutzen bezüglich der Verhinderung von ischämischen Insulten deutlich höher als das Blutungsrisiko.

Wir leben in Europa in dieser Beziehung in einem deutlich besseren System. Hier werden tatsächliche oder vermeintliche Nebenwirkungen neu zugelassener Medikamente umgehend sowohl an die entsprechenden Firmen wie an die Zulassungsbehörde gemeldet. Auf diese Weise kann dann rasch und objektiv festgestellt werden, ob ein neues Medikament tatsächlich in Bezug auf eine bestimmte Nebenwirkung ein erhöhtes Risiko hat und insbesondere, ob Risiken auftreten, die in den randomisierten Studien mit ihrer eingeschränkten Patientenzahl nicht beobachtet wurden. Das System hat allerdings weiterhin erhebliche Mängel, wenn es um medizinische Geräte oder Implantate geht. Hier gibt es in weiten Bereichen noch keine verbindliche Meldepflicht von Komplikationen, sodass Probleme mit neuen operativen oder invasiven Verfahren häufig erst mit langer Latenz beobachtet werden. Hier müsste Waffengleichheit zwischen Medikamenten und Devices hergestellt werden.

Literatur

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
2. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. Stroke 2012;43:1511–7. Epub 2012/04/12.

Hans-Christoph Diener, Essen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue medikamentöse Therapieansätze bei akuter Herzinsuffizienz

Sebastian Dietz und Karl Werdan, Halle (Saale)

Die akute Herzinsuffizienz ist der häufigste Grund für eine Krankenhauseinweisung bei über 65-Jährigen, mit einer Krankenhaussterblichkeit von ca. 10 % und einer Ein-Jahres-Letalität bis zu 30 %. In Abhängigkeit von der Form der kardialen Dekompensation besteht die Therapie in der Gabe von Sauerstoff, Diuretika, Nitraten, Opiaten und – bei Hypotonie und Schock – Inotropika und Vasopressoren. Mehrere neue Therapiekonzepte – Ultrafiltration, natriuretische Peptide, Blockade von Endothelin A-Typ-, B-Typ-, Vasopressin-V_2- und Adenosin-A_1-Rezeptoren sowie Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase – haben in randomisierten kontrollierten Prognosestudien keine günstigen oder inakzeptable unerwünschte Wirkungen gezeigt. Von den weiteren, in Erprobung befindlichen neuen Substanzen hat Serelaxin, ein rekombinantes humanes Relaxin-2, in der RELAX-AHF-Studie die bisher Erfolg versprechendsten Ergebnisse gezeigt, mit einer signifikanten Besserung der Dyspnoe (primärer Endpunkt) und einer 37%igen, signifikanten Senkung der 180-Tage-Letalität (prospektiver Sicherheits-Endpunkt); allerdings auch mit fehlender Reduktion der 60-Tage-Letalität und 60-Tage-Rehospitalisierung (sekundärer Endpunkt). In der RELAX-AHF-Folgestudie wird die Senkung der 180-Tage-Letalität durch Serelaxin als primärer Endpunkt ausgewertet.

Arzneimitteltherapie 2013;31:220–32.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Akute Herzinsuffizienz: ein unterschätztes Problem!

Eine akute Herzinsuffizienz liegt vor, wenn es beim Patienten akut zu bedrohlichen Symptomen wie hochgradiger Luftnot infolge von Lungenstauung, Ödemen und Schwäche kommt, hervorgerufen durch eine akute Verschlechterung einer meist schon seit längerer Zeit bestehenden gestörten Pumpfunktion des Herzens.

Eine akute Herzinsuffizienz erfordert sehr häufig eine Krankenhauseinweisung; 2007 betraf dies in Deutschland 335 000 Patienten (445/10^5), mit vergleichbar vielen Todesfällen (49 000, 60/10^5) wie für den Herzinfarkt, und mit Krankheitskosten im Jahr 2006 von 2,9 Milliarden Euro [36]. Da die Herzinsuffizienz eine typische Erkrankung älterer Menschen ist, nehmen auch die Krankenhauseinweisungen wegen einer erstmaligen akuten Herzinsuffizienz (20–35 %) und – häufiger – die Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (65–80 %) mit dem Alter zu: Bei über 65-jährigen Patienten ist sie die häufigste Ursache der Krankenhauseinweisung.

Die akute Herzinsuffizienz präsentiert sich unter verschiedenen Erscheinungsformen [11, 17, 18]: Quantitativ dominieren die dekompensierte Linksherzinsuffizienz (40 %) und das Lungenödem (40 %), gefolgt vom kardiogenen Schock (10 %) als der schwersten Form der akuten Herzinsuffizienz, wohingegen das hypertensive Herzversagen und das Rechtsherzversagen mit je 5 % eher seltene Ursachen sind.

Als wesentliche auslösende Faktoren sind das akute Koronarsyndrom (40 %), Arrhythmien (25 %), Infektionen (15 %) und fehlende Medikamenteneinnahme (15 %) zu nennen.

Jede kardiale Dekompensation hinterlässt Schäden (**Abb. 1**): Es kommt zur Abnahme der Herzfunktion, zur weiteren Einschränkung der Lebensqualität und zur Verschlechterung der Prognose: Die Krankenhaussterblichkeit liegt bei 12 % [11], die 6-Monate- und Ein-Jahres-Sterblichkeit bei 20 % bzw. bei 30 bis 40 % und die 90-Tage-Rehospitalisierungsrate bei 15 bis 30 % [38]. Demzufolge kann die Therapie der akuten Herzinsuffizienz nicht nur die Symptomlinderung des Patienten und die Rekompensation zur Aufgabe haben, sondern vor allem auch die Verhinderung der durch die Dekompensation eintretenden prognoserelevanten Organschäden (**Abb. 1**).

Dr. med. Sebastian Dietz, Prof. Dr. med. Karl Werdan, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Department für Innere Medizin und Herzzentrum, Universitätsklinikum Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle (Saale), E-Mail: karl.werdan@uk-halle.de

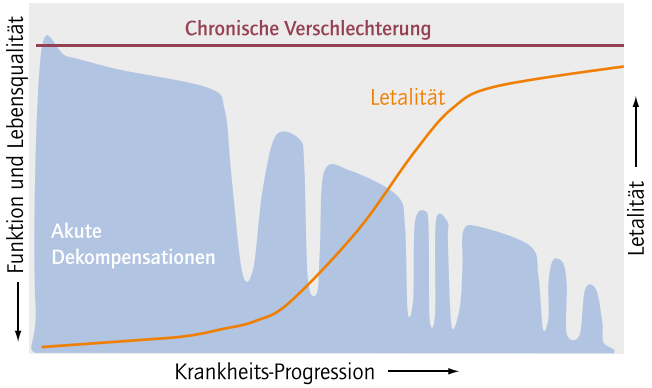


Abb. 1. Patienten mit Herzinsuffizienz befinden sich auf einer Abwärtsspirale mit häufigen Hospitalisierungen und hoher Letalität [mod. nach 18];
Die zunehmende Frequenz akuter Dekompensationen mit konsekutiver Krankheits-Progression führt zur häufigen Hospitalisierung und einem erhöhten Letalitätsrisiko. Mit jeder akuten Dekompensation trägt die resultierende Myokardschädigung zur progressiven linksventrikulären Dysfunktion bei.

Leitliniengerechte symptomatische Therapie: der aktuelle Standard

Die aktuelle leitliniengerechte [49] Behandlung der akuten Herzinsuffizienz mit Schwerpunkt Lungenödem und Linksherzdekompensation ist in **Abbildung 2** wiedergegeben. Neben der kausalen Therapie fokussiert die symptomatische Initialbehandlung auf die Beseitigung von *Dyspnoe* mittels eines Schleifendiuretikums (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad B, siehe **Kasten**; etwa das 2,5-Fache der vorbestehenden oralen Dosis) und von *Angst und Stress* mittels Opiaten (IIa/C; 4–8 mg Morphin + 10 mg Metoclopramid) sowie auf die Behandlung der *Hypoxämie* (S_aO_2 < 90 %, paO_2 < 60 mm Hg bzw. < 8,0 kPa) mit Sauerstoffgabe (I/C), nichtinvasiver (IIa/B) bzw. invasiver Beatmung.

Das weitere Vorgehen richtet sich nach der Höhe des systolischen Blutdrucks:

- Bei Werten *über 110 mm Hg systolisch* wird der Einsatz von Vasodilatatoren – im Wesentlichen Nitraten (IIa/B) und Nitroprussidnatrium (IIb/B) empfohlen [49] (Beginn mit Glyceroltrinitrat 10 µg/min, Dosisverdopplung alle 10 Minuten je nach Symptomatik, Dosen > 100 µg/min sind selten erforderlich).
- Liegt der *systolische* Blutdruck dagegen *unter 85 mm Hg* und besteht klinisch ein Schockzustand (Zentralisation mit kühler, blasser Haut, schwachem Puls, Oligurie, Delir, Myokardischämie), so wird von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft [49] ein Inotropikum (z. B. Dobutamin) (IIa/B) empfohlen, und erst in zweiter Linie – bei nicht ausreichendem Ansprechen – ein Vasopressor (Dopamin, Noradrenalin) (IIb/B).

Während die Europäische Kardiologische Gesellschaft als Vasopressor sowohl Dopamin als auch Noradrenalin empfiehlt, legt sich die deutsch-österreichische S3-Leitlinie zum infarktbedingten kardiogenen Schock [53] eindeutig bei

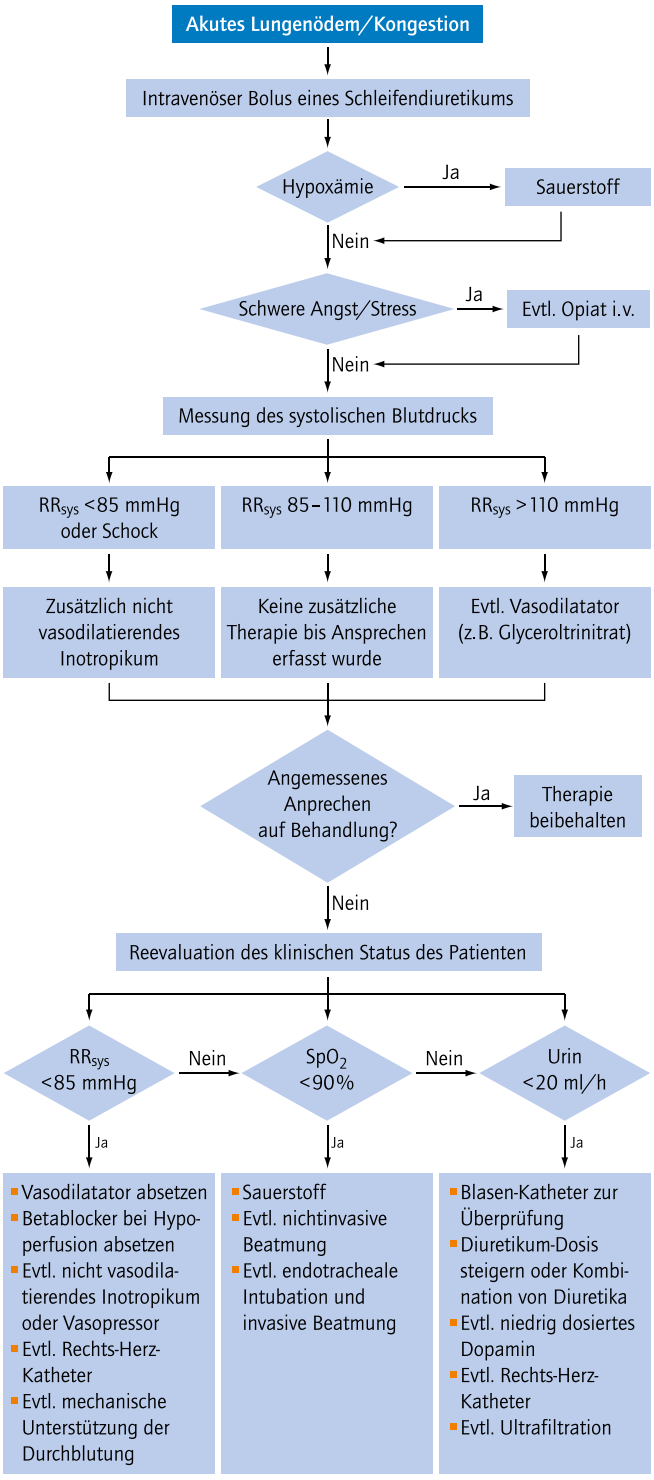


Abb. 2. Algorithmus der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie: Therapie des akuten Lungenödems/der akuten Herzinsuffizienz [aus 49];
SpO_2: periphere Sauerstoffsättigung

Klassifizierung von Leitlinienempfehlungen

Empfehlungsklassen
- Klasse I: Wird empfohlen, ist indiziert
- Klasse IIa: Sollte in Betracht gezogen werden
- Klasse IIb: Kann in Betracht gezogen werden
- Klasse III: Wird nicht empfohlen

Evidenzgrade
- Grad A: Ergebnisse mehrerer randomisierter klinischer Studien oder Metaanalysen
- Grad B: Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie oder von großen nichtrandomisierten Studien
- Grad C: Expertenkonsens und/oder Ergebnisse kleiner Studien, retrospektiver Studien oder Register

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

Studienglossar

ALARM-HF	Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment
SHIFT	Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial
MODIFY	Reducing Elevated Heart Rate in Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) by Ivabradine
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
CARRESS-HF	Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
IABP-SHOCK II	Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
ASCEND-HF	An Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure
SURVIVE	The Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support
EVEREST	Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan
PROTECT	Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function
VERITAS	The Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Studies

dieser Schockform auf Noradrenalin fest. Bei Patienten mit kardialer Dekompensation (RR_{syst} < 85 mm Hg), die regelmäßig Betablocker einnehmen, wird auf die Möglichkeit einer Levosimendan-Gabe (oder eines Phosphodiesterasehemmstoffs) zur Kompensation der Betablockade hingewiesen (IIb/C).

Leitliniengerechte symptomatische Therapie: Erkenntnisse aus dem ALARM-HF-Register

In einem großen europäischen Register von 4953 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (ALARM-HF; siehe **Studienglossar**) [33] erhielten 90 % der Patienten ein Diuretikum, 40 % einen i. v. Vasodilatator (ausschließlich Nitrate: 76 % Glyceroltrinitrat, 19 % Isosorbid-Dinitrat) sowie 40 % Inotropika und Vasopressoren. Durch Bildung von sogenannten Propensity-gematchten Patientenpaaren ließen sich wichtige Informationen aus diesem Register herausarbeiten.

Vor allem Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck scheinen von intravenösen Nitraten zu profitieren

Während im ALARM-HF-Register die Krankenhaussterblichkeit der nur mit Diuretika behandelten Patienten bei 11,0 % lag, betrug die der zusätzlich mit Vasodilatatoren (VD) behandelten Patienten nur 7,8 %. Der „Vasodilatatoren-Effekt" auf die Letalität war dabei umso größer, je niedriger der systolische Blutdruck (RR_{syst}) der Patienten war [33]:

- RR_{syst} > 119 mm Hg: Letalität ohne VD ca. 5 %, kein günstiger VD-Effekt erkennbar
- RR_{syst} 100–119 mm Hg: Letalität ohne VD etwa 20 %; Hazard-Ratio (HR) mit VD: 0,68
- RR_{syst} < 100 mm Hg: Letalität ohne VD etwa 35 %; HR mit VD 0,53

Die Konsequenz aus diesen Registerdaten ist, dass vor allem diejenigen Patienten mit niedrigem systolischem Blutdruck – unter engmaschigem hämodynamischen Monitoring – von einer Vasodilatatoren-Therapie profitieren könnten, die wir bisher aus Angst vor nicht beherrschbaren Blutdruckabfällen von dieser Therapie ausschließen.

Je mehr Inotropika und Vasopressoren wir einsetzen (müssen), umso ungünstiger ist die Prognose

Zweifellos sind Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, bei denen wir Inotropika und Vasopressoren einsetzen, kränker als diejenigen Patienten, bei denen wir auf diesen Einsatz verzichten können. Andererseits müssen wir aber auch davon ausgehen, dass wir durch die unerwünschten Wirkungen von Inotropika und Vasopressoren (z. B. Arrhythmien, Mikrozirkulationsstörungen) die Prognose unserer Patienten weiter verschlechtern [1, 6, 34, 43, 48]. Diese Befürchtung wird auch eindrucksvoll durch die Daten des ALARM-HF-Survey [33] bekräftigt: Die mit Dobutamin oder Dopamin behandelten Patienten haben eine 1,5-fach höhere Letalität und die mit Noradrenalin oder Adrenalin behandelten sogar eine 2,5-fach höhere Sterblichkeit als Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, bei denen keine Catecholamine eingesetzt wurden.

Welche Schlüsse können wir daraus ziehen? Wir wissen, dass mit Catecholaminen behandelte Patienten eine ungünstige Prognose haben. Wir sollten wohl möglichst „nur" mit Inotropika auskommen und auf Vasopressoren – soweit möglich – verzichten. Beim infarktbedingten kardiogenen Schock wären also Dobutamin als Inotropikum und – falls erforderlich – Noradrenalin als Vasopressor einzusetzen [53]. Und wir sollten uns strikt an die Leitlinienindikationen halten: Inotropika und Vasopressoren sind nur indiziert bei Zeichen der *Zentralisation und Hypoperfusion*, erkennbar am niedrigen systolischen Blutdruck, an klinischen Zeichen („kalt und feucht"), echokardiographisch am vergrößerten, schlecht pumpenden linken Ventrikel und hämodynamisch anhand eines stark erniedrigten Herzzeitvolumens. Dagegen werden Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion („diastolischer" Herzinsuffizienz) in der Regel nicht von Inotropika profitieren.

Ist Levosimendan eine positive Ausnahme?

Überraschenderweise folgt die Zusatztherapie mit dem inotropen und gleichzeitig vasodilatierenden Calciumsensitizer Levosimendan im ALARM-HF-Survey [33] nicht dem negativen Trend der Catecholamine (siehe oben): Selbst im adjustierten Propensity-Modell – unter Berücksichtigung zahlreicher Einflussfaktoren – zeigte die zusätzliche Behandlung mit Levosimendan keinen ungünstigen Effekt (HR 0,98). Noch deutlicher wird der Unterschied zwischen Levosimendan und Catecholaminen, wenn man die Krankenhaussterblichkeit der ausschließlich mit Levosimendan ohne Catecholamine behandelten Patienten mit derjenigen der mit Catecholaminen ohne Levosimendan behandelten Patienten vergleicht: Hier liegt das HR bei 0,25 zugunsten von Levosimendan.

Dieser günstige Effekt des Inotropikums Levosimendan im Vergleich zu Catecholaminen überrascht insofern, als

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

in der randomisierten SURVIVE-Studie [32] Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin bei 1327 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz die 180-Tage-Letalität nicht signifikant senken konnte (HR 0,91; p=0,40).

Andererseits stehen die günstigen Effekte von Levosimendan im ALARM-HF-Survey im Einklang mit

- der Überlegenheit von Levosimendan im Vergleich zum Phosphodiesterase-3-Hemmer Enoximon bei Patienten mit Catecholamin-refraktärem infarktbedingtem kardiogenem Schock in einer kleinen randomisierten Studie [15, 53]
- der Überlegenheit von Levosimendan gegenüber Dobutamin (5-Tage-Letalität: HR 0,29) bei mit Betablocker vorbehandelten Patienten mit akuter Herzinsuffizienz [31]
- seiner günstigen Wirkung bei Catecholamin-refraktärem Rechtsherzschock im Rahmen einer Beobachtungsstudie [41]
- der Metaanalyse-Einschätzung der Wirksamkeit von Levosimendan bei akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock im kardiologischen und im herzchirurgischen Bereich [25].

Insofern ist nachvollziehbar, dass nicht wenige Intensivmediziner – die Autoren eingeschlossen – das zwar in Österreich, aber nicht in Deutschland zugelassene Levosimendan (Simdax®) bei Catecholamin-refraktärem kardiogenem Schock in ausgewählten Fällen einsetzen, durchaus im Einklang mit den Leitlinien [49, 53]. Diese Bemühungen sind umso mehr nachvollziehbar, als ein bisheriger Hoffnungsträger – die intraaortale Ballonpulsation (IABP) – in der IABP-SHOCK-II-Studie die Letalität bei der häufigsten kardiogenen Schockform (infarktbedingter kardiogener Schock) nicht senken konnte [50].

Aktuelle Studien zu alten und neuen Medikamenten

Bei der hohen Morbidität und Letalität des Krankheitsbildes *Akute Herzinsuffizienz* und den unbefriedigenden Ergebnissen der evidenzbasierten Therapie ist es nicht verwunderlich, dass die Bemühungen, bessere Therapiekonzepte zu finden, weitergehen.

Diuretika

„Dropsy", die Wassersucht, dominiert das klinische Bild der dekompensierten Herzinsuffizienz. Das beschrieb bereits vor mehr als 200 Jahren William Withering in seinem Buch „An Account of the Foxglove and Some of its Medical Uses with Practical Remarks on Dropsy and other Diseases" (1785), auch wenn er den therapeutischen Angriffspunkt der Blätter des Roten Fingerhuts nicht am Herzen, sondern in der Niere sah. Heutzutage ist Digitalis kein Notfallmedikament mehr zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz, sieht man vom tachykarden Vorhofflimmern einmal ab. Vielmehr stehen heutzutage Schleifendiuretika am Beginn unserer therapeutischen Bemühungen (**Abb. 2**) [9], vor allem um dem Patienten die Luftnot zu nehmen, wohingegen eine prognoseverbessernde Wirkung der Diuretika bisher noch nicht gezeigt worden ist.

Bis vor kurzem wussten wir aber nicht einmal, ob Schleifendiuretika als Bolus oder als kontinuierliche Infusion gegeben werden sollten, und ob eine hohe Diuretika-Dosis günstigere Wirkungen zeigt als eine niedrige. Seit der Publikation des DOSE-Trial [10] gibt es darauf Antworten: In einem 2×2-faktoriellen Design wurden insgesamt 308 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz für 72 Stunden randomisiert mit intravenösem Furosemid behandelt, entweder gegeben als 12-stündlicher Bolus oder als kontinuierliche Infusion. Zudem wurde jeweils eine „niedrige Dosis" (initial entsprechend der bisherigen oralen Furosemid-Äquivalent-Dosis) oder eine „hohe Dosis" (initial entsprechend der 2,5-fachen bisherigen oralen Furosemid-Äquivalent-Dosis) eingesetzt. Für die primären Endpunkte – generelle Einschätzung der Symptome mittels einer visuellen Analog-Skala und Serumcreatinin, jeweils nach 72 Stunden – fand sich bei den unterschiedlichen Dosierungen und Anwendungsformen kein signifikanter Unterschied, ebenso wenig wie bei dem sekundären Endpunkt „Kombination aus Tod, Rehospitalisierung oder Aufsuchen der Notaufnahme innerhalb von 60 Tagen". Eine etwas bessere Dyspnoe-Erleichterung und ein etwas stärkerer Flüssigkeitsentzug nach drei Tagen in der Hochdosis-Gruppe wurden mit einem etwas stärkeren Creatinin-Anstieg erkauft. Insgesamt kommen die Autoren erwartungsgemäß zu dem Schluss, dass Applikationsweg (12-Stunden-Bolus vs. kontinuierliche Infusion) und gewählter Dosisbereich von Furosemid vergleichbare Therapieergebnisse bringen [10].

Ultrafiltration

Immer wieder berichten Kasuistiken bei schwerst hydropischen, dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten durch den Einsatz von Ultrafiltrationstechniken über eindrucksvolle Ödemausschwemmungen [40]. Der aktuellen CARRESS-HF-Studie [3] blieb es allerdings vorbehalten, den Stellenwert der Ultrafiltration bei akuter Herzinsuffizienz im Rahmen einer kontrollierten Studie zu überprüfen (**Abb. 3**). 188 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und kardiorenalem Syndrom wurden randomisiert zur Erzielung einer optimalen Flüssigkeitsbilanzierung entweder einer kontrollierten Diuretika-Therapie (im Median für 92 Stunden) oder einer Ultrafiltration (200 ml/Stunde, im Median 40 Stunden) zugeführt. Primärer bivariater End-

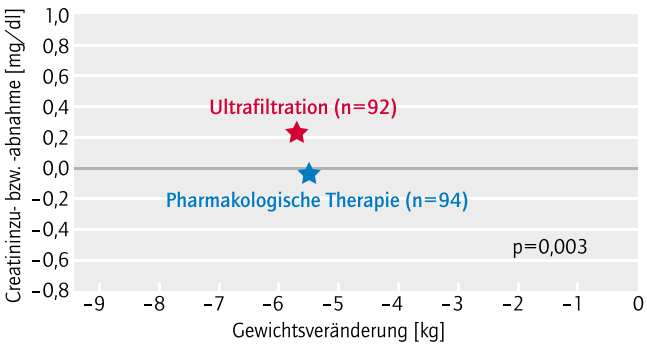


Abb. 3. CARRESS-HF (Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure) [mod. nach 3];
Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und kardiorenalem Syndrom wurden entweder einer kontrollierten Diuretika-Therapie (im Median für 92 Stunden) oder einer Ultrafiltration (200 ml/Stunde, im Median 40 Stunden) zugeführt. Primärer bivariater Endpunkt war die Änderung des Körpergewichts sowie des Serumcreatinins nach 96 Stunden (p=0,003).

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

punkt war die Änderung des Körpergewichts sowie des Serumcreatinins nach 96 Stunden (**Abb. 3**).
Die Änderung des Körpergewichts war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Diuretika-Gruppe: Δ 5,5 kg; Ultrafiltrationsgruppe: Δ 5,7 kg; p=0,58). Das Serumcreatinin blieb in der Diuretika-Gruppe weitgehend unverändert (Δ –0,04 mg/dl), wohingegen es in der Ultrafiltrationsgruppe um 0,23 mg/dl anstieg (p=0,003). Der klinische Verlauf während des Krankenhausaufenthalts war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich; ebenso die 60-Tage-Letalität (p=0,47) mit 13% (Diuretika-Gruppe) und 17% (Ultrafiltrationsgruppe). Lediglich die 60-Tage-Komplikationsrate (Nierenversagen, Blutungs- und Katheterkomplikationen) war mit 72% in der Ultrafiltrationsgruppe höher als in der Diuretika-Gruppe mit 57% (p=0,03). Den CARRESS-HF-Daten zufolge bietet die kostenintensive Ultrafiltration bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz keine Vorteile im Vergleich zu einer kontrollierten Diuretika-Therapie.

Neue Inotropika in klinischer Erprobung

Trotz der wenig ermutigenden therapeutischen Bilanz von catecholaminergen, positiv inotropen Substanzen (siehe oben) geht die Suche nach Inotropika weiter [19, 34]. Allerdings sucht man nicht weiter nach Substanzen, die über den Beta-Adrenozeptor der Herzmuskelzelle die Adenylatcyclase stimulieren oder die Phosphodiesterase 3 hemmen und dadurch den intrazellulären Gehalt an zyklischem Adenosinmonophosphat und die zelluläre Konzentration freier Calcium-Ionen erhöhen; in der Folge kommt es zur Steigerung der Kontraktionskraft, aber auch des Energie- und Sauerstoffverbrauchs des Herzens sowie der Arrhythmieneigung. Vielmehr versucht man, Substanzen zu entwickeln, die durch direkte Interaktion mit dem kontraktilen Apparat positiv inotrop wirken oder ohne Steigerung des O_2-Verbrauchs die Kontraktionskraft des Herzens verbessern können. **Tabelle 1** zeigt mehrere dieser Kandidaten, die zur Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz in klinischer Erprobung sind.

Tab. 1. Inotropika bei dekompensierter Herzinsuffizienz in Erprobung

Wirkstoffgruppe/ Wirkungsmechanismus	Wirkungen
SERCA-2a-Gentransfer und -Aktivatoren	↑ SR-Ca^{2+}
Ryanodin-Rezeptor-Stabilisatoren	Hemmen Ca^{2+}-Leakage aus SR, verbessern diastolische Funktion
Kardiale Myosin-Aktivatoren (Omecamtiv mercabil)	↑ Myosin-Aktin-Interaktion führt zu ↑ Systolendauer
Na^+/K^+-ATPase-Hemmer (Istaroxim)	↑ zytosolisches Ca^{2+} aktiviert SERCA mit ↑ Ca^{2+}-Aufnahme in SR während Diastole: bessere Relaxation und ↑ Ca^{2+}-Freisetzung in der Systole
Urocortin 2,3 (via myokardiale und vaskuläre CRF2-Rezeptoren)	Herzzeitvolumen ↑, Vorlast ↓, Nachlast ↓
HNO-Donatoren	Inodilatoren, positiver inotroper und lusitroper Effekt
Energetisch-metabolische Modulatoren	Fettsäure-Oxidation ↓ ⇒ Glucose-Oxidation ↑, Glykolyse (Pyruvat) ↑

CRF: Corticotropin-releasing Faktor; SERCA: sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase; SR: sarkoplasmatisches Retikulum.
Erläuterungen siehe Text.

SERCA2a-Gentransfer und SERCA2a-Aktivatoren

SERCA 2a, die Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums, ist für den Rücktransport zytoplasmatischer Calciumionen in das sarkoplasmatische Retikulum (SR) in der frühen Diastole verantwortlich. SERCA 2a ist bei Herzinsuffizienz herunterreguliert, sodass die SR-Ca^{2+}-Speicher weniger gefüllt sind. Die Folge ist eine verminderte Ca^{2+}-Freisetzung bei der nächsten Systole, mit einer konsekutiven Minderung der Kontraktionskraft.
Zwei Ansätze wurden bisher zur Regenerierung der SERCA-2a-Aktivität genutzt:

- Mittels intrakoronar appliziertem adenoviralem SERCA-2a-Gentransfer konnte in einer randomisierten Studie mit 39 herzinsuffizienten Patienten über 12 Monate eine Verbesserung verschiedener klinischer Parameter inklusive der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sowie einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts in der Hochdosis-SERCA-2a-Gruppe vs. Plazebo gezeigt werden [22]
- Kleinmolekulare SERCA-2a-Modulatoren können Sauerstoffaufnahme und Kontraktilität steigern, ohne erhöhten Energieverbrauch [19, 34].

Ryanodin-Rezeptor-Stabilisatoren

Die Sympathikusaktivierung führt zu einer exzessiven Phoshorylierung des Ryanodin-Rezeptors (RyR) 2 und Abdissoziation des stabilisierenden Calstabin 2, mit der Konsequenz einer Ca^{2+}-Leakage aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. RyR-2-Stabilisatoren vom 1,4-Benzothiazepin-Typ zur Behandlung der Herzinsuffizienz, möglicherweise auch der diastolischen Herzinsuffizienz, befinden sich derzeit in klinischen Phase-I/II-Studien in Erprobung [19, 20, 34].

Kardiale Myosin-Aktivatoren: Omecamtiv mercabil

Der Myosin-Aktivator Omecamtiv mercabil verlängert die zyklusabhängige Myosin-Aktin-Interaktion und führt damit zu einer Verlängerung der Systolendauer und des Schlagvolumens ohne Änderung der zellulären Ca^{2+}-Konzentration und der Kontraktionsgeschwindigkeit. Bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz führte Omecamtiv mercabil zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der systolischen Auswurfzeit, des Schlagvolumens und des Herzindex, verbunden mit einer Abnahme der Herzfrequenz. Die Sorge vor einer Minderung der Koronarperfusion infolge der Verkürzung der Diastolenzeit scheint sich nicht zu bestätigen [14, 19, 34].

Na^+/K^+-ATPase-Hemmer: Istaroxim

In der Horizon-HF-Studie (120 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurffraktion ≤35%) [2, 19, 34, 42] zeigte der Na^+/K^+-ATPase-Hemmer Istaroxim mit positiv inotropen und positiv lusitropen Eigenschaften günstige hämodynamische Effekte: eine Abnahme des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) und der diastolischen Steifheit des linken Ventrikels, ver-

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

bunden mit einer Steigerung des Herzindex und einem Anstieg des systolischen Blutdrucks.

Urocortin

Die Urocortine 1–3 gehören zur Corticotropin-releasing-Faktor-(CRF-)Peptid-Familie. Sie entfalten ihre Wirkung über die CRF-Rezeptoren 1 (nur im Gehirn) und 2 (u. a. Herz und Gefäße). Die für den Einsatz bei Herzinsuffizienz relevanten Urocortine 2 und 3 binden selektiv an den CRFR 2. In tierexperimentellen Herzinsuffizienz-Modellen steigern Urocortin 2 und 3 das Herzzeitvolumen und senken die Nachlast, den linksatrialen Druck und den Blutdruck, verbunden mit neurohumoralen Effekten sowie einer gesteigerten Diurese, Natriurese und Creatinin-Clearance. Beide Urocortine werden derzeit in größeren Herzinsuffizienzstudien untersucht [16, 34].

Nitroxyl-(HNO-)Donatoren

Endogenes Nitroxyl (HNO) [19] ist ein gasförmiger Inodilatator mit sowohl Guanylatcyclase-abhängigen als auch -unabhängigen vasorelaxierenden Eigenschaften ohne Toleranz- oder Tachyphylaxie-Entwicklung. Von noch größerem Interesse als die vasodilatierende sind die positiv inotrope und lusitrope Wirkung des HNO, die wohl auf eine verstärkte Ca^{2+}-Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum infolge von Phospholamban- oder SERCA-2a-Interaktionen zurückzuführen sind [19]. Klinische Studien mit adäquaten HNO-Donatoren haben begonnen [19].

Energetisch-metabolische Modulatoren

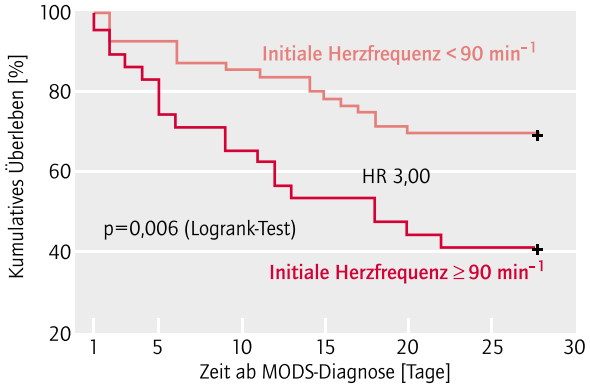
Kontraktionskraft-steigernde Effekte von Dichloracetat, Insulin-Kalium-Glucose-Infusionen und Pyruvat wurden bei akuter Herzinsuffizienz beschrieben [19, 51]. Ein interessanter Ansatz energetisch-metabolischer Modulatoren zur Energieproduktion ist die verstärkte Nutzung der Glucose-Oxidation bei gleichzeitiger Drosselung der Fettsäure-Oxidation, da die Glucose-Oxidation weniger Sauerstoff pro ATP-Synthese benötigt. Ursprünglich als Antianginosa entwickelt, scheinen diese Modulatoren auch bei Herzinsuffizienz wirksam zu sein. Dieser metabolische Shift lässt sich erzielen durch Hemmung der mitochondrialen Carnitin-Palmitoyl-Transferase I mittels Etomoxir und Perhexilin, aber auch durch andere Mechanismen, die den hämodynamisch günstigen Effekten weiterer energetisch-metabolischer Modulatoren wie Trimetazidin, Ranolazin und Glucagon-like-Peptide 1 zugrunde liegen [34, 51]. Überzeugende Ergebnisse, die eine breite Anwendung zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz rechtfertigen würden, stehen allerdings mit diesen energetisch-metabolischen Modulatoren noch aus.

Senkung einer inadäquat hohen Herzfrequenz als Therapieprinzip?

Kardiovaskuläre Ereignisse und Letalität korrelieren mit der Höhe der Ruhe-Herzfrequenz. Das gilt sowohl bei Herzgesunden [23] als auch bei Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter systolischer Auswurffraktion [12] sowie bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz [5, 13]. Die „Behandlung" dieses Risikofaktors durch Senkung einer inadäquat hohen Herzfrequenz mittels Betablocker [29] und/oder dem selektiven Schrittmacherkanal-(I_f)Blocker Ivabradin [4, 12, 44, 52] reduziert Symptome und senkt Morbidität sowie Letalität. So ließ sich in der SHIFT-Studie bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz und einer Herzfrequenz ≥75/min mit der angestrebten Ivabradin-Dosis von 2-mal 7,5 mg p. o./Tag die Herzfrequenz innerhalb von 28 Tagen von 84,3±9,1/min um 17,5±11,5/min senken. Diese Herzfrequenzsenkung war mit einer Reduktion der kardiovaskulären Letalität um 17% und der Herzinsuffizienz-Letalität um 39% verbunden [4].

Auch für die akute Herzinsuffizienz ist die Herzfrequenz von prognostischer Relevanz: In dem französischen OFICA-Register [26, 27] war die Ein-Jahres-Letalität der 1658 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (36% mit erhaltener linksventrikulärer Funktion) abhängig von der Entlassungs-Herzfrequenz: In der untersten Herzfrequenz-Tertile (<64/min) lag sie bei 29,7% und in der höchsten (>80/min) bei 37,7% (HR 1,41; p=0,01). Ob allerdings eine therapeutische Herzfrequenzsenkung nach überstandener akuter Herzinsuffizienz die Prognose ebenso wie bei chronischer Herzinsuffizienz verbessern kann, ist studienmäßig bisher nicht belegt.

Todesursache unter akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock ist neben Arrhythmien und kardialem Pumpversagen häufig auch das durch das Pumpversagen resultierende Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS). Auch bei Intensivtherapie-pflichtigen Patienten mit MODS (bei >50% kardial bedingt) ist die initiale Herzfrequenz bei der Diagnosestellung „MODS" ein Prognosemarker: Bei einer initialen Herzfrequenz ≥90/min ist die 28-Tage-Letalität dreifach höher als bei einer initialen Herzfrequenz <90/min (**Abb. 4**) [21]. In der monozentrischen, randomisierten MODIFY-Studie [37] wird derzeit geprüft, ob bei 70 MODS-Patienten – einschließlich derer mit koronar bedingtem MODS – mit einer viertägigen Gabe von Ivabradin (siehe oben) eine Senkung der erhöhten Herzfrequenz mit günstigen hämodynamischen Auswirkungen erzielt werden kann.



Anzahl Patienten							
Initiale Herzfrequenz < 90 min⁻¹	56	52	47	44	39	38	38
Initiale Herzfrequenz ≥ 90 min⁻¹	33	27	21	17	15	13	13

Abb. 4. Initiale Herzfrequenz bei 89 Intensivpatienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) – prognostische Relevanz [mod. nach 21]; Erläuterungen siehe Text

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien zur akuten Herzinsuffizienz: primärer Endpunkt nicht erreicht

SURVIVE-Studie [32]	
Wirksubstanzen	Levosimendan vs. Dobutamin
Wirkprinzip	Levosimendan ist ein Inodilatator: Es wirkt als myokardialer Calciumsensitizer (Ca^{2+}-abhängige Bindung an kardiales Troponin C und Sensibilisierung der Myofilamente für Ca^{2+}) und als Vasodilatator (erleichtert Öffnung von vasalen ATP-abhängigen K^+-Kanälen)
Patientenzahl	1327
Einschlusskriterien	Hospitalisierung wegen ADHF, LVEF ≤ 30 % (in den letzten 12 Monaten), inotrope Unterstützung und mindestens 1 der 3 Kriterien: Dyspnoe in Ruhe oder maschinelle Beatmung; Oligurie nicht als Hypovolämiefolge; PCWP ≥ 18 mm Hg oder HI ≤ 2,2 l/min/m^2
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 67 Jahre; RR_{syst} 116 mm Hg; LVEF 24 %; NYHA IV 86 %; BNP 1600 pg/ml; Herzfrequenz 84/min
Dosierung	Levosimendan: Loading-Dose 12 µg/kg in 10 min, dann 0,1 µg/kg/min für 50 min, dann 0,2 µg/kg/min für weitere 23 h; Dobutamin: 5–40 µg/kg/min (≥ 24 h)
Primärer Endpunkt: 180-Tage-Letalität ⧫ Kein signifikanter Unterschied	Levosimendan 26 % vs. Dobutamin 28 % (HR 0,91; 95%-KI 0,74–1,13; p = 0,40)
ASCEND-HF-Studie [39]	
Wirksubstanzen	Nesiritid vs. Plazebo
Wirkprinzip	Nesiritid ist ein rekombinantes B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) mit vasodilatatorischen Eigenschaften
Patientenzahl	7141
Einschlusskriterien	Hospitalisierung wegen ADHF, Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Belastung, ≥ 1 Symptom (≥ 20 Atemzüge/min, Lungenstauung/-ödem mit Rasselgeräuschen in mindestens einem Drittel der Lungen) und ≥ 1 Herzinsuffizienzzeichen (röntgenologische Lungenstauung/-ödem, BNP ≥ 400 pg/ml oder NT-pro BNP ≥ 1000 pg/ml, PCWP > 20 mm Hg, LVEF ≤ 40 % in den letzten 12 Monaten)
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 67 Jahre; RR_{syst} 124 mm Hg; 80 %: LVEF < 40 %; BNP (Median) 990 pg/ml; NT-pro BNP (Median) 4500 pg/ml; Nitrate vor Randomisierung (oral/topisch): 24 %; Herzfrequenz 82/min; Vorhofflimmern 37 %
Dosierung	Nesiritid: optional Bolus 2 µg/kg, dann 0,01 µg/kg/min für 24 h bis 7 Tage
Koprimäre Endpunkte	
a) Dyspnoe-Besserung nach 6 und 24 h (Patienteneinschätzung: 7-Punkte-Likert-Skala) ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• 6 h: Nesiritid 44,5 % vs. Plazebo 42,1 % (p = 0,03; gefordert: p ≤ 0,0025) • 24 h: Nesiritid 68,2 % vs. Plazebo 66,1 % (p = 0,007; gefordert: p ≤ 0,0025) • Prospektiv festgelegter Signifikanz-Unterschied nicht erreicht (p ≤ 0,005 für beide Messungen oder p ≤ 0,0025 für entweder die 6-h- oder die 24-h-Messung)
b) Tod oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ≤ 30 Tage ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Nesiritid: 9,4 % vs. Plazebo: 10,1 % (HR 0,93; 95%-KI 0,8–1,08; p = 0,31)
VERITAS-1/2-Studien [30]	
Wirksubstanzen	Tezosentan vs. Plazebo
Wirkprinzip	Tezosentan ist ein Endothelin A-Typ/B-Typ-Rezeptorantagonist mit vasodilatatorischen Eigenschaften, der den systemischen Gefäßwiderstand und den Pulmonalkapillardruck senkt und das Herzzeitvolumen dosisabhängig steigert
Patientenzahl	1448
Einschlusskriterien	Hospitalisierung wegen ADHF; Dyspnoe in Ruhe und ≥ 24 Atemzüge/min und mindestens 2 Herzinsuffizienzzeichen (↑ BNP/↑ NT-pro BNP; klinisch Lungenödem; röntgenologisch Lungenstauung/-ödem; LVEF < 40 %; HI ≤ 2,5 l/min/m^2; PCWP ≥ 20 mm Hg)
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 70 Jahre; RR_{syst} 131 mm Hg; LVEF ≈ 30 %; i. v. Nitrate 16 %; Herzfrequenz 82/min
Dosierung	Tezosentan: 5 mg/h für 30 min, dann Infusion mit 1 mg/h für 24 bis maximal 72 h
Koprimäre Endpunkte	
a) Dyspnoe-Besserung nach 3, 6 und 24 h (Patient: VAS-Skala) ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Veritas 1: Tezosentan: –562 mm × h vs. Plazebo: –550 mm × h; p = 0,80 • Veritas 2: Tezosentan: –367 mm × h vs. Plazebo: –342 mm × h; p = 0,60
b) Tod oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz in ≤ 7 Tagen ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Tezosentan: 26 % vs. Plazebo: 26 % (OR 0,99; 95%-KI 0,82–1,21; p = 0,95)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studien zur akuten Herzinsuffizienz: primärer Endpunkt nicht erreicht (Fortsetzung)

EVEREST-Studie [24]	
Wirksubstanzen	Tolvaptan vs. Plazebo
Wirkprinzip	Tolvaptan ist ein Blocker des renal lokalisierten Vasopressin-2-Rezeptors; es bewirkt eine Besserung der Diurese, der Elektrolytstörung und der Hämodynamik
Patientenzahl	4133
Einschlusskriterien	Hospitalisierung wegen ADHF; LVEF ≤40 %; Volumenretention; NYHA III/IV
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 66 Jahre; RR_{syst} 121 mm Hg; LVEF 28 %; Vorhofflimmern 43 %; Nitrate: keine Angaben
Dosierung	Tolvaptan: 30 mg p. o./Tag für mindestens 60 Tage
Koprimäre Endpunkte über 2 Jahre (Median 9,9 Monate)	
a) Letalität ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Tolvaptan: 25,9 % vs. Plazebo: 26,3 % (HR 0,98; 95%-KI 0,87–1,11; p=0,68)
b) Kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in ≤7 Tage ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Tolvaptan: 42,0 % vs. Plazebo: 40,2 % (HR 1,04; 95%-KI 0,95–1,14; p=0,55).
PROTECT-Studie [28]	
Wirksubstanzen	Rolofyllin vs. Plazebo
Wirkprinzip	Rolofyllin ist ein Adenosin-A_1-Rezeptorantagonist mit Angriffspunkt an den renalen Adenosin-A_1-Rezeptoren; die Blockade der renalen A_1-Rezeptoren kann bei Herzinsuffizienz die eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und die Na^+-Exkretion steigern sowie die Diurese verbessern
Patientenzahl	2033
Einschlusskriterien	Hospitalisierung wegen ADHF; Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Aktivität; eingeschränkte Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 20–80 ml/min); BNP ≥500 pg/ml oder NT-pro BNP ≥2000 pg/ml; fortgeführte Behandlung mit Schleifendiuretika
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 70 Jahre; RR_{syst} 124 mm Hg; LVEF 32 %; BNP (Median) 1200 pg/ml; NT-pro BNP (Median) 3000 pg/ml; Nitrate (oral, topisch): 24 %; Herzfrequenz 80/min; Vorhofflimmern 55 %; Creatinin-Clearance 50 ml/min
Dosierung	Rolofyllin: 30 mg als 4-h-Infusion täglich bis zu drei Tagen
Primärer Endpunkt	
a) 7-Tage-Therapie-Erfolg, fehlender Therapie-Erfolg, Therapie-Versagen ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Rolofyllin vs. Plazebo: OR 0,92; 95%-KI 0,78–1,09; p=0,35
Sekundäre Endpunkte	
a) Tod oder Rehospitalisierung kardiovaskulär oder renal in ≤60 Tagen ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Rolofyllin 30,7 % vs. Plazebo 31,9 % (HR 0,98; 95%-KI 0,83–1,17; p=0,86)
b) Anhaltende (Tag 7) Verschlechterung der Nierenfunktion ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Rolofyllin: 15,0 % vs. Plazebo 13,7 % (HR 1,11; 95%-KI 0,85–1,46; p=0,44)
c) 180-Tage-Letalität ⧫ Kein signifikanter Unterschied	• Rolofyllin: 17,9 % vs. Plazebo 17,4 % (HR 1,03; 95%-KI 0,82–1,28; p=0,82)

ADHF: akute dekompensierte Herzinsuffizienz; BNP: B-Typ-natriuretisches Peptid; HI: Herzindex; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion; M: Mittelwerte; NYHA: New York Heart Association Herzinsuffizienz-Klassifizierung; OR: Odds-Ratio; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; RR_{syst}: systolischer Blutdruck; VAS: visuelle Analog-Skala

Das Konzept der „Perfusionsoptimierung" – bisher nicht von Erfolg gekrönt

Ähnlich wie bei der chronischen Herzinsuffizienz findet sich auch bei der akuten Herzinsuffizienz eine ausgeprägte, prognoseverschlechternde neurohumorale Dysregulation mit überwiegend vasopressorischen und ungünstigen renalen Wirkungen, die es zu durchbrechen gilt [17]. Daher wurden in randomisierten kontrollierten Studien neben dem Inodilatator Levosimendan (siehe oben) vor allem vasodilatierende natriuretische Peptide (Nesiritid), Endothelin-Rezeptorantagonisten (Tezosentan), Vasopressin-2-Rezeptorblocker (Tolvaptan) und Adenosin-A1-Rezeptorantagonisten (Rolofyllin) bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz getestet. Die Ergebnisse waren allerdings durchgehend enttäuschend (**Tab. 2**): In keiner der aufgeführten Studien

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

konnte ein relevanter Therapieeffekt erzielt werden, weder im Hinblick auf die Symptombesserung (Dyspnoe) noch bezüglich der Krankenhaus- und Langzeit-Letalität und der Rehospitalisierungen. Dies überrascht umso mehr, als das Vasodilatatorenkonzept mit Nitraten bei Registerauswertungen (ALARM-HF, siehe oben) durchaus Erfolg versprechende Resultate gezeigt hat.

Die Entwicklung eines weiteren attraktiven Therapeutikums – Cinaciguat, ein Aktivator der löslichen Guanylatcyclase der Gefäße – musste abgebrochen werden: In einer Plazebo-kontrollierten Phase-IIb-Studie [8] führten Cinaciguat-Infusionen über 16 bis 40 Stunden bei 139 Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zu einer Senkung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP), des rechtsatrialen Drucks, zu einer Reduktion sowohl des systemischen als auch des pulmonalen Gefäßwiderstands und zu einer Zunahme des Herzindex. Wegen häufiger Hypotensionen in der Cinaciguat-Gruppe wurde die Studie jedoch vorzeitig beendet.

„Hoffnungsträger" Relaxin?

Noch nicht voll überzeugende, aber ermutigende Ergebnisse lieferte die jüngste Therapiestudie zur akuten Herzinsuffizienz – die RELAX-AHF-Studie [45] – mit dem Schwangerschaftshormon Relaxin.

Relaxin ist ein 6 kDa Polypeptid aus 53 Aminosäuren und besitzt zahlreiche endokrine und parakrine Eigenschaften. Es wird vorwiegend im Corpus luteum, in der Plazenta und der Prostata synthetisiert. Die zirkulierenden Konzentrationen von Relaxin steigen im ersten Schwangerschaftstrimester und korrelieren mit einem 20%igen Anstieg des Herzzeitvolumens der Schwangeren, verbunden mit einer 30%igen Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands und einer 30%igen Zunahme der arteriellen Compliance sowie einer 45%igen Steigerung des renalen Blutflusses. Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass diese hämodynamischen und renalen Effekte auch bei Herzgesunden und bei herzinsuffizienten Patienten beiderlei Geschlechts nachweisbar sind (**Tab. 3**) [7, 47].

Tab. 3. Human-Pharmakologie von Relaxin [Zusammenstellung nach 47]

Verbesserung der Organdurchblutung
• Senkt Gefäßwiderstand umso mehr, je höher dieser initial ist
• Steigert Herzzeitvolumen
• Verbessert Dehnbarkeit der Arterien
• Reduziert Endothelin- und Angiotensin-II-vermittelte Vasokonstriktion (Gegenspieler)
Steigerung der renalen Durchblutung
• GFR ↑ (33 %), RPF ↑ (49 %) (via Stickstoffmonoxid, Endothelin-B-Rezeptor)

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; RPF: renaler Plasmafluss

Relaxin entfaltet seine biologischen Wirkungen durch Bindung an den Relaxin-Rezeptor (**Abb. 5**), der auf den Gefäßen der systemischen Zirkulation einschließlich der renalen Gefäße sowie auf den Nierentubuli lokalisiert ist. Die Bindung von Relaxin an seinen Rezeptor in den Gefäßen resultiert in einer Aktivierung des Endothelin-(ET-)B-Rezeptors auf Endothelzellen mit konsekutiver lokaler Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Verschiebung der Balance des Gefäßtonus zur Vasodilatation. In den Nierentubuli führt die ET-B-Rezeptor-Aktivierung zur Hemmung der Na^+/K^+-ATPase mit verstärkter Na^+- und Wasserexkretion. Auf diese Weise kann Relaxin bei Herzinsuffizienz die vasokonstriktorische Dysbalance auf Endothelin- und Endothelin-Rezeptor-Ebene in Richtung Vasodilatation abschwächen. Diese Dysbalance beruht auf erhöhten Endothelin-Konzentrationen, der Hochregulation des vasokonstriktorischen ET-A-Rezeptors auf Gefäßmuskelzellen und der Downregulation des vasodilatatorischen ET-B-Rezeptors auf Endothelzellen und hat eine Vasokonstriktion zur Folge [7, 47]. Wie **Abbildung 5** zeigt, besitzt Relaxin darüber hinaus noch zahlrei-

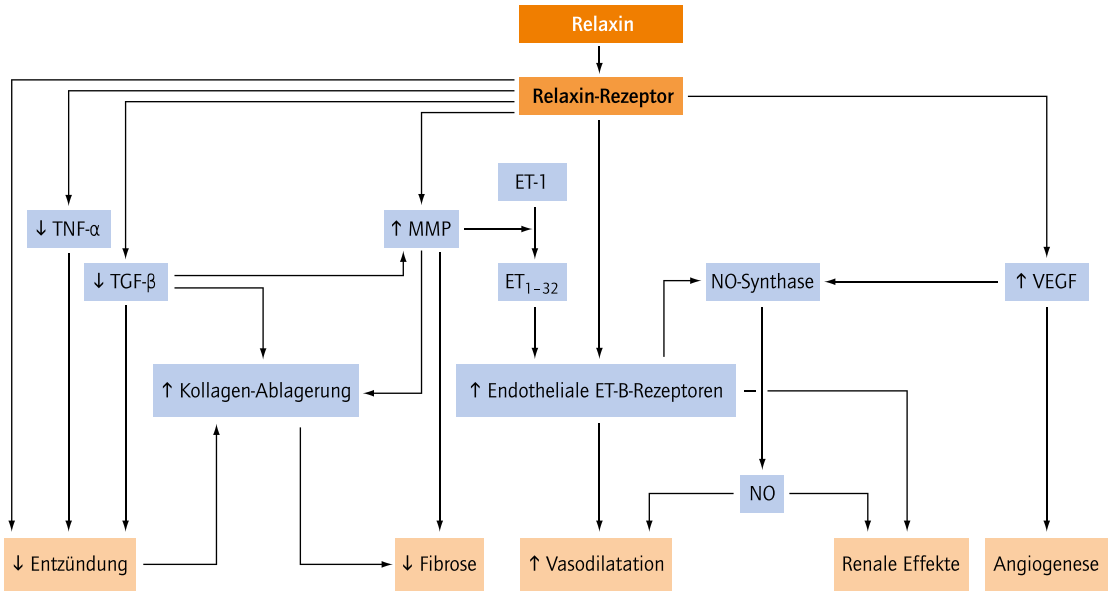


Abb. 5. Wirkungsmechanismen von Relaxin [mod. nach 47];
Relaxin (RLX) bindet an Rezeptoren (RXFP1, RXFP2) in Gefäßen (Arterien, Venen, Nieren-, Mesenterial-, Hautgefäße). An der Signaltransduktion sind cAMP, MAP-K und PI3-K beteiligt; als Mediatoren fungieren Stickstoffmonoxid (NO), endotheliale Endothelin-(ET-)B-Rezeptoren, Matrixmetalloproteasen (MMP), atriales natriuretisches Peptid (ANP), Vascular endothelial growth factor (VEGF). Die Stimulation mehrerer Signalwege verhindert unerwünschte kompensatorische Mechanismen.
TGF-β: Transforming growth factor; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha; Erläuterungen siehe Text

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

che weitere endokrine und parakrine Effekte, die letztendlich das biologische Profil ergeben.

Nachdem experimentelle und klinische Studien (einschließlich der Pre-RELAX-AHF-Phase-IIb-Studie zur Dosisfindung [46]) günstige Wirkungen von Relaxin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gezeigt hatten, wurde mit Serelaxin, dem rekombinanten humanen Relaxin 2, die randomisierte RELAX-AHF-Studie mit insgesamt 1161 Patienten initiiert (**Tab. 4**).

Die RELAX-AHF-Studie hatte für eine Studie zur akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz zwei Einschluss-Besonderheiten: zum einen die kurze Einschlusszeit von < 16 Stunden (im Mittel 7,9 Stunden) anstelle der sonst üblichen Einschlusszeit von 24 Stunden sowie – aus Sicherheitsgründen – den systolischen Blutdruck von mehr als 125 mm Hg (im Mittel 142 mm Hg). Erlaubt waren i. v. Nitrate von ≤ 0,1 mg/kg/min im Falle eines systolischen Blutdrucks > 150 mm Hg beim Screening (7 % der Patienten). Die Infusion von Serelaxin erfolgte für 48 Stunden in einer Dosierung von 30 µg/kg/Tag.

Der primäre Endpunkt war die vom Patienten empfundene Besserung der Dyspnoe, objektiviert mit zwei unterschiedlichen Methoden: an den ersten fünf Tagen mit der visuellen Analog-Skala und nach 6, 12, und 24 Stunden mit der Likert-Skala (**Tab. 4**, **Abb. 6**). Die Dyspnoe-Reduktion nach fünf Tagen, gemessen mit den kumulierten Ergebnissen der VAS-Skala, war in der Serelaxin-Gruppe hochsignifikant ausgeprägter. Der primäre Endpunkt kann somit als erfüllt angesehen werden (**Tab. 4**). Die mit Serelaxin erzielte Dyspnoe-Erleichterung kann als moderat und klinisch relevant eingestuft werden.

Nicht erreicht wurden dagegen die sekundären Endpunkte, *überlebte Tage nach Entlassung bis Tag 60* und die Kombination von *Tod oder Rehospitalisierung* aus kardiovaskulären oder renalen Gründen bis Tag 60, hier fanden sich in der Serelaxin- und in der Plazebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede (**Tab. 4**).

Überraschend war allerdings das Ergebnis des prospektiv definierten Sicherheitsendpunkts, der 180-Tage-Letalität (**Abb. 7**); hier fand sich eine signifikante 37%ige Reduktion

Tab. 4. Serelaxin, das rekombinante humane Relaxin 2, zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz (RELAX-AHF): eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie

RELAX-AHF-Studie [45]	
Wirksubstanzen	Serelaxin vs. Plazebo
Wirkprinzip	Serelaxin ist rekombinantes humanes Relaxin 2; die pharmakologische Wirkung ist im Text beschrieben
Patientenzahl	1161
Einschlusskriterien	Patienten (> 18 Jahre) hospitalisiert (≤ 16 h) wegen akuter Herzinsuffizienz (Dyspnoe in Ruhe/minimaler Belastung; Lungenstauung im Röntgenbild; BNP ≥ 350 pg/ml/NT-pro BNP ≥ 1400 pg/ml); systolischer Blutdruck > 125 mm Hg; Creatinin-Clearance ↓ (30–75 ml/min/1,73 m^2 nach MDRD); intravenöses Furosemid/-äquivalent ≥ 40 mg
Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss (M)	Alter 72 Jahre; RR_{syst} 142 mm Hg; LVEF 39 %, 55 % mit LVEF < 40 %; NT-pro BNP 5100 pg/ml; glomeruläre Filtrationsrate 53 ml/min/1,73 m^2; i. v. Nitrate bei Randomisierung: 7 %; Herzfrequenz 79/min; Vorhofflimmern 41 %
Dosierung	Serelaxin: 30 µg/kg pro Tag für 48 h
Koprimäre Endpunkte (**Abb. 6**) ◆ Primärer Endpunkt erfüllt	
a) Anteil der Patienten mit Dyspnoe-Rückgang nach 5 Tagen, gemessen anhand der Patienteneinschätzung mittels visueller Analog-Skala (VAS) ◆ Serelaxin-Gruppe signifikant besser	• Serelaxin: 2756 mm × h vs. Plazebo: 2308 mm × h; Δ 448 mm × h (95%-KI 120–775; p = 0,007; gefordert: p < 0,025[#])
b) Anteil der Patienten mit mäßiger bis beträchtlicher Besserung der Dyspnoe sowohl nach 6 als auch nach 12 und 24 h, gemessen anhand der Patienteneinschätzung mittels Likert-7-Punkte-Skala ◆ Kein signifikanter Unterschied	• Serelaxin: 27 % vs. Plazebo: 26 % (p = 0,70; gefordert: p < 0,025[#])
Sekundäre Endpunkte	
a) überlebte Tage nach Entlassung aus Krankenhaus bis Tag 60 ◆ Kein signifikanter Unterschied	• Serelaxin: 48,3 Tage vs. Plazebo: 47,7 Tage (p = 0,37)
b) Kardiovaskulärer Tod oder kardiovaskulär oder renal bedingte Rehospitalisierung bis Tag 60 ◆ Kein signifikanter Unterschied	• Serelaxin: 13,2 % vs. Plazebo: 13,0 % (HR 1,02; 95%-KI 0,74–1,41; p = 0,89)
Prospektiver Sicherheits-Endpunkt	
180-Tage-Letalität ◆ Serelaxin-Gruppe signifikant besser ◆ Sicherheitsendpunkt erfüllt	• Serelaxin: 7,3 % vs. Plazebo: 11,3 % (HR 0,63; 95%-KI 0,43–0,93; p = 0,02)

BNP: B-Typ-natriuretisches Peptid; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion; M: Mittelwerte; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; RR_{syst}: systolischer Blutdruck; VAS: visuelle Analog-Skala

[#] Das Protokoll forderte entweder für *beide* Endpunkte p < 0,05 oder für *einen* Enpunkt p < 0,025.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

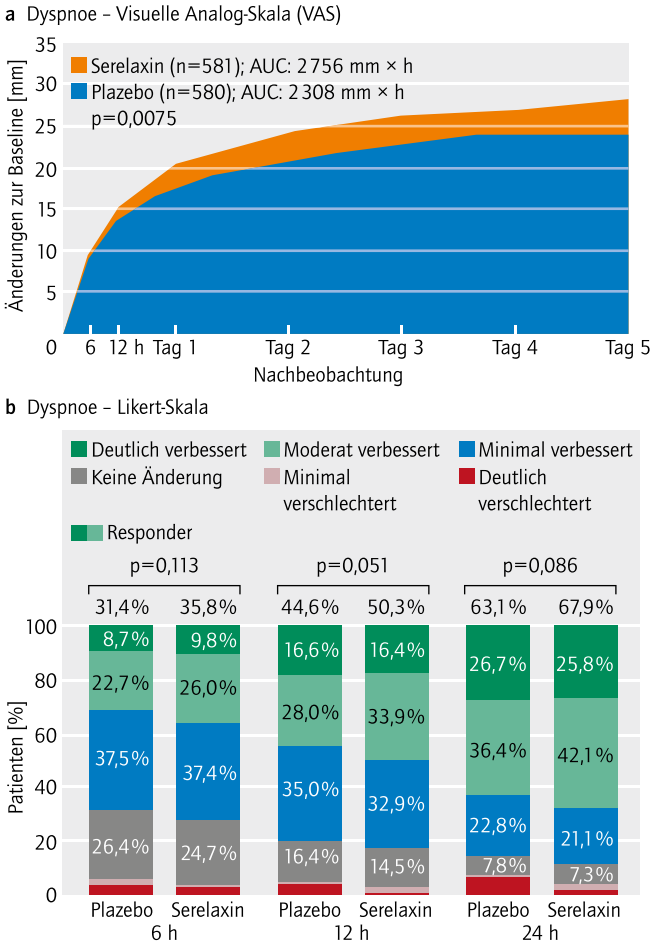


Abb. 6. Die RELAX-AHF(RELAXin in acute heart failure)-Studie – koprimäre Endpunkte a) Beurteilung des Dyspnoe-Schweregrads mithilfe einer visuellen Analog-Skala (VAS); b) Beurteilung der Veränderung des Dyspnoe-Schweregrads mithilfe einer Likert-Skala [mod. nach 45]; Erläuterungen siehe Tabelle 4 und Text

in der Serelaxin-Gruppe [35, 45], scheinbar im Widerspruch zu dem negativen Ergebnis des sekundären Endpunkts (**Tab. 4**). Aber bei weiterführender Analyse des zusammengesetzten sekundären Endpunkts aus 60-Tage-Letalität und Rehospitalisierung zeigt sich, dass die 60-Tage-Letalität in der Serelaxin-Gruppe bereits im Trend niedriger war als in der Plazebo-Gruppe (19 vs. 27 Verstorbene) und damit gut vereinbar mit dem 180-Tage-Ergebnis, dass dieser Befund aber durch die im Trend gegenläufige höhere Rehospitalisierungsrate nach 60 Tagen in der Serelaxin-Gruppe (60 vs. 50 Patienten) neutralisiert wurde. Gegen die Vermutung, es handle sich bei dem 180-Tage-Ergebnis nur um einen Zufallsbefund, spricht zum Beispiel das 180-Tage-Ergebnis in der PROTECT-Studie mit Rolofyllin: Hier war die 180-Tage-Letalität im Einklang mit den Negativergebnissen des primären Endpunkts im Vergleich zu Plazebo nicht unterschiedlich (**Abb. 7**).

Auf ein weiteres wichtiges Ergebnis der RELAX-AHF-Studie soll noch hingewiesen werden [35]: Biomarker-Messungen belegen eindrucksvoll in den ersten Tagen die Entwicklung eines prognosebestimmenden Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) von Herz, Nieren und Leber in Folge der schweren Organstauung und -perfusionsstörung („Kongestion"). MODS und Kongestion werden durch Serelaxin günstig beeinflusst (raschere Auflösung der Organkongestionen); dies könnte im Sinne einer Hypothesengenerierung die 180-Tage-Letalitätssenkung durch Serelaxin erklären [35] (vgl. auch **Abb. 1**).

Das Erreichen des primären Endpunkts (Besserung der Dyspnoe) in der RELAX-AHF-Studie in Verbindung mit der um 37% geringeren 180-Tage-Letalität in der Serelaxin-Gruppe sind erstmals Hypothesen-generierende, ermutigende Ergebnisse auf dem Gebiet der akuten Herzinsuffizienz-Forschung. Es ist zu hoffen, dass die geplante RELAX-AHF-Folgestudie mit dem primären Endpunkt „Senkung der 180-Tage-Letalität" die letalitätssenkende Wirkung von Serelaxin bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und systolischen Blutdruckwerten >125 mm Hg überzeugend belegen wird.

Ausblick

Die Herzinsuffizienz ist eine typische Erkrankung älterer Menschen. Die demographische Entwicklung wird demzufolge die Häufigkeit der Episoden kardialer Dekompensationen noch zunehmen lassen. Die leitliniengerechte Therapie je nach kardialer Dekompensationsform mit Sauerstoff, Diuretika, Nitraten, Inotropika und Vasopressoren muss derzeit Krankenhaussterblichkeiten von rund 10% und Ein-Jahres-Letalitäten bis zu 30% akzeptieren, verbunden mit einer zunehmenden Einschränkung der Leistungs-

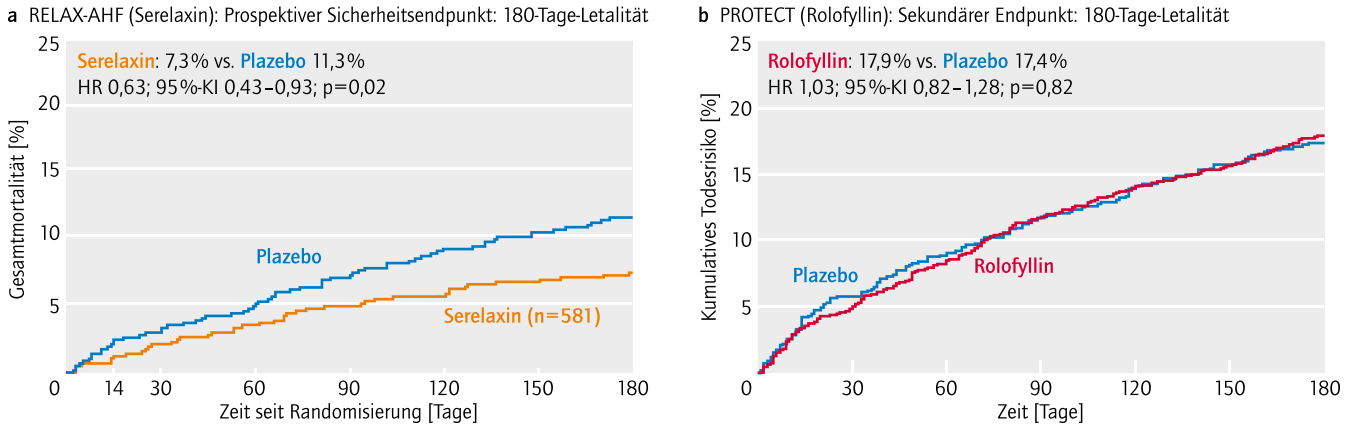


Abb. 7. Vergleich der 180-Tage-Letalität in der a) RELAX-AHF-Studie (Serelaxin [45]) und in der b) PROTECT-Studie (Rolofyllin [28]); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard-Ratio; weitere Erläuterungen siehe Text

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

fähigkeit und der Lebensqualität der Patienten nach jeder Dekompensation. Hier besteht demzufolge dringender Forschungsbedarf. Enttäuschenderweise konnten mehrere attraktive Therapieprinzipien zur Verbesserung der Perfusion in großen kontrollierten Studien keine positiven Ergebnisse erzielen. Mehrere neue inotrope Substanzen – die anders als die aktuell verfügbaren keine Steigerung des Sauerstoffbedarfs hervorrufen – befinden sich in früher klinischer Erprobung. Die Hoffnungen ruhen aber derzeit vor allem auf Serelaxin. In der RELAX-AHF-Studie war die 180-Tage-Sterblichkeit nur ein prospektiver Sicherheitsendpunkt. Lässt sich die 37 %ige Senkung der 180-Tage-Sterblichkeit in der RELAXIN-AHF-Folgestudie jedoch in Form eines primären Endpunkts bestätigen, so wäre dies der lang ersehnte „Durchbruch" bei der Behandlung der akuten Herzinsuffizienz, vergleichbar etwa der Wirkung von ACE-Hemmern oder Betablockern bei der chronischen Herzinsuffizienz.

Interessenkonflikterklärung

KW gibt folgende potenziellen Interessenkonflikte an: Novartis (Vortragshonorare, Finanzierung von Kongressteilnahmen, Honorare für Advisory-Board-Aktivitäten, klinikbezogene Studienhonorare für Teilnahme an der RELAX-AHF-Studie und für Funktion des Nationalen Koordinators der RELAX-AHF-Studie für die deutschen Zentren); Servier (Vortragshonorare, Finanzierung von Kongressteilnahmen, Honorare für Advisory-Board-Aktivitäten; Forschungsmittel für experimentelle und klinische Studien (monozentrische MODIFY-Studie), Honorare für die Leitung der ADDITIONS-Non-Interventionsstudie und für die Funktion des Nationalen Koordinators der SHIFT-Studie für die deutschen Studienzentren; klinikbezogene Studienhonorare für die Teilnahme an der BEAUTIFUL-Studie, der SHIFT-Studie und der SIGNIFY-Studie).
SD erklärt, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Novel drug approaches in acute heart failure

Acute heart failure is the most frequent reason for hospitalisation of patients over 65 years, with a hospital mortality of about 10 % and a 1-year-mortality of up to 30 %.
Dependent on the subgroup of cardiac decompensation, treatment consists of oxygen, diuretics, nitrates, opiates, and – in case of hypotension and shock – of inotropics and vasopressors. Several new therapeutic concepts – ultrafiltration, natriuretic peptides, endothelin A-type, B-type receptor antagonist, vasopressin V2-receptor blocker, adenosine A1-receptor antagonist, soluble guanylyl cyclase activator – have shown to be of no beneficial effects or having even inacceptable side effects in randomised, controlled trials. Of further drugs being tested, serelaxin, a recombinant human relaxin 2, in the RELAX-AHF trial has shown the most promising results, with a significant improvement in dyspnoea (primary endpoint) and a 37 %, significant reduction in 180-day-mortality (a prespecified safety end point), however, with no reduction in mortality and rehospitalisation within 60 days (secondary endpoint). Hopefully, the RELAX-AHF-follow-up study with 180-day-mortality as primary end point will confirm reduction in 180-day-mortality by serelaxin.
Key words: Acute heart failure, serelaxin, relaxin, RELAX-AHF, levosimendan, vasodilators

Literatur

1. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2005;46:57–64.
2. Aditya S, Rattan A. Istaroxime: A rising star in acute heart failure. J Pharmacol Pharmacother 2012;3:353–5.
3. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, et al., for the Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med 2012;367:2296–304.
4. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzales-Juanatey JR, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013;102:11–22.
5. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:886–94.
6. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, Gupta V, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. Am Heart J 2007;154:267–77.
7. Du X-J, Bathgate RAD, Samuel CS, Dart AM, et al. Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy. Nat Rev Cardiol 2010;7:48–58.
8. Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, Gheorghiade M, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2013;34:57–67.
9. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2012;59:2145–53.
10. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, et al, for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;364:797–805.
11. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). Intensive Care Med 2011;37:619–26.
12. Fox K, Ford I, Steg G, Tendera M, et al., on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:807–16.
13. Franke J, Wolter JS, Meme L, Keppler J, et al. Optimization of pharmacotherapy in chronic heart failure: is heart rate adequately addressed? Clin Res Cardiol 2013;102:23–31.
14. Frishman GV. A new approach to inotropic therapy in the treatment of heart failure: cardiac myosin activators in treatment of HF. Cardiol Rev 2013;21:155–9.
15. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Crit Care Med 2008;36:2257–66. Erratum 2008;36:2966.
16. Garg V, Frishman WH. A new potential approach to inotropic therapy in the treatment of heart failure: urocortin. Cardiol Rev 2013;21:160–5.
17. Gheorgiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. J Am Coll Cardiol 2009;53:557–73.
18. Gheorgiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:11G–17G.
19. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. Eur Heart J 2011;32:1838–45.
20. Hellenkamp K, Lehnart SE. Ryanodin-Rezeptor-Stabilisatoren: Neue Strategie zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Kardiologe 2010;4:324–8.
21. Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, et al. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. Clin Res Cardiol 2012;101:139–47.
22. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, Cappola T, et al; Calcium Up-regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID) Investigators. Calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase in patients with advanced heart failure. Circulation 2011;124:304–13.
23. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR, Kumarathurai P, et al. Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. Eur Heart J 2013;34:1732–9.
24. Konstam MA, Gheorgiade M, Burnett JC, Grinfeld L, et al., for the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure – the EVEREST outcome trial. JAMA 2007;297:1319–31.
25. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of controlled studies. Crit Care Med 2012;40:634–46.
26. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde MF, et al.; Heart Failure of the French Society of Cardiology. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real life setting: the OFICA study. Eur J Heart Failure 2013;15:465–76.
27. Logeart D, Seronde MF, Degroote P, Donal E, et al. Raised heart rate at discharge after acute heart failure is an independent predictor of one-year mortality. Eur Heart J 2012;32(Abstr Suppl):485.

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

28. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, for the PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosin-A_1-receptor-antagonist, in acute heart failure. N Engl J Med 2010;363:1419–28.
29. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, et al. Meta-analysis: β-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med 2009;150:784–94.
30. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, Bourge RC, et al.; VERITAS Investigators. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. JAMA 2007;298:2009–19.
31. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure on β-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail 2009;11:304–11.
32. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, et al. Levosimendan versus dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. JAMA 2007;297:1883–91.
33. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Med 2011;37:290–301.
34. Metra M, Bettari L, Carubelli V, Die Cas L. Old and new intravenous inotropic agents in the treatment of advanced heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2011;54:97–106.
35. Metra M, Cotter G, Davison BA, Felker M, et al., for the RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the relaxin in acute heart failure (RELAX-AHF) development program – Correlation with outcomes. J Am Coll Cardiol 2013;61:196–206.
36. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, et al. Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte – Medizinische und ökonomische Aspekte. [Heart failure: The commonest reason for hospital admission in Germany: Medical and economic perspectives.] Dtsch Arztebl Int 2009;106:269–75.
37. Nuding S, Ebelt H, Hoke RS, Krummenerl A, et al. Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I_f (funny channel current) inhibitor ivabradine – MODI_fy Trial. Clin Res Cardiol 2011;100:915–23.
38. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. Clin Cardiol 2000;23(Suppl 3):III6–10.
39. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011;365:32–43.
40. Ries W, Schenzer A, Lüken J, Ries C, Machraoui A. Beatmungspflichtigkeit bei dekompensiertem Cor pulmonale und Diuretikaresistenz – Erfolgreiche Behandlung mittels SCUF (Slow continuous ultrafiltration). Internist 2012;53:990–4.
41. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, Schlitt A, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. Crit Care Med 2009;37:3017–23. Letters: 2010;38:342–4 und 2010;38:1389–91.
42. Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS, Macarie C, et al.; HORIZON-HF Investigators. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the hemodynamic, echocardiographic, and neurohumoral effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized and controlled trial in patients hospitalized with heart failure (HORIZON-HF) trial. Am Heart J 2009;157:1035–41.
43. Singer M. Catecholamine treatment for shock – equally good or bad? Lancet 2007;370:636–7.
44. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al., on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised, placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875–85. Correspondence 2010;376:2069–70.
45. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, et al.; Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381:29–39.
46. Teerlink JR, Metra M, Felker M, Ponikowski P, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (PRe-RELAX-AHF): a multicentre, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet 2009;373:1429–39.
47. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, Cotter G, et al. Relaxin: Review of biology and potential role in treating heart failure. Curr Heart Fail Rep 2010;7:75–82.
48. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. Eur J Heart Fail 2002;4:515–29.
49. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33:1787–874.
50. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, et al., for the IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012;367:1287–96. Correspondence: 2013;368:80–1.
51. Tuunanen H, Knuuti J. Metabolic modulation in dilated cardiomyopathy. Heart Metab 2011;49:17–9.
52. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, et al. Ivabradine in combination with betablocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. Clin Res Cardiol 2012;101:365–73.
53. Werdan K, Ruß M, Buerke M, Delle-Karth G, et al. Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnostik, Monitoring und Therapie – Deutsch-österreichische S3-Leitlinie. [Clinical practice guideline: Cardiogenic shock due to myocardial infarction: Diagnosis, monitoring, and treatment. A German-Austrian S3 guideline.] Dtsch Arztebl Int 2012;109:343–51.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue Therapien bei akuter Herzinsuffizienz

Fragen zum Thema

1. Epidemiologie der akuten Herzinsuffizienz (HI). Welche Aussage ist richtig?
A Im Jahr 2007 wurden in Deutschland > 600 000 Patienten aufgrund akuter HI ins Krankenhaus eingewiesen
B Dekompensierte Linksherzinsuffizienz und Lungenödem sind die häufigsten Erscheinungsformen
C Fehlende Medikamenteneinnahme ist der häufigste Auslöser
d Die Krankenhaussterblichkeit liegt bei > 30 %

2. Welche Aussage zum aktuellen Stand der Therapie ist richtig?
A > 100 mm Hg systolisch wird der Einsatz von Nitraten empfohlen
B < 85 mm Hg systolisch wird in erster Linie der Einsatz von Noradrenalin empfohlen
C < 85 mm Hg systolisch wird erst in zweiter Linie der Einsatz eines Inotropikums empfohlen
D Eine Dyspnoe sollte durch Einsatz von Schleifendiuretika beseitigt werden

3. Welche Aussage zu Erkenntnissen aus dem ALARM-HF-Register ist richtig?
A Je höher der systolische Blutdruck, desto mehr Patienten profitieren von zusätzlicher Behandlung mit Vasodilatoren
B Inotropika nur bei Zeichen der Zentralisation und Hypoperfusion einsetzen
C Dobutamin halbiert die Letalität der akuten Herzinsuffizienz gegenüber einer Catecholamin-freien Therapie
D Der Catecholamin-refraktäre kardiogene Schock sollte nicht mit Levosimendan behandelt werden

4. Diuretika und Ultrafiltration bei akuter HI. Welche Aussage ist richtig?
A Die Bolus-Gabe von Furosemid ist der kontinuierlichen Infusion überlegen
B Studienergebnisse sprechen für den Einsatz einer höheren Furosemid-Dosis als üblich
C Ultrafiltration bietet laut Studiendaten bei dekompensierter HI keine Vorteile im Vergleich zu einer kontrollierten Diuretika-Therapie
D Bezüglich der 60-Tage-Letalität bestand in der CARESS-HF-Studie ein signifikanter Unterschiede zwischen Diuretika und Ultrafiltration

5. Welche Aussage zu SERCA 2a ist falsch?
A SERCA 2a ist für den Auswärtstransport von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verantwortlich
B SERCA 2a ist bei HI herunterreguliert
C Mittels intrakoronarem adenoviralem Gentransfer von SERCA 2a ließen sich verschiedene klinische Parameter positiv beeinflussen
D Kleinmolekulare SERCA-2a-Modulatoren konnten die Kontraktilität erhöhen

6. Welche Aussage ist falsch?
A Sympathikusaktivierung führt zu einer Phosphorylierung des Ryanodin-Rezeptors
B Phosphorylierung des Ryanodin-Rezeptors bedingt eine Ca^{2+}-Leakage aus dem sarkoplasmatischen Retikulum
C Omecamtiv mercabil verlängert die Myosin-Aktin-Interaktion
D Omecamtiv mercabil erhöht die zelluläre Ca^{2+}-Konzentration

7. Istaroxim hemmt
A Dynein
B Myosin
C die Na^+/K^+-ATPase
D die Phosphofructokinase

8. Welche Aussage ist falsch? Urocortin 2 und 3
A senken die Nachlast
B steigern das Herzzeitvolumen
C binden selektiv an CRFR 2
D vermindern die Creatinin-Clearance

9. Welche Aussage ist falsch? Endogenes Nitroxyl
A ist ein Inodilatator
B beeinflusst die Membranfluidität
C zeigt eine lusitrope Wirkung
D zeigt keine Toleranzentwicklung

10. Welche Aussage ist richtig? Relaxin
A wirkt ausschließlich bei Frauen
B wirkt durch Bindung an den Endothelin-B-Rezeptor
C zeigt eine klinisch relevante Dyspnoe-Erleichterung
D verzögert die Auflösung von Organkongestionen

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

Lösungen aus Heft 7-8/2013
1C, 2B, 3D, 4A, 5B, 6A, 7D, 8C, 9C, 10A

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

Lernen + Punkten mit der AMT

Neue Therapien bei akuter Herzinsuffizienz

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 2012/359**; 1.1.2013–15.1.2014) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Erteilung eines Fortbildungszertifikats anerkannt). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion" kann **1 Punkt** in der **Kategorie D** bzw. **Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle** erworben werden. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname

Abonnentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.

Datum, Unterschrift

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

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet = 1 Fortbildungspunkt (Zeitraum: 1. September 2013 bis 15. Oktober 2013)

AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum

Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem **adressierten und frankierten Rückumschlag** bitte bis zum **15. Oktober 2013** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld
(nur eine Antwort pro Frage)

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Pharmakotherapie der rheumatoiden Arthritis

Neues von der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur sequenziellen Therapie der rheumatoiden Arthritis

Katinka Albrecht, Berlin, und Klaus Krüger, München

Die neue Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie gibt aktualisierte Empfehlungen zur sequenziellen Therapie der rheumatoiden Arthritis mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika und biologischen Wirkstoffen. Neben einer Zusammenfassung der Empfehlungen werden die wichtigsten Substanzen in ihrer klinischen Anwendung vorgestellt.

Arzneimitteltherapie 2013;31:235–41.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, die mit Schmerzen, Schwellungen der Gelenke und in den meisten Fällen einer voranschreitenden Zerstörung der Gelenke einhergeht. Zusätzlich können systemische Manifestationen wie Rheumaknoten oder eine Vaskulitis auftreten. Neben einer Schmerztherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika erfolgt die medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis mit immunsuppressiv wirksamen Substanzen. Diese werden als sogenannte Basistherapeutika eingesetzt, um den Entzündungsprozess am Gelenk zu unterdrücken und dadurch die destruierende Wirkung der rheumatoiden Arthritis aufzuhalten bzw. zusätzliche Systemmanifestationen zu verhindern oder zu beseitigen. Die klassischen, synthetisch hergestellten Arzneistoffe wie Methotrexat werden bereits seit Jahrzehnten in der Rheumatologie eingesetzt, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, sie werden daher als krankheitsmodifizierende Substanzen (DMARDs = disease modifying antirheumatic drugs) bezeichnet. In den letzten Jahren haben sich durch die Entwicklung von biotechnisch hergestellten Arzneistoffen (=Biologika) neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung rheumatologischer Erkrankungen ergeben. Hierdurch wird eine starke Immunsuppression hervorgerufen, die bei vielen Patienten eine komplette Unterdrückung der Krankheitsaktivität ermöglicht. Da die Biologika inzwischen ein fester Bestandteil der rheumatologischen Therapie sind und sich das therapeutische Vorgehen in sehr kurzen Zeitabständen durch neu zugelassene Arzneistoffe erweitert, hat die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) 2012 eine neue S1-Leitlinie für die medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis herausgegeben [1]. Sie umfasst 12 Empfehlungen zum Einsatz der Basistherapie mit den klassischen DMARDs und den Biologika in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf (**Tab. 1**). Der neu überarbeitete Therapiealgorithmus empfiehlt ein schrittweises Vorgehen, das für den einzelnen Patienten individuell angepasst werden kann (**Abb. 1**). Die europäischen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der RA wurden hierfür grundlegend übernommen [2] und mithilfe einer systematischen Literatursuche aktualisiert sowie durch einen Konsensus von einem Gremium nationaler Rheumatologen an die deutschen Verhältnisse angepasst [3].

Der folgende Beitrag fasst die Empfehlungen der DGRh zusammen und ergänzt sie um die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften der jeweiligen Substanzen in der klinischen Anwendung [4].

Allgemeine Empfehlungen

In den drei übergeordneten Stellungnahmen wird zunächst darauf hingewiesen, dass die rheumatoide Arthritis eine schwerwiegende chronische Erkrankung ist, die bei nicht ausreichend wirksamer Therapie in den meisten Fällen progredient destruierend verläuft. Sie ist mit zahlreichen Komorbiditäten, erhöhter Mortalität und fortschreitender Invalidisierung verbunden und die direkten und indirekten Kosten der Erkrankung sind hoch. Eine schnellstmögliche fachspezifische rheumatologische Betreuung wird gefordert, um eine frühzeitige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika zu gewährleisten. Auch die erforderlichen Verlaufskontrollen, die mit spezifischen Messinstrumenten die aktuelle Krankheitsaktivität eva-

Dr. Katinka Albrecht, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Köpenicker Straße 48/49, 10179 Berlin, E-Mail: katinkaalbrecht@dgrh.de
Prof. Dr. Klaus Krüger, Praxiszentrum, St. Bonifatius, St. Bonifatiusstraße 5, 81541 München

luieren, sollten von den behandelnden Rheumatologen durchgeführt werden. Darüber hinaus wird eine intensive Zusammenarbeit mit den primärversorgenden Ärzten und Therapeuten angestrebt, um strukturelle und funktionelle Folgeschäden der rheumatoiden Arthritis zu minimieren und die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten.

Frühe Basistherapie mit Methotrexat

Es ist unumstritten, dass eine entzündungshemmende Basistherapie so früh wie möglich nach Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis begonnen werden sollte, um den Verlauf der Erkrankung abzumildern und um strukturelle Schäden am Gelenkknorpel zu verhindern. Wird die Basistherapie bereits in der Frühphase der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, kann eine Remission der Erkrankung induziert werden. Dies ist heutzutage das vorrangige Therapieziel. Die zur Verfügung stehenden klassischen Basistherapeutika unterscheiden sich in ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrem Wirkprinzip (**Tab. 2**).

Methotrexat (MTX) ist die Standard-Basistherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und zeichnet sich durch sehr gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aus. Es wird in der Regel mit einer Dosis von 15 mg einmal wöchentlich peroral oder subkutan begonnen. Eine parenterale Gabe hat eine etwas höhere Wirksamkeit und geht oft mit einer besseren gastrointestinalen Verträglichkeit einher. Die subkutane Applikation kann vom Patienten selbst durchgeführt werden; eine intravenöse oder intramuskuläre Anwendung kann vorteilhaft sein, um eine regelmäßige ärztliche Überwachung zu gewährleisten und Fehler in der Dosierung (tägliche statt wöchentlicher Einnahme von MTX-Tabletten) zu vermeiden. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Methotrexat-Dosis bis auf 25 mg (in Ausnahmefällen 30 mg) pro Woche erhöht werden. Zur besseren Verträglichkeit wird Folsäure mit 5 mg einmal wöchentlich am Tag nach der Methotrexat-Einnahme gegeben. Bei bestehenden Begleiterkrankungen, beispielsweise bei einer gering eingeschränkten Nierenfunktion, kann die Dosis niedriger gewählt werden (7,5–10 mg/Woche). Die volle Wirksamkeit tritt nach 8 bis 12 Wochen ein, sodass dieser Zeitpunkt für eine Therapiebeurteilung und Fortführung oder Umstellung auf eine erweiterte Basistherapie empfohlen wird.

Info 1. Therapie der rheumatoiden Arthritis

- Die Basistherapie wirkt immunsuppressiv und soll strukturelle Schäden an den Gelenken verhindern. Die Wirkung tritt je nach Substanz erst verzögert ein.
- Biologika sind biotechnisch hergestellte Eiweißstoffe und zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit bei der rheumatoiden Arthritis aus
- Glucocorticoide wirken sofort entzündungshemmend und können die Zeit bis zur Wirkung der Basistherapie überbrücken
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wirken schmerzlindernd und gering entzündungshemmend. Sie werden ebenso wie reine Analgetika (z. B. Paracetamol) vor allem zur Schmerzreduktion eingesetzt.
- Die physikalische Therapie und Ergotherapie unterstützen den Erhalt der Funktionalität der Gelenke und wirken in geringem Maße auch schmerzlindernd.

Tab. 1. Empfehlungen der DGRh zur sequenziellen Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) [1]

A	Rheumatologen sind die Spezialisten, die für die Versorgung von RA-Patienten in erster Linie zuständig sein sollten.
B	Die Behandlung von RA-Patienten sollte eine bestmögliche medizinische Betreuung zum Ziel haben und wird von Patienten und Rheumatologen gemeinsam entschieden.
C	Die rheumatoide Arthritis ist eine schwerwiegende Erkrankung, die hohe direkte und indirekte Kosten zur Folge hat. Dies sollte durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden.
1	Sobald die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis gestellt ist, sollte eine Therapie mit klassischen DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) begonnen werden.
2	Das Ziel einer Remission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität sollte so schnell wie möglich erreicht werden. Die Anpassung der Therapie ist erforderlich, solange dieses Ziel nicht erreicht ist. Hierzu ist eine engmaschige Kontrolle erforderlich.
3	Bei aktiver RA sollte Methotrexat (MTX) als erstes DMARD eingesetzt werden.
4	Falls Methotrexat als primäres DMARD nicht geeignet ist, sollte die Therapie mit einem anderen klassischen DMARD, z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin, begonnen werden.
5	Bei Patienten mit aktiver RA ist ein Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie mit klassischen DMARDs nicht belegt.
6	Glucocorticoide sollten initial in niedriger bis mittelhoher Dosierung als Ergänzung zu klassischen DMARDs verabreicht werden.
7	Wenn trotz optimierter Monotherapie mit einem klassischen DMARD das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination mehrerer DMARDs eingesetzt werden. Liegt eine hohe Krankheitsaktivität, insbesondere in Verbindung mit ungünstigen Prognosefaktoren vor, sollte die Kombination eines DMARDs mit einem Biologikum erwogen werden.
8	Nach unzureichendem Ansprechen auf zwei klassische DMARDs (als Monotherapie oder in Kombination) wird eine Biologika-Therapie empfohlen.
9	Patienten mit aktiver RA, bei denen das erste Biologikum ein TNF-(Tumornekrosefaktor-)Hemmer ist, können bei ungenügendem Ansprechen sowohl auf einen zweiten TNF-Hemmer als auch auf Abatacept, Rituximab oder Tocilizumab wechseln.
10	Bei therapierefraktärer RA oder Kontraindikationen gegen die oben erwähnten klassischen DMARDs oder Biologika kann der Einsatz weiterer DMARDs und immunmodulierender Therapieverfahren erwogen werden.
11	Bei anhaltender Remission sollte in einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt die schrittweise Reduktion der DMARD-Therapie erwogen werden.
12	Die individuelle Therapiestrategie sollte neben der Krankheitsaktivität auch weitere Faktoren wie radiologische Progression, Begleiterkrankungen, Sicherheitsaspekte sowie Teilhabe (z. B. Erhalt der Arbeitsfähigkeit und Einbezogensein in das soziale Umfeld) berücksichtigen.

Zu Therapiebeginn sollten Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter alle 4 bis 6 Wochen kontrolliert werden, im weiteren Verlauf sind 2- bis 3-monatliche Kontrollen erforderlich. Ein zwei- bis maximal dreifacher Transaminasenanstieg kann toleriert werden. Bei einer leichten Nierenfunktionseinschränkung sollte die Dosis reduziert werden (Kontraindikation bei mittel- bis hochgradiger Einschränkung). Weitere mögliche Nebenwirkungen sind vermehr-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

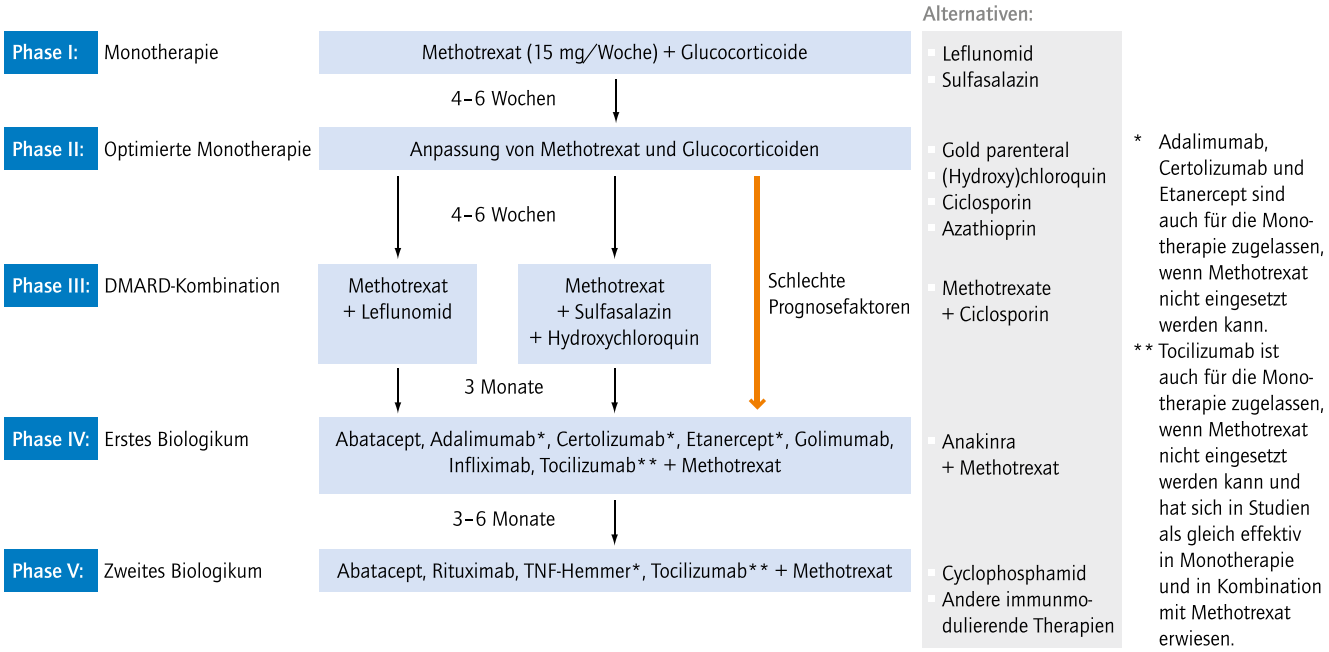


Abb. 1. Therapiealgorithmus für die rheumatoide Arthritis [nach 1]

ter Haarausfall, Stomatitis und Übelkeit. In seltenen Fällen kann eine MTX-induzierte Pneumonitis mit plötzlichem Auftreten von Dyspnoe, (Reiz)husten und/oder Fieber auftreten, wobei es keine Assoziation zu Dosis und Therapiedauer gibt; eine Pneumonitis kann bereits nach 4 Wochen Therapie eintreten. Sie stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die ein sofortiges Absetzen von Methotrexat und eine umgehende stationäre Behandlung erfordert.

Alternativen zu Methotrexat

Fällt Methotrexat als Basistherapie wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit aus, können Leflunomid oder Sulfasalazin als alternative Basistherapien eingesetzt werden (s. Therapiealgorithmus **Abb. 1**).

Leflunomid hemmt die Pyrimidinsynthese. Die Wirksamkeit ist vergleichbar mit Methotrexat, es hat aber ein etwas verändertes Nebenwirkungsprofil. Wie dieses kann es eine Leukozytopenie oder/und einen Transaminasenanstieg bewirken, daneben können unter Leflunomid auch Hypertonie und Diarrhöen sowie seltener eine Neuropathie auftreten. Leflunomid wird mit einer Dosis von 20 mg einmal täglich in Tablettenform gegeben. Eine Aufdosierung mit 100 mg in den ersten drei Tagen wird heute wegen der deutlich erhöhten Nebenwirkungsrate nicht mehr regelhaft angewendet. Die Wirkung tritt nach etwa acht Wochen ein. Leflunomid wirkt erst durch seinen Metaboliten. Da dieser im enteropathischen Kreislauf eine Halbwertszeit von 17 Tagen hat, muss Leflunomid bei unerwünschten Wirkungen oder Eintritt einer ungeplanten Schwangerschaft durch Colestyramin ausgewaschen werden (3-mal 8 g täglich über 11 Tage). Die Laborkontrollen sind analog zu Methotrexat, zusätzlich sollte der Blutdruck überwacht werden.

Sulfasalazin wirkt antiphlogistisch, unter anderem durch Zytokinreduktion und Hemmung der Lymphozytenproliferation. Es ist schwächer wirksam als Methotrexat und wird hauptsächlich bei peripheren Arthritiden im Rahmen von chronisch entzündlichen Wirbelsäulen- und Darm-

Tab. 2. Eingesetzte Basistherapeutika bei rheumatoider Arthritis – klassische krankheitsmodifizierende Substanzen (DMARDs)

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Applikation/ Dosierung	Mittlere Halbwertszeit	Laborkontrollen gemäß der DGRh [4]
Methotrexat	Lantarel®, Metex®	10–25 mg/Woche p. o., s. c., i. m. oder i. v.	6–7 Stunden	Diff-BB, γGT, AP, GPT, Creatinin in den ersten 4 Wochen wöchentlich, 2./3. Monat alle 14 Tage, danach alle 4 Wochen
Leflunomid	Arava®	20 mg tgl. p. o.	19 Tage	Diff-BB, GOT, GPT, AP, γGT Creatinin im ersten Halbjahr alle 2, dann alle 4–8 Wochen, bei Grenzwerten engmaschiger; Blutdruckkontrollen
Sulfasalazin	Azulfidine®	2 g tgl. p. o. nach Aufdosierung	5–7 Stunden	Diff-BB, AP, GPT, Creatinin Urinstatus erste 3 Monate alle 14 Tage, 4.–6. Monat alle 4 Wochen, danach alle 3 Monate
Chloroquin	Resochin®	4 mg/kg KG 1 x tgl. p. o.	40–50 Tage	Diff-BB in den ersten 4 Monaten alle 14 Tage, dann alle 2 Monate, ggf. CK Augenarzt alle 6 Monate
Hydroxychloroquin	Quensyl®	6–6,5 mg/kg KG 1 x tgl. p. o.		

DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs; Diff-BB: Differenzialblutbild; γGT: Gamma-Glutamyltransferase; AP: alkalische Phosphatase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); CK: Creatinkinase; KG: Körpergewicht; s. c.: subkutan; i. v.: intravenös; i. m. intramuskulär; p. o.: per os

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

erkrankungen eingesetzt. Daher kann es auch bei Patienten gewählt werden, bei denen differenzialdiagnostisch eine Spondylarthritis in Betracht kommt. Sulfasalazin wird aufdosiert von 500 mg einmal täglich bis auf 2 g täglich peroral. Die Wirkung tritt nach 8 bis 12 Wochen ein. Laborkontrollen sollten analog zu Methotrexat, inklusive eines Urinstatus (zum Ausschluss einer Proteinurie oder eines nephrotischen Syndroms als seltene NW) durchgeführt werden. Sulfasalazin ist im Allgemeinen sehr gut verträglich. Als seltene Nebenwirkung kann eine Leukozytopenie bis hin zu einer Agranulozytose in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auftreten.

Die Antimalariapräparate *Chloroquin* und *Hydroxychloroquin* wirken über eine Zytokinhemmung antiphlogistisch. Sie sind aber in Monotherapie nicht ausreichend wirksam, um eine Gelenkdestruktion aufzuhalten. Darum werden sie nur für leichte, nichterosive Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Chloroquin wird mit 3,5 bis 4 mg/kg Körpergewicht (½–1 Tablette à 250 mg) täglich dosiert, Hydroxychloroquin mit 6 bis 6,5 mg/kg Körpergewicht (1–2 Tabletten à 200 mg) täglich. Unter den Antimalariamitteln können selten und dosisabhängig reversible Ablagerungen in der Hornhaut und eine Retinopathie auftreten, daher ist vor Therapiebeginn und in 6- bis 12-monatigen Abständen eine augenärztliche Kontrolluntersuchung erforderlich.

Andere Basistherapeutika wie Azathioprin, Ciclosporin und Goldsalze in parenteraler Applikation werden aufgrund ihres jeweiligen Nebenwirkungsprofils nur als Ausweichpräparate empfohlen, sodass auf sie an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Glucocorticoide als Überbrückungstherapie

Zusätzlich zur ersten Basistherapie werden Glucocorticoide eingesetzt, um den Zeitraum bis zum Eintritt der Wirksamkeit (6–12 Wochen) zu überbrücken. Es wird eine mittlere Startdosis von 15 mg Prednisolonäquivalent/Tag empfohlen, je nach Krankheitsaktivität und Begleiterkrankungen kann diese höher oder niedriger gewählt werden. Eine rasche Reduktion bis auf eine Erhaltungsdosis von 5 bis 7,5 mg/Tag sollte angestrebt werden, um Folgeschäden einer Langzeit-Glucocorticoid-Gabe zu vermeiden. An dieser Stelle wird kein standardisiertes Schema vorgegeben, eine Reduktion in 2,5-mg-Schritten wöchentlich, ab 10 mg auch in 1-mg-Schritten ist möglich und kann individuell angepasst werden. Ob eine niedrige Dosis zusätzlich zur Basistherapie beibehalten oder ausgeschlichen wird, ist abhängig von der Wirksamkeit der Basistherapie und kann in Abhängigkeit der individuellen Patientenkonstellation entschieden werden. Auf die osteo- und ulkusprotektive Begleitmedikation der Glucocorticoid-Therapie wird in der Leitlinie nicht näher eingegangen.

DMARD-Kombinationstherapie

Kommt es unter der primären Basistherapie innerhalb von 12 Wochen zu keiner ausreichenden Unterdrückung der Krankheitsaktivität, sollte eine DMARD-Kombinationstherapie begonnen werden. Die Kombination von Methotrexat mit Leflunomid und die Dreifachkombination von Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin haben sich in Studien und im klinischen Alltag bewährt. Die Dosierung wird entsprechend angepasst, beispielsweise 15 mg Methotrexat wöchentlich in Kombination mit 10 mg Leflunomid täglich. Alternativ kann Methotrexat auch mit Ciclosporin kombiniert werden. Bei den Kombinationstherapien sind engmaschige Laborkontrollen besonders wichtig, um additive Nebenwirkungen (Transaminasenanstieg, Hypertonie, Nierenfunktionseinschränkung) zu überwachen.

Erste Biologika-Therapie

Wenn sich unter einer DMARD-Kombinationstherapie innerhalb von 12 Wochen keine ausreichende Unterdrückung der Krankheitsaktivität einstellt oder wenn initial schlechte Prognosefaktoren vorliegen (hochpositive Rheumafaktoren/ACPA-Werte [Antikörper gegen citrullinierte Peptide], hohe Krankheitsaktivität, frühe Erosionen), wird eine Biologika-Therapie empfohlen. Diese wird in der Regel mit Methotrexat kombiniert. Eingesetzt werden können eine Substanz aus der Gruppe der TNF-α-Hemmer, Abatacept oder Tocilizumab. Die Auswahl des Präparats hängt von individuellen Faktoren wie beispielsweise Begleiterkrankungen und Begleitmedikation ab, aber auch die Halbwertszeit, Applikationsform und das Nebenwirkungsprofil der Arzneistoffe können bei der Entscheidung berücksichtigt werden (**Tab. 3**).

TNF-α-Hemmer

Durch die Zulassung von Certolizumab und Golimumab im Jahr 2009 gibt es inzwischen fünf Substanzen in der Gruppe der TNF-α-Hemmer. Diese Substanzen blockieren spezifisch den Tumornekrosefaktor alpha und wirken dadurch stark entzündungshemmend. Alle TNF-α-Hemmer sollten aufgrund einer besseren Wirksamkeit mit Methotrexat kombiniert werden. Adalimumab, Certolizumab und Etanercept sind aber auch für die Monotherapie zugelassen, wenn Methotrexat nicht eingesetzt werden kann.

Unter einer TNF-α-hemmenden Therapie besteht ein erhöhtes Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken oder ein Rezidiv einer latenten Tuberkulose zu bekommen. Daher muss vor Therapiebeginn eine Tuberkulose ausgeschlossen werden und eine aktive Tuberkulose erst behandelt werden. Bei Vorliegen einer latenten Tuberkulose wird eine Prophylaxe mit Isoniazid durchgeführt. Ebenso müssen andere Infektionskrankheiten vor Therapiebeginn ausgeschlossen und während der Therapie abgeklärt werden; bei akuten Infektionen wird nach Rücksprache mit dem behandelnden Rheumatologen die Therapie unterbrochen. Bei chronischen Virusinfektionen und opportunistischen Infektionen ist eine TNF-α-hemmende Therapie kontraindiziert. Patienten mit Tumorerkrankungen und multipler Sklerose sollten nur nach Abwägung der individuellen Risiken mit einem TNF-α-Hemmer behandelt werden.

Adalimumab, Certolizumab, Golimumab und Infliximab sind monoklonale Antikörper; sie binden und neutralisieren TNF-α. *Adalimumab* wird als Fertigspritze mit 40 mg alle 14 Tage subkutan gespritzt. *Certolizumab* wird aufdo-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 3. Eingesetzte Basistherapeutika bei rheumatoider Arthritis – Biologika

Wirkstoff	Handelsname	Wirkungsmechanismus	Applikation/ Dosierung	Mittlere Halbwertszeit	Laborkontrollen gemäß der DGRh [4]
Adalimumab	Humira®	TNF-α-Hemmer	40 mg s. c. 2 x/Monat	14 Tage	BSG, CRP, großes Blutbild GOT, AP, Creatinin in Woche 2, 4, 8, 12, dann je nach Klinik
Certolizumab	Cimzia®		200 mg s. c. 2 x/Monat	14 Tage	
Etanercept	Enbrel®		50 mg s. c. 1 x/Woche	4 Tage	
Golimumab	Simponi®		50 mg s. c. 1 x/Monat	12 Tage	
Infliximab	Remicade®		3–5 mg/kg KG i. v. alle 8 Wochen	8–10 Tage	
Abatacept	Orencia®	T-Zell-Hemmer	10 mg/kg KG i. v. oder 125 mg s. c. 1 x/Monat	13 Tage	Blutbild, BSG, CRP, GOT, AP, Creatinin in Woche 2, 4, dann alle 3 Monate
Anakinra	Kineret®	IL-1-Rezeptorantagonist	100 mg s. c. tgl.	4–6 Stunden	Blutbild in den ersten 6 Monaten alle 4 Wochen, dann mit Creatinin alle 3 Monate
Rituximab	MabThera®	Anti-CD20-Antikörper	2 × 1000 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen alle 6–12 Monate	21 Tage	Immunglobuline vor nächsten Zyklus empfohlen
Tocilizumab	RoActemra®	Anti-IL-6-Rezeptor	8 mg/kg KG i. v. alle 28 Tage	13 Tage	Differenzialblutbild, GOT, GPT, Creatinin, Cholesterol (HDL/LDL) initial alle 4 Wochen, dann alle 3 Monate

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase); AP: alkalische Phosphatase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase); IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; s. c.: subkutan; KG: Körpergewicht; i. v.: intravenös

siert (400 mg nach 0, 2, 4 Wochen) und dann mit 200 mg in 2-wöchentlichen Abständen subkutan appliziert. *Golimumab* wird mit 50 mg einmal im Monat subkutan gespritzt.

Infliximab wird aufdosiert mit einer Infusion in Woche 0, 2 und 6; die weitere Behandlung erfolgt in 8-wöchigen Infusionsintervallen. Die Dosis beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, eine Dosissteigerung auf 5 mg/kg ist in Einzelfällen möglich. Bei akuten Infusionsreaktionen muss die Infusion verlangsamt oder unterbrochen werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion mit geringerer Geschwindigkeit wieder gestartet werden. *Etanercept* ist ein Fusionsprotein mit einem humanen TNF-Rezeptor. Es wird in Form einer Fertigspritze mit 25 mg 2-mal bzw. 50 mg 1-mal wöchentlich appliziert.

Die Wirkung der monoklonalen TNF-α-Hemmer setzt jeweils nach 2 bis 3 Wochen ein und kann nach 8 bis 12 Wochen überprüft werden. Die Entzündungsparameter, Blutbild, GPT und Creatinin sollten initial 14-täglich, dann nach klinischem Ermessen bestimmt werden. Wichtig sind Anamnese und Klinik von akuten Infektionen. Unter einer TNF-α-Therapie kann sehr selten ein Lupus-ähnliches Syndrom auftreten, dann muss die Therapie abgesetzt werden. Laborklinische Autoimmunphänomene wie positive ANA (antinukleäre Antikörper) treten hingegen häufiger auf, ohne klinisches Korrelat sind sie ohne Bedeutung. Bei einer moderaten bis schweren Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) sollten Adalimumab, Certolizumab, Golimumab und Infliximab nicht angewandt werden.

Biologika mit einem anderen Wirkprinzip

Abatacept hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten. Es wird mit 10 mg/kg Körpergewicht intravenös einmal im Monat verabreicht (initial in Woche 0, 2 und 4). Alternativ kann Abatacept als Fertigspritze mit 125 mg subkutan 1-mal/Woche appliziert werden. Eine einmalige Infusion als „loading dose" wird im Zulassungstext empfohlen. Abatacept ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Die Infektions- und Tuberkuloserichtlinien der TNF-α-Hemmer gelten gleichermaßen für Abatacept, vergleichbar sind auch die klinischen und laborchemischen Verlaufskontrollen (**Tab. 3**). Da Infusionsreaktionen möglich sind, sollten die Patienten bis eine Stunde nach Abschluss der Infusion überwacht werden.

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor. Es wird mit 8 mg/kg Körpergewicht intravenös einmal im Monat appliziert. Die Wirkung tritt nach 4 bis 6 Wochen ein und kann nach 12 Wochen beurteilt werden. Wenn möglich sollte auch Tocilizumab mit Methotrexat kombiniert werden. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Methotrexat kann die Substanz jedoch auch monotherapeutisch eingesetzt werden, Studiendaten weisen auf eine ähnlich gute Wirkung wie bei Methotrexat-Kombination hin. Es muss bedacht werden, dass unter Tocilizumab teils schwere Veränderungen des Blutbilds und der Leberfunktionswerte auftreten können. Bei einer Thrombozytopenie (50 bis 100 Zellen x 10^3/µl und Neutrozytopenie (Anzahl neutrophiler Granulozyten 0,5 bis < 1) sowie Transaminasenerhöhungen (> 3- bis 5-Fache des Referenzwerts) muss die Tocilizumab-Therapie unterbrochen werden, bei Rückläufigkeit kann ein Versuch mit reduzierter Dosis (4 mg/kg Körpergewicht) unternommen werden. Liegen die Werte noch weiter außerhalb der Referenz, muss Tocilizumab abgesetzt werden. Neben Blutbild, Nieren- und Leberfunktion sollten auch die Lipide kontrolliert werden. Tocilizumab verändert die Lipidparameter, HDL- und LDL-Cholesterolwerte sind in den ersten Monaten nach Therapiebeginn erhöht und bleiben unter Therapie konstant. Der atherogene Index ist dabei aber nicht erhöht. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Hypertonie, Hautinfektionen und Konjunktivitis.

Bei Tocilizumab muss weiterhin berücksichtigt werden, dass die Interleukin-6-Blockade auch die Bildung des C-reaktiven Proteins in der Leber hemmt. Daher kommt es bei Patien-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ten unter Tocilizumab-Therapie bei Auftreten einer akuten Infektion oft nur zu einem geringen CRP-Anstieg, der das Ausmaß der Infektion nicht adäquat widerspiegelt.
Unter Tocilizumab kann es zu einer vermehrten Cytochrom-P450-Produktion kommen, sodass es notwendig sein kann, die Dosierung von Medikamenten, die über das Enzym verstoffwechselt werden (z.B. Atorvastatin, Calciumkanalblockern, Theophyllin, Cumarinen, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepinen), individuell zu erhöhen.
Für das Vorliegen einer Tuberkulose und anderen Infektionserkrankungen sowie akuten Infektionen gelten die gleichen Richtlinien wie bei den TNF-α-Hemmern.

Wechsel auf ein anderes Biologikum

Ein Wechsel auf ein anderes Biologikum wird nach etwa drei Monaten bei fehlendem Ansprechen oder bestehender Unverträglichkeit der ersten Biologika-Therapie empfohlen. Neben den bisher genannten Substanzen kann an dieser Stelle auch Rituximab eingesetzt werden. Der Wechsel innerhalb der Gruppe der TNF-α-Hemmer kann ebenfalls erfolgreich sein, allerdings hat sich spätestens nach Erfolglosigkeit von zwei TNF-Inhibitoren eine Umstellung des Wirkprinzips als erfolgreicher erwiesen. Erfahrungen mit einem Wechsel von Abatacept oder Tocilizumab auf ein anderes Biologikum liegen noch nicht vor.
Rituximab wirkt gegen das CD20-Oberflächen-Antigen von B-Lymphozyten. Für die rheumatoide Arthritis ist Rituximab bei Patienten mit Therapieversagen oder Unverträglichkeit eines TNF-α-Hemmers zugelassen, und zwar in Kombination mit Methotrexat. Rituximab wird in einer Dosis von 1000 mg intravenös als Zyklus zweimal im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Die Wirkung setzt nach 2 bis 8 Wochen ein und kann nach 16 bis 24 Wochen beurteilt werden. Unter Rituximab-Therapie sind keine spezifischen Laborkontrollen erforderlich, hingegen ist eine klinische Beobachtung von Infektionszeichen unbedingt notwendig. Die einsetzende Verminderung der B-Lymphozyten kann über mehrere Monate anhalten, darum ist mit einer langfristigen Immunsuppression zu rechnen. Weitere Zyklen können im Abstand von 6 bis 12 Monaten durchgeführt werden. Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder eine Herzinsuffizienz (NYHA III) stellen ein erhöhtes Risiko dar, besonders beim Auftreten von Infusionsreaktionen. Bei einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA IV) ist Rituximab kontraindiziert, ebenso bei schweren Infektionserkrankungen. Für Patienten mit einem Lymphom in der Anamnese ist Rituximab unter den Biologika die erste Wahl.
Fällt Methotrexat als Kombinationspartner für eine Biologika-Therapie aus, wird Leflunomid mit gutem klinischem Erfolg als Ersatz-Kombinationspartner verwendet. Gerade die Kombination von Rituximab mit Leflunomid hat in klinischen Studien eine sehr gute Ansprechrate gezeigt. Dies entspricht aber nicht dem Zulassungsstatus der biologischen Substanzen, sodass es sich hierbei um eine Off-Label-Therapiestrategie handelt, die in Deutschland zu Regressforderungen führen kann.
Der Interleukin-1-Rezeptorantagonist *Anakinra* wird bei der rheumatoiden Arthritis aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit gegenüber den übrigen Biologika lediglich als Alternativpräparat bei multiplen Unverträglichkeiten oder bei einer Überlappung zu anderen Systemerkrankungen (z. B. Still-Syndrom), die eine bessere Ansprechrate auf Anakinra zeigen, empfohlen. Es wird täglich mit 100 mg subkutan gespritzt, dies kann vom Patienten selbst durchgeführt werden. Anakinra ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Die Wirkung tritt nach etwa 2 Wochen ein und kann nach 8 bis 12 Wochen überprüft werden. Eine Neutrozytopenie und eine schwere Nierenfunktionsstörung sollten vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Auf Infektionszeichen ist zu achten, das Blutbild sollte regelmäßig kontrolliert werden. Häufige Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Einstichstelle, die meist mit Eis oder steroidhaltigen Salben lokal behandelt werden können. Abgesetzt werden muss Anakinra bei schweren allergischen Reaktionen, schweren Infektionen oder einer Neutrozytopenie $< 1{,}5 \times 10^9/l$.

Info 2. Was tun bei OP, Schwangerschaft, Impfungen?

- Bei einer elektiven OP kann die Therapie mit den meisten klassischen DMARDs fortgeführt werden, für Leflunomid ist dies umstritten. Die Biologika sollten bei einem vorliegenden Infektionsrisiko als Vorsichtsmaßnahme etwa 2 Halbwertszeiten präoperativ pausiert werden. Alle Therapien können nach Abschluss der Wundheilung und bei fehlenden Infektionszeichen fortgesetzt werden.
- Eine Schwangerschaft muss während einer rheumatologischen Basistherapie sicher verhütet werden. Die Zeitspanne, die vor Beginn und nach Ende der Therapie eingehalten werden muss, ist abhängig vom Arzneistoff und wird in den jeweiligen Fachinformationen und in den Therapieüberwachungsbögen der DGRh angegeben.
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind kontraindiziert, da sie unter einer immunsuppressiven Basistherapie schwere Impfreaktionen oder Infektionen mit dem Erreger auslösen können. Impfungen mit Totimpfstoffen sind möglich, die Immunantwort kann jedoch reduziert sein. Passive Schutzimpfungen können durchgeführt werden.
- Ausführliche Informationen werden auf der Homepage der DGRh unter http://www.dgrh.de/therapieempfehlungen.html zur Verfügung gestellt.

Therapierefraktäre Patienten

Es gibt einzelne Patienten, bei denen die rheumatoide Arthritis trotz Anwendung aller bisher genannten Optionen nicht ausreichend eingestellt werden kann und weiter progredient verläuft. In dieser Situation müssen weitere immunsuppressive Substanzen eingesetzt werden, die normalerweise aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden. Dazu zählt neben den oben genannten Ausweichpräparaten noch Cyclophosphamid, das nur in Ausnahmefällen gegeben wird.

Verlaufskontrollen

Eine regelmäßige Verlaufsüberwachung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis ist erforderlich, um den Erfolg der gewählten Therapiestrategie zu beurteilen

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

und sie gegebenenfalls anzupassen. Hierzu werden standardisierte Scores verwendet, die die laborchemische Entzündungsaktivität und klinische Untersuchungsbefunde zusammentragen (z. B. DAS28 = Disease Activity Score mit Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Überprüfung von Schmerzhaftigkeit und Schwellungen an 28 Gelenken sowie einer Selbstbeurteilung des Patienten). Die Messinstrumente zur Überwachung der Krankheitsaktivität sind für ein standardisiertes Vorgehen sinnvoll, allerdings sollte im Einzelfall die klinische Beurteilung ausschlaggebend für eine Therapieumstellung sein, da einige wichtige Parameter mit den Scores nicht erfasst werden können (z. B. hoher Glucocorticoidbedarf, beim DAS28 auch C-reaktives Protein und Beteiligung der Vorfußgelenke). Es gibt aber auch Patienten, die nach einem partiellen Ansprechen nach 12 Wochen einer Therapiestrategie in den folgenden Monaten noch verzögert ein ausreichend gutes Ansprechen zeigen, sodass in diesem Fall noch abgewartet werden kann.

Engmaschige laborchemische und klinische Verlaufskontrollen sind unter jeder rheumatologischen Basistherapie notwendig, um auftretende Nebenwirkungen und Infektionen unter der immunsuppressiven Therapie zu erkennen (**Tab. 2 und 3**). Ausführliche substanzspezifische Informationen werden auf der Homepage der DGRh unter www.dgrh.de/therapieueberwachen.html veröffentlicht [4].

Therapiedeeskalation bei Remission

Ist der Patient unter einer Basistherapie mindestens ein halbes Jahr in Remission, das heißt, liegen keine Zeichen von Krankheitsaktivität oder einem Progress der radiologischen Strukturschäden vor, kann versucht werden, die medikamentöse Therapie zu deeskalieren. Als erstes sollten die Glucocorticoide ausgeschlichen werden. Im Anschluss können die Dosis des Biologikums reduziert oder das Applikationsintervall verlängert werden. Hält die Remission an, kann bei einigen Patienten die Biologika-Therapie ganz beendet werden. Die klassische DMARD-Therapie sollte als letztes Medikament und nur bei Patienten mit einer nachhaltigen Remission ausgeschlichen werden, da die Krankheitsaktivität jederzeit wieder aufflammen kann. Tritt dieser Fall ein, wird die zuletzt bestehende Basistherapie sofort wieder begonnen; in den meisten Fällen kann dadurch erneut eine ausreichend gute Einstellung der rheumatoiden Arthritis erzielt werden.

Fazit

Durch die Entwicklung der Biologika haben sich die medikamentösen Therapieoptionen der rheumatoiden Arthritis enorm erweitert, außerdem haben moderne Strategien beim Einsatz der Medikamente zum Fortschritt beigetragen [1, 5]. Bei vielen Patienten kann eine Krankheitsremission oder zumindest eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht werden. Dadurch konnten in den letzten Jahren die strukturellen und funktionalen Folgeschäden der rheumatoiden Arthritis deutlich reduziert werden. Nachdem jahrelang eine wiederholte Therapieeskalation notwendig war, kann heute durch frühzeitigen Therapiebeginn mit hochwirksamen Substanzen das Therapieziel der Remission erreicht werden. Eine langfristige Therapiedeeskalation erscheint zumindest in einigen Fällen möglich. Mitentscheidend für den optimalen Therapieerfolg ist die rechtzeitige Strategie des Vorgehens in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

Info 3. S1-Leitlinie 2012: Was ist neu?

- Mit Certolizumab und Golimumab stehen neben den ersten TNF-α-Hemmern Adalimumab, Etanercept und Infliximab jetzt fünf Arzneistoffe dieser Gruppe für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zur Verfügung.
- Tocilizumab und Abatacept sind auch als „First-Line"-Therapie für die rheumatoiden Arthritis zugelassen und können wie die TNF-α-Hemmer nach unzureichender Wirkung einer klassischen DMARD-Therapie eingesetzt werden.
- Tocilizumab kann auch in Monotherapie (ohne Methotrexat) verwendet werden, weil es in Studien eine vergleichbare Wirksamkeit wie in Kombination mit MTX gezeigt hat.
- Rituximab kann nach Versagen oder Unverträglichkeit eines TNF-α-Hemmers eingesetzt werden.
- Mit Hilfe frühzeitiger Therapiestrategien ist eine Remission der rheumatoiden Arthritis möglich. Eine vorsichtige Therapiedeeskalation kann bei langanhaltender Remission versucht werden.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren weisen auf folgende Beziehungen hin: K. A.: Vortragshonorare von Abbvie; K. K.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von: Abbvie, BMS, MSD, Mundipharma, Pfizer, UCB, Roche

Medical treatment of rheumatoid arthritis

The German Society of Rheumatology approved new guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. The article summarizes the recommendations and describes the main pharmacological characteristics of the substances in their clinical practice.

Key words: Rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, biological agents

Literatur

1. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, et al. S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. Z Rheumatol 2012;71:592–603.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
3. Albrecht K, Krüger K, Müller-Ladner U, Wollenhaupt J. Systematische Literaturrecherche für die S1-Leitlinie zur stadienadaptierten medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis. Z Rheumatol 2012;71:604–18.
4. www.dgrh.de/therapieueberwachen.html
5. Schneider M, Krüger K. Rheumatoide Arthritis – Frühdiagnose und Krankheitskontrolle. Dtsch Arztebl 2013;110:477–84.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klinische Studie

Akute venöse Thromboembolie

Weniger Blutungen mit Apixaban als Erstlinientherapie

In der AMPLIFY-Studie (Apixaban for the initial management of pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as first-line therapy) wurde die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban als Erstlinientherapie bei akuter venöser Thromboembolie im Vergleich zur konventionellen Antikoagulationsstrategie untersucht. Apixaban ist der Kombination aus niedermolekularem Heparin und Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen und zieht weniger Blutungskomplikationen nach sich. Eine generelle Therapieumstellung kann jedoch noch nicht empfohlen werden.

Mehrere Tausend Menschen in Deutschland sterben jedes Jahr an einer Lungenembolie, die zu etwa 90 % von einer tiefen Bein-/Beckenvenenthrombose verursacht wird. Die beiden Krankheitsbilder werden unter dem Begriff „venöse Thromboembolie" (VTE) zusammengefasst. Besonders ältere Menschen sind davon betroffen. Die Therapie besteht üblicherweise aus einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten über drei bis sechs Monate. Bis sich die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten entfaltet hat, wird zunächst mit niedermolekularem Heparin über mindestens fünf Tage behandelt (Bridging-Therapie). Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist mit häufigen Laborkontrollen und nicht selten mit Blutungskomplikationen verbunden.

Apixaban (Eliquis®) ist ein neuer, oral anwendbarer Faktor-Xa-Inhibitor, der keine permanenten Laborkontrollen erfordert. In bisherigen Studien war Apixaban der konventionellen *Thromboseprophylaxe* nach Knie- und Hüftprothesen überlegen. In dieser Indikation ist es mit einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg zugelassen, außerdem in einer Dosierung von zweimal täglich 5 mg zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und bestimmten weiteren Risikofaktoren. Eine Studie zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit Apixaban wurde wegen erhöhter Blutungskomplikationen vorzeitig abgebrochen. Bisher gibt es kein spezifisches Antidot für den Wirkstoff.

In der AMPLIFY-Studie [1] wurde die Eignung von Apixaban für die *Therapie* von Thromboembolien geprüft.

Studiendesign

Die AMPLIFY-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban mit der konventionellen Bridging-Therapie aus Enoxaparin (z. B. Clexane®) und Warfarin (Coumadin®) bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie verglichen wurde. Die Studienpopulation ist durch zahlreiche Ausschlusskriterien gekennzeichnet. Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und anderen Kontraindikationen gegen Enoxaparin/Warfarin sowie Patienten, die wegen anderer Grunderkrankungen eine längerfristige gerinnungshemmende Therapie erhalten sollten, Patienten mit eingeschränkter Entgiftungsfunktion und Patienten, die nur postoperativ antikoaguliert werden sollten, wurden in die Studie nicht eingeschlossen.

Patienten der Apixaban-Gruppe bekamen zweimal täglich 10 mg Apixaban oral über sieben Tage, danach zweimal täglich 5 mg über sechs Monate, dazu Plazebo-Enoxaparin-Injektionen und Plazebo-Warfarin-Tabletten. Patienten der konventionellen Therapiegruppe bekamen Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht subkutan alle 12 Stunden für mindestens fünf Tage und Warfarin in Abhängigkeit vom INR (International normalized ratio; Ziel: 2,0 bis 3,0), dazu Apixaban-Plazebo-Tabletten. INR-Werte wurden mindestens einmal im Monat für alle Studienteilnehmer erhoben und verblindet.

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war das Wiederauftreten einer VTE oder Tod infolge VTE. Sekundäre Endpunkte waren die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts, sowie Tod durch kardiovaskuläre Krankheiten und Gesamtsterblichkeit. Primärer Endpunkt für die Sicherheit von Apixaban waren größere Blutungen, der sekundäre Endpunkt schloss kleinere klinisch relevante Blutungen mit ein. Die Daten wurden auf Nichtunterlegenheit der Apixaban-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe geprüft. Bei Nachweis der Nichtunterlegenheit war eine Prüfung auf Überlegenheit vorgesehen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 5400 Patienten zwischen August 2008 und August 2012 in die multizentrische Studie aufgenommen. Bei 59 von 2609 Patienten (2,3 %) in der Apixaban-Gruppe traten rekurrierende VTE auf, in der konventionellen Therapiegruppe waren es 71 von 2635 Patienten (2,7 %). Das relative Risiko beträgt damit für Apixaban 0,84 (95%-KI 0,60–1,18; $p < 0{,}001$ für Nichtunterlegenheit).

Bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose trat der primäre Endpunkt in der Apixaban-Gruppe bei 38 von 1698 Patienten (2,2 %) auf, in der konventionellen Therapiegruppe bei 47 von 1736 Patienten (2,7 %), das relative Risiko für Apixaban beträgt hier 0,83 (95%-KI 0,54–1,26). Bei Patienten mit Lungenembolie kam es bei 21 von 900 Patienten (2,3 %) der Apixaban-Gruppe zu rekurrierenden VTE, in der konventionellen Therapiegruppe bei 23 von 886 Patienten (2,6 %), was einem relativem Risiko für Apixaban von 0,90 (95%-KI 0,50–1,61) entspricht.

Größere Blutungen traten in der Apixaban-Gruppe bei 15 von 2676 Patienten (0,6 %) auf, in der konventionellen The-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rapiegruppe bei 49 von 2689 Patienten (1,8%). Das relative Risiko beträgt in der Apixaban-Gruppe 0,31 (95%-KI 0,17–0,55); dies bedeutet ein um 69% verringertes Blutungsrisiko ($p < 0{,}001$ für Überlegenheit). Auch kleinere, aber klinisch relevante Blutungen traten weniger häufig auf. Während der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der Medikamenteneinnahme kamen rekurrierende VTE und sonstige Nebenwirkungen wie beispielsweise erhöhte Leberwerte in beiden Gruppen gleich häufig vor.

Kommentar

Die AMPLIFY-Studie konnte zeigen, dass die alleinige Therapie mit einer fixen Dosis Apixaban bei VTE nicht weniger wirksam ist als die konventionelle Therapie und dass die Gefahr größerer Blutungskomplikationen deutlich reduziert wird. Dieser Effekt blieb auch bei der Analyse relevanter Subgruppen, wie besonders ausgeprägte VTE, Alter über 75 Jahre, Körpergewicht über 100 kg, erhalten. Professor Mary Cushman von der University of Vermont warnt jedoch in ihrem Kommentar zu dieser Studie davor, die VTE-Therapie vorschnell auf die neuen, direkten oralen Antikoagulanzien wie Apixaban umzustellen (wobei bislang nur Rivaroxaban für diese Indikation zugelassen ist) [2]. Sie kritisiert, dass die Studie viele Ausschlusskriterien enthält, durch die einige typische Patientenkonstellationen in der Studie nicht vertreten sind. So wurden beispielsweise nur wenige Krebspatienten und Patienten über 75 Jahre eingeschlossen. Auch geographische Unterschiede seien nicht berücksichtigt worden, obwohl die Studie in 28 verschiedenen Ländern durchgeführt wurde.

Für eine breite Anwendung der direkten oralen Antikoagulanzien fehlen noch zahlreiche Informationen zu Wechselwirkungen, speziellen Patientengruppen, Compliance und Kosten-Nutzen-Analysen. Bei schweren Blutungen oder dringlichen Operationen kann die Wirkung nicht gezielt aufgehoben werden. Auch wird die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten zunehmend einfacher, beispielsweise durch Selbsttests für die Prothrombin-Zeit und verlängerte Kontrollabstände bei ausgewählten Patienten, sodass in vielen Fällen die bestehende Erfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten möglicherweise höher zu bewerten ist, als der Nutzen des neuen Medikaments. Wer dennoch ein direktes orales Antikoagulans für die VTE-Therapie in Betracht ziehen möchte, dem empfiehlt Cushman, sechs Schlüsselkriterien für eine qualitativ hochwertige Versorgung zu berücksichtigen: Patientenpräferenz, Patientenauswahl, Medikamenteninteraktionen, Compliance, Nachbeobachtung, Dokumentation [2].

Fazit

Bei akuten venösen Thromboembolien ist der Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban einer Bridging-Therapie mit Enoxaparin und Vitamin-K-Antagonist nicht unterlegen und reduziert das Risiko größerer Blutungen um 69%. Die neuen, direkten oralen Antikoagulanzien sind jedoch nicht generell für alle Patienten geeignet. Auch ist die Datenlage zu Medikamenteninteraktionen noch spärlich. Deshalb sollten die Gewohnheiten der VTE-Therapie nicht vorschnell umgestellt werden.

Quellen

1. Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, DOI: 10.1056/NEJMoa1302507 [Epub ahead of print].
2. Cushman M. Treating acute venous thromboembolism: Shift with care. N Engl J Med 2013; DOI: 10.1056/NEJMe1307413 [Epub ahead of print].

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Bücherforum

Hämatologische Erkrankungen

Atlas und diagnostisches Handbuch

Von Helmut Löffler und Torsten Haferlach. Springer-Verlag, Heidelberg 2013. 2., überarbeitete Auflage. VIII, 331 Seiten. Hardcover 149,99 Euro.

Die vorliegende 2. Auflage von „Hämatologische Erkrankungen – Atlas und diagnostisches Handbuch“ von Löffler und Haferlach setzt die Tradition des 1955 erstmals aufgelegten Standardwerks „Atlas der klinischen Hämatologie“ auch weiterhin konsequent fort. Der rasante Wissenszuwachs auf der Ebene der molekularen diagnostischen, prognostischen und prädiktiven Marker hat nun binnen drei Jahren eine Neuauflage notwendig gemacht. In dieser Zeit gab es – unter anderem bedingt durch die neuen DNA-Sequenzierungstechnologien – eine selbst für den Fachmann oftmals nur schwer zu überblickende Informationsflut in der hämatologischen Primärliteratur.

Der Schwerpunkt des Buchs liegt weiterhin auf der zytomorphologischen Diagnostik, welche auch heutzutage neben klinischen Befunden die Basis einer jeden hämatologischen Diagnostik darstellt.

Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation werden für die wichtigsten hämatologischen Krankheitsbilder diagnostische Konzepte in der Zusammenschau von Klinik, Morphologie, Immunphänotyp und Genetik dargelegt. Dabei räumen die Autoren in ihrem Werk der zunehmenden Bedeutung neuer diagnostischer Methoden in ausgewogener Weise den entsprechenden Raum ein. Aktuelle Forschungsergebnisse werden entsprechend ihrer klinischen Bedeutung in angemessener Weise klar und fokussiert dargestellt.

Im Anschluss daran folgen in jedem Kapitel qualitativ hochwertige und gut dokumentierte morphologische Befunde, die sich auch hervorragend zum Nachschlagen differenzialdiagnostischer Probleme im Rahmen der zytologischen Diagnostik eignen.

Zusammenfassend ist dieses Buch jedem klinisch tätigen Hämatologen wärmstens zu empfehlen: Sowohl junge Kliniker als auch langjährig erfahrene Hämatologen finden hier einen zuverlässigen Begleiter für den diagnostischen Alltag.

Dr. Daniel Lipka, Heidelberg

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Aus Forschung und Entwicklung

Hepatitis C

Erfolg versprechende Ergebnisse mit Sofosbuvir

Der Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir könnte die Behandlungsmöglichkeiten bei Hepatitis-C-Infektionen weiter verbessern. In vier Phase-III-Studien an fast 1000 Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigte der neue, oral anwendbare Arzneistoff neben einer guten Wirksamkeit auch eine gute Verträglichkeit.

Die Therapieoptionen für eine Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion haben sich in den letzten Jahren rapide verändert. Bis vor kurzem bestand die Standardbehandlung aus einer Kombination aus Peginterferon und Ribavarin. Das zunehmende Verständnis über die zugrunde liegende Biologie des Hepatitis-C-Virus führte zur Identifikation spezifischer Proteine, die in die Replikation des Virus involviert sind. Diese Proteine können die Zielscheibe von Protease- und Polymerase-Inhibitoren sein [1].

Zu den ersten Protease-Inhibitoren zählen Telaprevir (Incivek®) und Boceprevir (Victrelis®). Diese Wirkstoffe verbesserten die Heilungschancen, gehen aber auch mit einigen Einschränkungen einher. So zeigen Protease-Inhibitoren nur beim vorherrschenden HCV-Genotyp 1 eine antivirale Aktivität, nicht aber bei den übrigen HCV-Genotypen. Zudem interagieren sie vielfach pharmakokinetisch mit anderen Wirkstoffen. Weiterhin müssen Protease-Inhibitoren in Kombination mit Peginterferon und Ribavarin verabreicht werden. Diese zwei Substanzen zeichnen sich durch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil aus, das durch Zusatz von Telaprevir und Boceprevir noch verstärkt wird.

Sofosbuvir in Phase III

Mit Sofosbuvir steht nun erstmals ein oral anwendbarer Polymerase-Inhibitor zur Behandlung der HCV-Infektion zur Verfügung (400 mg, einmal täglich). Bei dem neuen Wirkstoff handelt es sich um einen Nukleotid-analogen Inhibitor des NS5B-Proteins, das bei der Replikation des HCV eine entscheidende Rolle spielt. In vitro zeigte Sofosbuvir eine Aktivität gegen alle HCV-Genotypen. Die klinische Wirksamkeit der Substanz wurde von zwei Arbeitsgruppen in vier Phase-III-Studien untersucht, deren Ergebnisse Erfolg versprechend sind.

Die *POSITRON-Studie* wurde an Patienten mit einer HCV-Virusinfektion vom Genotyp 2 oder 3 durchgeführt, für die eine Interferon-Therapie nicht in Frage kam [2]. Die Gründe für die Unverträglichkeit lagen hauptsächlich in psychiatrischen Erkrankungen (57%) oder Autoimmunstörungen (19%). In der verblindeten, Plazebo-kontrollierten Studie, die zwischen März und Mai 2012 an 63 Kliniken in den USA, Kanada, Australien und Neuseeland durchgeführt wurde, erhielten 207 Patienten oral Sofosbuvir und Ribavirin, 71 Patienten ein Plazebo. Den primären Studienendpunkt, die Virusfreiheit (SRV [Sustained virologic response]) erreichten in der Sofosbuvir-plus-Ribavirin-Gruppe 93% der Patienten mit einer Genotyp-2-Infektion und 61% mit einer Genotyp-3-Infektion, aber kein Patient in der Plazebo-Gruppe.

An der *FUSION-Studie*, die von Mai 2012 bis Juli 2012 an 67 Zentren in den USA, Kanada und Neuseeland durchgeführt wurde, nahmen Patienten teil, die zuvor nicht auf eine Interferon-basierte Therapie angesprochen hatten [2]. Hier wurde eine 12-wöchige Behandlungsdauer mit Sofosbuvir-Ribavirin (103 Patienten) mit einer 16-wöchigen Therapiedauer (98 Patienten) verglichen. Durch die vier zusätzlichen Therapiewochen konnte die Virusfreiheit bei Patienten mit einer Genotyp-2-Infektion von 86% auf 94% und bei Patienten mit Genotyp-3-Infektion von 30% auf 62% gesteigert werden.

Für die *NEUTRINO-Studie* wurden zwischen Juni 2012 und August 2012 an 56 Kliniken in den USA 327 nicht vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion rekrutiert [3]. Der Großteil (89%) war mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert, 9% mit dem Genotyp 4 und jeweils 2% mit den Genotypen 5 oder 6. Die Probanden wurden über 12 Wochen mit einer Dreierkombination aus Sofosbuvir, Peginterfon alfa-2a plus Ribavirin behandelt. Nach 12 Wochen waren 90% der Studienteilnehmer virusfrei.

In die *FISSION-Studie* wurden zwischen Dezember 2011 und Mai 2012 499 nicht vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 aus 97 Kliniken in den USA, Australien, Neuseeland, Italien, Schweden und den Niederlanden aufgenommen [3]. Sie wurden randomisiert 12 Wochen lang mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin oder über 24 Wochen mit dem derzeitigen Standard Peginterfon alfa-2a plus Ribavirin behandelt. Bei diesem Vergleich führten in der halben Behandlungszeit beide Medikationen zu einem gleichwertigen Ergebnis (67%). Nach 24 Wochen waren unter Standardtherapie 78% der Patienten mit einer Genotyp-2-Infektion und 63% mit einer Genotyp-3-Infektion virusfrei, gegenüber 97% und 56% nach 12 Wochen unter Sofosbuvir-Ribavirin.

Die Verträglichkeit von Sofosbuvir wurde insgesamt als gut eingestuft. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Schlaflosigkeit und Neutropenie. Die unerwünschten Wirkungen traten jedoch seltener auf als mit Peginterferon und führten nur in seltenen Fällen (1 bis 2%) zum Therapieabbruch.

Fazit

Die Ergebnisse der vier vorliegenden Studien dürfte die Zulassung des ersten Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir zur Therapie der Hepatitis C weiter vorantreiben. Seine Vorteile liegen in der oralen Anwendbarkeit, der guten Verträglichkeit und der relativ kurzen

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Behandlungszeit. Seine Wirksamkeit umfasst die häufigsten in Europa und den USA vorkommenden HCV-Genotypen. Wie es zu den Wirksamkeitsunterschieden zwischen den einzelnen Genotypen kommt, lässt sich derzeit noch nicht genau erklären. Neben unterschiedlich langen Behandlungszeiten sollten künftig auch mögliche Kombinationen von Sofosbuvir mit anderen direkt wirkenden antiviralen Substanzen untersucht werden. Möglicherweise könnte so der Einsatz von Interferon, der mit vielen Nebenwirkungen behaftet ist, in der Therapie von Hepatitis C bald weiter zurückgedrängt werden.

Quellen

1. Drenth JPH. HCV treatment – no more room for interferonologists? N Engl J Med 2013;368:1931–2.
2. Jacobson IM, et al. Sofosbuvir for Hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013;368:1867–77.
3. Lawitz E, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878–87.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf, Holzgerlingen

Therapiehinweise

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure

Duale Therapie senkt Schlaganfallrisiko nach Hochrisiko-TIA

Werden Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder kleinerem Schlaganfall innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn mit der Kombination aus Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure behandelt, kann das relative Risiko für einen Schlaganfall in den nächsten 90 Tagen im Vergleich zu alleiniger Acetylsalicylsäure-Gabe signifikant um 32 % verringert werden.

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

Das Risiko, nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem kleinen ischämischen Schlaganfall einen weiteren Schlaganfall zu erleiden ist hoch; bei 10 bis 20 % der Patienten mit einem ersten Ereignis kommt es innerhalb von drei Monaten zu einem weiteren Schlaganfall, und zwar meist in den ersten zwei Tagen.

Unter den Thrombozytenfunktionshemmern ist *Acetylsalicylsäure* die einzige Substanz, die bislang in der akuten Phase eines Schlaganfalls untersucht wurde, wobei sich ein mäßiger Nutzen ergab. Eine duale Therapie mit *Acetylsalicylsäure und Clopidogrel* reduziert das Risiko erneuter ischämischer Ereignisse nach einem akuten *Koronarereignis*, in großen Studien konnte für die Kombination jedoch kein Nutzen in der Prävention ischämischer Ereignisse *nach Schlaganfall* nachgewiesen werden. Allerdings wurde in diesen Studien nicht die sehr risikoreiche frühe Phase nach dem Schlaganfall untersucht und Patienten mit TIA oder weniger schweren Schlaganfällen waren in der Regel nicht eingeschlossen.

CHANCE durch duale Therapie?

Weil in drei kleineren Pilotstudien ein Nutzen der Kombinationstherapie bei Patienten mit kleinerem Schlaganfall oder TIA gesehen wurde, wurden nun in der chinesischen Studie CHANCE (Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events) Wirksamkeit und Verträglichkeit einer dreimonatigen Behandlung mit Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure allein bei Patienten mit akuter Hochrisiko-TIA oder kleinem ischämischem Schlaganfall verglichen. Die Studie wurde vom chinesischen Ministerium für Wissenschaft und Technologie unterstützt.

Über 41 500 Patienten wurden in 114 Zentren gescreent, um 5 170 für die Studie geeignete Probanden zu finden. Etwa ein Viertel der gescreenten Patienten kam zu spät in die Klinik, rund 10 % litten an einem mäßig schweren bis schweren Schlaganfall, 6,5 % wiesen eine TIA mit niedrigem Risiko und 6 % Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel auf. Randomisiert erhielten dann 2 584 Patienten die Kombination und 2 586 Patienten Acetylsalicylsäure allein innerhalb von 13 Stunden im Median nach dem initialen Ereignis. Die beiden Gruppen waren gut vergleichbar, das mediane Alter der Patienten lag bei 62 Jahren, 33,8 % waren Frauen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war ein Schlaganfall innerhalb von 90 Tagen. Er trat bei 212 Patienten (8,2 %) der Clopidogrel-Acetylsalicylsäure-Gruppe und bei 303 Patienten (11,7 %) der Acetylsalicylsäure-Gruppe auf (**Tab. 1**). Das *absolute Risiko* wurde damit um 3,5 Prozentpunkte gesenkt. Die bedeutet eine *Number needed to treat* (NNT) von 29 Patienten über 90 Tage, um einen Schlaganfall zu verhindern. Der Effekt war in allen elf Subgruppen konsistent.

Kein erhöhtes Blutungsrisiko

Die Blutungsraten unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, die zusätzliche Gabe von Clopidogrel erhöhte damit das Blutungsrisiko bei diesen ausgewählten Patienten nicht. Nach Meinung der Autoren lassen sich die Ergebnisse unter anderem damit erklären, dass die Patienten in der Studie alle ein hohes Rezidivrisiko und ein geringes Blutungsrisiko aufwiesen. Die Schlaganfall-präventive Wirkung war in den ersten Studientagen besonders ausgeprägt, was darauf hinweist, dass eine

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

rasch einsetzende Therapie den größten Nutzen hat.

Daten nicht auf Europa übertragbar

Im begleitenden Editorial wird darauf hingewiesen, dass die Studienergebnisse nicht generalisiert werden können, denn Patienten mit schwereren Schlaganfällen und mit Niedrig-Risiko-TIA waren ausgeschlossen. Auch auf nichtchinesische Patienten seien die Ergebnisse nicht übertragbar, weil Chinesen zum Beispiel an anderen, dem Schlaganfall zugrunde liegenden Gefäßerkrankungen litten (wie einer höheren Prävalenz von extrakranialer Atherosklerose großer Arterien) und möglicherweise andere genetische Polymorphismen der Cytochrom-P450-Isoenzyme aufwiesen, was für die Metabolisierung von Clopidogrel in seine aktiven Metaboliten von Bedeutung ist.

Quellen

Wong Y, et al. Clopidogrel with Aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369:11–9.

Hankey GJ. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke. N Engl J Med 2013;369:82–3.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Tab. 1. CHANCE-Studie: Primäre und sekundäre Endpunkte

Endpunkt	ASS (n=2586) n (%)	ASS + Clopidogrel (n=2584) n (%)	Hazard-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Schlaganfall	303 (11,7)	213 (8,2)	0,68 (0,57–0,81)	<0,001
Sekundäre Endpunkte				
• Schlaganfall, Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod	307 (11,9)	216 (8,4)	0,69 (0,58–0,82)	<0,001
• Ischämischer Schlaganfall	295 (11,4)	204 (7,9)	0,67 (0,56–0,81)	<0,001
• Hämorrhagischer Schlaganfall	8 (0,3)	8 (0,3)	1,01 (0,38–2,70)	0,98
• Herzinfarkt	2 (0,1)	3 (0,1)	1,44 (0,24–8,63)	0,69
• Kardiovaskulärer Tod	5 (0,2)	6 (0,2)	1,16 (0,35–3,79)	0,81
• Gesamtsterblichkeit	10 (0,4)	10 (0,4)	0,97 (0,40–2,33)	0,94
• TIA	47 (1,8)	39 (1,5)	0,82 (0,53–1,26)	0,36

Kommentar

Diese Studie erlaubt nur Aussagen für Asiaten und nicht für Europäer. Für Europäer müssen die Ergebnisse der POINT-Studie (Platelet oriented inhibition in new TIA and stroke) abgewartet werden. Darüber hinaus gibt es ein ethisches Problem, denn viele Patienten haben neben der Studienmedikation keine oder nur eine unzureichende Medikation für weitere Begleiterkrankungen erhalten wie Antihypertensiva oder Statine. Aufgrund der Ergebnisse der Studien MATCH (Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients), CHARISMA (Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization management and avoidance) und SPS3 (Secondary prevention of small subcortical strokes) ist davon auszugehen, dass eine länger als vier Wochen dauernde Kombinationstherapie bei Schlaganfall-Patienten mehr Nachteile als Vorteile hat.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Schlaganfall

Frühere Thrombolyse – höherer Nutzen

Die Wirksamkeit einer Lyse-Therapie bei Schlaganfall ist stark abhängig von der Zeit, die zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn verstreicht. Die Analyse der Daten eines großen US-Registers bestätigt diese bereits aus randomisierten Studien gewonnene Erkenntnis nun für die breite Anwendung von Alteplase (Actilyse®).

Nach Ergebnissen randomisierter Studien ist der Nutzen einer Therapie mit Alteplase bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall zeitabhängig. Aufgrund der begrenzten Patientenzahl in den Studien sind jedoch nur eingeschränkt Aussagen zur Assoziation von Behandlungsbeginn und Therapieergebnis möglich. Daher wurde diese Frage in einer Analyse von Registerdaten weiter untersucht.

Das amerikanische Register Get With The Guidelines Stroke (GWTG) der American Heart Association und der American Stroke Association soll zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Schlaganfall und transitorischen ischämischen Attacken (TIA) beitragen. Aus diesem Register wurden die Daten von 58 353 Patienten mit ischämischem Schlaganfall analysiert, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn mit Alteplase behandelt worden waren.

Die Patienten waren im Median 72 Jahre alt, 50,3% waren Frauen. Der NIHSS-Wert (National Institutes of Health stroke scale) war vor der Therapie bei 87,7% der Patienten dokumentiert worden, er lag im Mittel bei 11 von 42 möglichen Punkten, was einem mäßigen Schweregrad entspricht.

Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Behandlung betrug im Durchschnitt und im Median 144 Minuten. 9,3% der Patienten wurden in den ersten 90 Minuten nach Symptombeginn behandelt, bei 77,2% dauerte es zwischen 90 und 180 Minuten und bei 13,6% zwischen 181 bis 270 Minuten.

Die Zeit bis zur Behandlung war unter anderem kürzer bei Patienten mit *schwereren Schlaganfällen*, bei Einlieferung mit dem *Notfallwagen* und bei Einlieferung an *Werktagen* zwischen 7 und 17 Uhr.

Im Krankenhaus verstarben 5 142 Patienten (8,8%), 2 873 (4,9%) erlitten eine intrakranielle Blutung. 22 541 Patien-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

ten (38,6%) konnten nach Hause entlassen werden.
Je *rascher* die Alteplase-Behandlung begann, umso geringer waren die *Krankenhaussterblichkeit* und *symptomatische intrakranielle Blutungen*. Das relative Risiko für diese beiden Ereignisse wurde pro 15 Minuten früherer Alteplase-Therapie um 4% gesenkt.
Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten ohne *schwere Behinderungen* entlassen wurden, stieg um 4% und dass sie *nach Hause* entlassen werden konnten, um 3% pro 15 Minuten früherer Therapie.
Damit wird erneut belegt, dass in allen Bereichen entsprechende Anstrengungen zu unternehmen sind, um die Door-to-Needle-Time von Patienten mit ischämischem Schlaganfall möglichst kurz zu halten.

Quelle

Saver JL, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 2013;309:2480–8.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

HIV-1-Infektion

Integrasehemmer-basiertes Eintabletten-Regime zugelassen

Seit Juni 2013 steht eine komplette HIV-Therapie aus vier Medikamenten in einer Tablette, ein sogenanntes Single-Tablet-Regime (STR), zur Verfügung. Zugelassen ist das Integrasehemmer-basierte STR für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener, die nicht vorbehandelt sind oder bei denen keine Mutationen nachgewiesen werden können, die zu einer Resistenz gegen eines der im STR enthaltenden Medikamente führen. Die Daten zu diesem neuen Therapieregime wurden auf einer Pressekonferenz des Unternehmens Gilead im Rahmen des Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongresses diskutiert.

In der HIV-Therapie hat sich viel getan – mittlerweile sind mehr als 20 antiretrovirale Substanzen aus sechs verschiedenen Substanzklassen für eine Kombinationstherapie verfügbar. Mit den heute empfohlenen Substanzen konnte neben der Wirksamkeit vor allem die Verträglichkeit und die Einfachheit der Einnahme wesentlich verbessert werden. Das neue *Eintabletten-Regime* (Stribild®) enthält den Integrasehemmer Elvitegravir (150 mg; EVG), den Booster Cobicistat (150 mg; COB), der selbst nicht antiviral wirkt, und die beiden Reverse-Transcriptase-Hemmer Emtricitabin (200 mg; FTC) und Tenofovir (300 mg; TDF). Das STR muss nur einmal am Tag als Filmtablette eingenommen werden.

Vergleichbar mit Raltegravir

Ein Kombinationspräparat mit dem einmal täglich einzunehmenden geboosterten Integrasehemmer Elvitegravir ist vergleichbar wirksam wie eine Kombinationstherapie, die den ersten Integrasehemmer Raltegravir (Isentress®) enthält [1]. Raltegravir ist seit fünf Jahren als Monopräparat auf dem Markt, wird zweimal täglich eingenommen und muss mit anderen antiretroviralen Medikamenten kombiniert werden.

Therapieregime bestimmt Adhärenz

In einer retrospektive Analyse von 1604 HIV-Patienten wurde belegt, dass die höhere Adhärenz von Patienten, die einmal täglich ein STR einnehmen, bei mehr Patienten zu einer komplett supprimierten Viruslast und besseren Immunrekonstitution führt als bei Patienten, die andere Therapieregime einnehmen [2].
Eine partielle Adhärenz, das heißt, die Patienten nehmen nicht alle verordneten Medikamente regelmäßig ein, ist bei einem STR nicht möglich. Eine retrospektive Analyse von 4588 HIV-Patienten ergab unterschiedliche partielle Adhärenzen für aus Einzelsubstanzen bestehenden Therapieregimen [3]:

- NNRTI-(Nichtnukleosidische-Reverse-Transcriptase-Inhibitoren-)basiert 7%
- Proteasehemmer-basiert 20%
- Integrasehemmer-basiert 11%

Patienten, die in dieser Untersuchung ein STR erhielten, hatten signifikant mehr Tage mit einer kompletten Therapie ($p < 0{,}0001$) und eine signifikant niedrigere Rate an Krankenhauseinweisungen ($p < 0{,}0001$).

Zulassungsstudien

Basis der Zulassung von EVG/COB/FTC/TDF waren die 48-Wochen-Daten zweier Zulassungsstudien, in denen das Elvitegravir-STR bei jeweils rund 700 bisher unbehandelten HIV-Patienten gegen zwei empfohlene Erstlinien-Therapieregime verglichen wurde (ausführliche Darstellung der beiden Studien und der 48-Wochen-Daten siehe [4]).
Die beiden Studien waren auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt, die sich auch nach 96 Wochen für das Integrasehemmer-basierte Regime zeigte.

Ergebnisse der Studien GS-102 und GS-103

In der Studie GS-102 hatten nach 96 Wochen im EVG/COB/FTC/TDF-Arm 84% der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu 82% der Patienten, die das NNRTI-basierte STR Efavirenz (EFV) plus TDF/FTC (Atripla®) erhielten [5].

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

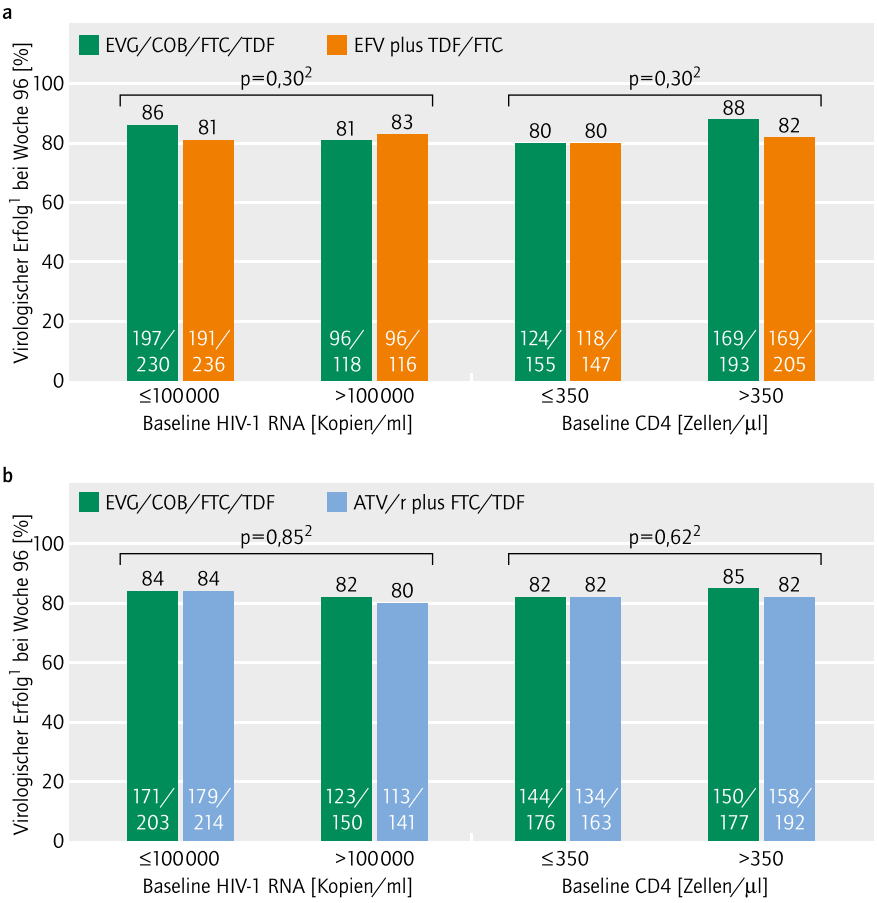


Abb. 1. a) GS-102: Wirksamkeit nach 96 Wochen in Abhängigkeit von der Viruslast und der CD4-Zellzahl zu Beginn der Studie [mod. nach 5]; b) GS-103: Wirksamkeit nach 96 Wochen in Abhängigkeit von der Viruslast und der CD4-Zellzahl zu Beginn der Studie [mod. nach 6].

[1] Virologischer Erfolg: HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml

[2] p-Wert für den Homogenitätstest basierte auf dem Wald-Test für die Interaktion zwischen Behandlung und Untergruppe.

In der Studie GS-103 hatten nach 96 Wochen unter EVG/COB/FTC/TDF 83 % der Patienten und unter dem mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer Atazanavir (ATV/r) plus TDF/FTC 82 % der Patienten eine nicht nachweisbare Viruslast [6]. Die virologische Wirksamkeit des Integrasehemmer-Regimes war unabhängig von der Viruslast (≤ oder > 100 000 Kopien/ml) und CD4-Zellzahl (≤ oder > 350 Zellen/mm³) zu Studienbeginn (**Abb. 1**).

In beiden Studien erholte sich das Immunsystem der Patienten vergleichbar gut: Die mittlere CD4-Zellzahl stieg bis Woche 96 unter EVG/COB/FTC/TDF um 295 (GS-102) bzw. 256 (GS-103) Zellen/mm³, unter EFV plus TDF/FTC um 273 Zellen/mm³ und unter ATV/r plus TDF/FTC um 261 Zellen/mm³.

Unerwünschte Ereignisse

Die Abbruchraten bis Woche 96 aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren in den Studien mit allen Therapien mit 4 bis 7 % relativ gering. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von EVG/COB/FTC/TDF waren Übelkeit und Diarrhö (jeweils 25 %), die in der Regel leicht ausgeprägt waren und nach einigen Wochen auf 4 bis 5 % abnahmen, sowie klinisch nicht relevant erhöhte Serumcreatinin-Spiegel, hervorgerufen durch eine Cobicistat-induzierte Hemmung der tubulären Creatinin-Sekretion. In der Studie GS-102 wurde wegen einer proximalen Tubulopathie die Studie bei zwei Patienten vorzeitig beendet. Zwischen Woche 48 und 96 traten unter dem Elvitegravir-basierten Therapieregime keine neuen Fälle einer proximalen Tubulopathie und keine weitere Reduktion der Nierenfunktion auf. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild® eingeleitet werden und bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance unter 90 ml/min nur, wenn es für den Patienten die einzige verfügbare Option ist [5]. Während der Behandlung mit Stribild® sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Georg Behrens, Hannover, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Bonn, Prof. Dr. med. Armin Rieger, Wien; Einführungs-Pressekonferenz „Stribild® – Performance, die mehr bewegt", veranstaltet von Gilead Sciences GmbH im Rahmen des Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongresses, Innsbruck/Österreich, 18. Juni 2013.

Literatur

1. Molina JM, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2012;12:27–35.
2. Antinori A, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single-tablet regimens and multi-pill regimens: findings from the COMPACT study. HIV-11 2012;P14.
3. Cohen C, et al. ICAAC 2012;H-211.
4. Ecker-Schlipf. HIV-Infektion: Erste Vierfachkombination in einer Tablette. Arzneimitteltherapie 2012;30:397–9
5. Zolopa A, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Aquir Immune Defic 2013;63:96–100.
6. Rockstroh J, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Aquir Immune Defic 2013;62:483–6.
7. Fachinformation Stribild®. Stand Mai 2013.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Alkoholabhängigkeit

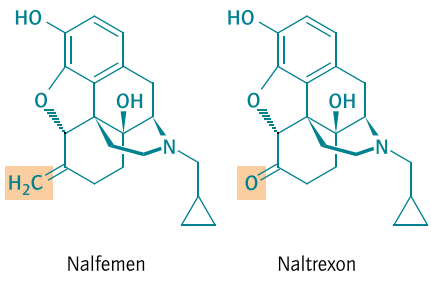
Substanz zur Reduktion der Alkohol-Konsummenge bald auf dem Markt

Bei der Behandlung von Alkoholkranken galt strikte Abstinenz lange Zeit als einziges Therapieziel. Hier hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Auch eine Reduktion des Alkoholkonsums wird nunmehr als sinnvoller Behandlungszweck angesehen. Unterstützt werden die therapeutischen Bemühungen in dieser Hinsicht von dem seit kurzem zugelassenen Arzneistoff Nalmefen, mit dessen Markteinführung im Herbst 2013 gerechnet wird. Es hat in randomisierten klinischen Studien seine Überlegenheit versus Plazebo bei der Reduktion der Trinkmenge unter Beweis gestellt. Die Daten stellte der Studienleiter Prof. Dr. med. Karl Mann, Mannheim, auf einer Presseveranstaltung von Lundbeck in Berlin vor.

Bei der Alkoholabhängigkeit besteht eine große Behandlungslücke von über 90%. Dies bedeutet, dass 9 von 10 Alkoholkranken *nicht adäquat behandelt* werden. Dabei korreliert die Höhe des Alkoholkonsums sehr deutlich mit der Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, ebenso steigt das Risiko zahlreicher anderer Erkrankungen. Die Rate der mit Alkohol im Zusammenhang stehenden Todesfälle bei Männern in Deutschland liegt bei über 10%. Betrachtet man Alterskohorten, so ist Alkohol bei den 15- bis 29-Jährigen männlichen Geschlechts zu rund 25% die Todesursache.

EMA erkennt neues Therapieziel an

Im Jahr 2010 hat die EMA (European Medicines Agency) eine neue Leitlinie herausgegeben, welche die Entwicklung von Medikamenten anregt, die nicht nur die gänzliche Abstinenz unterstützen, sondern ebenfalls die Reduktion der absoluten Trinkmenge sowie die Anzahl der Tage mit starkem Alkoholkonsum.



Nalfemen Naltrexon

Abb. 1. Nalmefen weist eine hohe strukturelle Ähnlichkeit gegenüber Naltrexon auf. Allerdings zeigt Nalmefen im Gegensatz zu Naltrexon einen partiellen Agonismus am κ-Rezeptor.

Dies ist der Ansatzpunkt des neuen Präparats *Nalmefen* (Selincro®). Es wirkt antagonistisch an μ- und δ-Opioid-Rezeptoren, ist aber ein partieller Agonist des κ-Rezeptors. Die Antagonisierung an μ- und δ-Subtypen ist ebenfalls dem *Naltrexon* (z. B. Adepend®), das dem Nalmefen strukturell ähnlich ist, eigen (**Abb. 1**). In der Affinität zum κ-Rezeptor unterscheiden sich jedoch die beiden Arzneistoffe. Die klinische Bedeutung des partiellen Agonismus von Nalmefen an κ-Rezeptoren wird noch untersucht.

Nalmefen wird rasch resorbiert und erreicht nach 0,5 bis 3 Stunden seinen maximalen Wirkspiegel; die Halbwertszeit beträgt ungefähr 13 Stunden. Es sollte *bedarfsmäßig* eingenommen werden, also wenn der Patient spürt, dass der *Druck zu trinken* zunimmt. Es ist ebenfalls möglich, das Präparat einzunehmen, nachdem der Alkoholkonsum bereits begonnen hat.

Studiendesign

Die Wirksamkeit von Nalmefen in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit wurde in den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ESENSE 1 und 2 mit einer jeweiligen Laufzeit von sechs Monaten nachgewiesen [1, 2]. An den Studien nahmen insgesamt 1322 Patienten teil. Primäre Endpunkte waren die monatliche Anzahl starker Trinktage (Menge reiner Alkohol ≥60 g/Tag bei Männern; ≥40 g/Tag bei Frauen) und die Gesamtmenge an Alkohol, die im Monat konsumiert wurde (ausgedrückt in g/Tag).

Allen Patienten wurde eine psychosoziale Beratung zuteil. Zusätzlich konnten sie oral bei Bedarf eine Tablette einnehmen: Nalmefen bzw. Plazebo.

Studienergebnisse

In der Verum-Gruppe verringerte sich innerhalb der 6-monatigen Studiendauer die Anzahl der Tage mit starkem Alkoholkonsum von 19 auf 7, bei Plazebo von 19 auf 10; die Differenz war signifikant ($p < 0{,}05$). Die Gesamtmenge an Alkohol, die in einem Monat konsumiert wurde, betrug zu Beginn durchschnittlich 87,7 g/Tag und war nach sechs Monaten um 50 bis 60 g/Tag gesunken; dabei ergab sich in ESENSE 1 ein signifikanter Unterschied mit einer um 11 g/Tag stärkeren Abnahme in der Nalmefen-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe. Der klinische Gesamteindruck, gemessen mit der Clinical Global Impression Scale, war unter Nalmefen ebenfalls statistisch relevant gebessert gegenüber Plazebo.

Die Patienten wurden in vier verschiedene Risikogruppen eingeordnet, gestaffelt nach Menge des durchschnittlich täglich konsumierten Alkohols. In der aktiven Gruppe konnten über 55% der Patienten sogar eine Verbesserung um zwei Stufen erreichen im Vergleich mit rund 40% in der Kontrollgruppe.

Langzeiteffekt mit Steigerungspotenzial

Bei Studienaufnahme wurde der Alkoholkonsum der letzten vier Wochen retrospektiv erfasst (Basis-Alkoholkonsum). Es erfolgte ein Gespräch mit dem Probanden über die Abhängigkeit und dem Bemühen die Trinkmenge zu reduzieren. Zwischen diesem Gespräch und der eigentlichen Randomisierung, also dem Start der Studie, lagen ein bis zwei Wochen, in denen die Alkoholmenge weiterhin registriert wurde. In einer Post-hoc-Analyse identifizierte man eine Subgruppe, die bereits in diesem Vorlauf ihren Konsum erheblich reduzieren konnte, allein aufgrund der Problematisierung. Dieses Kollektiv, es waren insgesamt 18% der Probanden, konnte nicht mehr entscheidend durch die Einnahme von Nalmefen profitieren.

Dieses Ergebnis fand Eingang in die Indikation: Die Behandlung mit Nalmefen sollte nur in Verbindung mit andauernden psychosozialen Maßnahmen erfolgen und sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkohol-

konsum sich zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.
Die Daten der länger laufenden Sicherheitsstudie SENSE zeigten, dass der Reduktionseffekt längerfristig aufrechterhalten und nach einem Jahr sogar gesteigert werden kann [3]. Ebenso wurde in SENSE dokumentiert, dass sich keine Nalmefen-Abhängigkeit entwickelt.
Die typischen Nebenwirkungen von Nalmefen sind Übelkeit, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Erbrechen und Fatigue, die in den meisten Fällen milder und passagerer Natur sind. Bei einer zu starken Ausprägung der unerwünschten Wirkungen ist das Medikament abzusetzen.

Quelle

Prof. Dr. med. Karl Mann, Mannheim; Dr. Chaim Jellink, Berlin; Pressekonferenz „Blick hinter die Behandlungstür: Therapie der Alkoholabhängigkeit als Herausforderung für Patient und Arzt", Berlin, 22. April 2013, veranstaltet von Lundbeck GmbH.

Literatur

1. Mann K, et al. Biol Psychiatry 2012; http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych. 2012.10.020
2. Gual A, et al. ESENSE 2: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. Poster presented at the RSA Scientific Meetings, San Francisco, 2012.
3. Van den Brink W, et al. Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Poster presented at the RSA Scientific Meetings, San Francisco, 2012.

Reimund Freye, Baden-Baden

Hypertoniebehandlung

Aktualisierung der ESH-ESC-Leitlinien

Einheitliche Blutdruckziele unter 140 mm Hg systolisch für alle, unabhängig vom kardiovaskulären Risiko, mehr Blutdruckselbstmessung, raschere Intensivierung der therapeutischen Bemühungen bei Nichterreichen der Blutdruckziele und keine Bevorzugung einer antihypertensiv wirksamen Substanzklasse: das ist die Quintessenz der neuen Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie, die von der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) verabschiedet und auf der diesjährigen ESH-Tagung in Mailand (Italien) vorgestellt wurden.

Die ersten ESH/ESC-Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie wurden vor zehn Jahren, im Jahre 2003, verabschiedet. Sie gehörten zu den weltweit am häufigsten zitierten wissenschaftlichen Veröffentlichungen, erinnerte ein ESH-Statement nun anlässlich der dritten, revidierten Fassung. Die neuen Leitlinien wurden am 15. Juni zeitgleich im Journal of Hypertension, im European Heart Journal und in Blood Pressure veröffentlicht. Sie ersetzen die zweite, revidierte Fassung aus dem Jahre 2007 und spiegeln den aktuellen Stand wissenschaftlich fundierter Empfehlungen wider. Zugleich zeigen sie auf, wie sich die hypertensiologische Landschaft seitdem verändert hat und welche Herausforderungen zu bewältigen sind, um die mit Bluthochdruck und ihren Begleiterkrankungen assoziierte Mortalität und Morbidität in den Griff zu bekommen. In diesem Zusammenhang bezeichnet das Statement den Bluthochdruck als „führendes Mortalitätsrisiko weltweit". Nach wie vor seien 30 bis 45 % der europäischen Bevölkerung betroffen. An dieser Situation habe sich seit 2003 nichts geändert, zeigten sich die Autoren der neuen Leitlinien enttäuscht und forderten abermals mehr Aufmerksamkeit für dieses Gesundheitsrisiko ein, zumal es sich um einen Zustand handele, der bei konsequenter Behandlung gut kontrolliert werden kann.

Lebensstiländerung als Basistherapie

Basis jeglicher Hypertonietherapie wie auch -prävention ist die Änderung des Lebensstils. In erster Linie ist hier die Reduktion des Salzkonsums auf etwa die Hälfte des gewöhnlich verbrauchten Niveaus, also von 9 bis 12 auf 5 bis 6 Gramm pro Tag zu nennen, was bei Hypertonikern allein schon zu einer Senkung des systolischen Drucks um 4 bis 5 mm Hg führt. Außerdem werden Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität sowie eine Mäßigung im Alkoholkonsum empfohlen. Ferner sollte auf eine gesunde Ernährung Wert gelegt werden mit Gemüse, Obst und fettarmen Milchprodukten. Raucher sollten ihr Laster aufgeben. Für all diese Allgemeinmaßnahmen ließ sich in randomisierten kontrollierten Studien ein günstiger Effekt auf den Blutdruck und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen, auch wenn der Beweis für eine Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate letztendlich ausblieb. So ließen sich für die Gewichtsreduktion um 5 kg eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 4 mm Hg und für aerobes Training eine Senkung um 7 mm Hg bei Hypertonikern belegen.

Blutdruckselbstmessung für mehr Therapieadhärenz und -sicherheit

Die Verfasser der Leitlinien fordern weiterhin mehr Aufmerksamkeit auf den Bluthochdruck, nicht nur seitens der Patienten, sondern auch seitens der behandelnden Ärzte. Blutdruckziele würden oft allein deshalb nicht erreicht, weil sich die Patienten der Risiken nicht bewusst seien und weil die Ärzte nicht konsequent auf einer Blutdrucknormalisierung beharren und eine erforderliche Therapieanpas-

Link zum Thema

http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) im Volltext

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Neue ESH/ESC-Leitlinien „Arterielle Hypertonie" – das steht im Mittelpunkt

Die neuen ESH/ESC-Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie wurden in einem intensiven und langwierigen Prozess über 18 Monate von einer Arbeitsgruppe aus beiden Fachgesellschaften erarbeitet. Nach Sichtung der aktuellen Studienlage wurden dabei erstmals alle Empfehlungen klassifiziert und mit ihrem jeweiligen Evidenzgrad versehen. Die wichtigsten Änderungen gegenüber der Fassung aus dem Jahr 2007 umfassen 18 Aspekte:

1. Epidemiologische Daten zur Hypertonie und Blutdruckkontrolle in Europa
2. Betonung der prognostischen Bedeutung der Blutdruckselbstmessung und ihrer Rolle bei Diagnose und Management der Hypertonie neben der ambulanten 24-Stunden-Messung
3. Aktualisierung der prognostischen Bedeutung nächtlicher Blutdruckwerte, des Weißkittel-Phänomens und der maskierten Hypertonie
4. Wiederholte integrierte Betrachtung des Bluthochdrucks in Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, asymptomatischen Organschädigungen und klinischen Komplikationen hinsichtlich eines umfassenden kardiovaskulären Risikomanagements
5. Aktualisierung der prognostischen Auswirkungen asymptomatischer Organschädigungen unter besonderer Berücksichtigung der Zielorgane Herz, Blutgefäße, Nieren, Augenhintergrund und Gehirn
6. Bestätigung des Risikos von Übergewicht und erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) für die Hypertonie
7. Hypertonie bei jungen Menschen
8. Einleitung der antihypertensiven Therapie: mehr evidenzbasierte Kriterien und keine medikamentöse Behandlung bei hochnormalen Blutdruckwerten
9. Blutdruckziele: mehr evidenzbasierte Kriterien und einheitliche systolische Zielwerte unter 140 mm Hg für Patienten sowohl mit niedrigem als auch mit hohem kardiovaskulären Risiko
10. Liberaler Ansatz einer initialen Monotherapie ohne Bevorzugung einer bestimmten Substanzklasse
11. Revidiertes Schema für die Einleitung einer Kombinationstherapie mit zwei Medikamenten
12. Neuer therapeutischer Algorithmus, um den Zielblutdruck zu erreichen
13. Ausführliche Berücksichtigung therapeutischer Strategien unter besonderen Umständen
14. Revidierte Empfehlungen zur Hochdrucktherapie bei älteren Patienten
15. Medikamentöse Therapie bei hochbetagten Patienten (> 80 Jahre)
16. Spezielle Aufmerksamkeit auf resistente Hypertonie und entsprechende neue Behandlungsansätze
17. Vermehrte Aufmerksamkeit auf den Schutz von Zielorganen als Orientierung für die Hochdrucktherapie
18. Neue Ansätze zum dauerhaften Management der Hochdruckerkrankung

sung vernachlässigen. Als geeignetes Mittel, diesem Missstand wirkungsvoll zu begegnen, wird in den neuen Leitlinien besonderer Wert auf die Blutdruckselbstmessung gelegt. Korrekt ausgeführte Selbstmessungen seien darüber hinaus besser geeignet, kardiovaskuläre Risiken und den aktuellen Stand von Endorganschädigungen einzuschätzen als vereinzelte Messungen in der Praxis. Auch situationsbedingte Blutdruckschwankungen ließen sich durch die Selbstmessung besser erfassen. Diese sollte aber durch die ambulante 24-Stunden-Messung im Zweifelsfalle ergänzt werden, um auch die prognostisch wichtigen nächtlichen Blutdruckwerte zu ermitteln. Insgesamt gebe es in Europa große Unterschiede hinsichtlich der Versorgung und Betreuung von Hochdruck-Patienten. Die besten Erfolge seien allerdings dort zu verzeichnen, wo auf Teamarbeit gesetzt und wo durch Einbindung von Hypertonie-Schwestern die Therapieadhärenz gesteigert wird.

Systolische Ziele unter 140 mm Hg für alle: evidenzbasiert und leichter vermittelbar

Dem Wunsch nach patientenfreundlicher Vereinfachung, Transparenz und Vereinheitlichung der Hochdruckthe-rapie kommt auch die zentrale Änderung der neugefassten Leitlinien entgegen. Während in der Version von 2007 noch zwei Blutdruckziele propagiert wurden – unter 140/90 mm Hg für Patienten mit niedrigem bis moderatem Risiko und unter 130/80 mm Hg für Hochrisikopatienten –, lautet die Empfehlung nun, einheitlich für alle einen systolischen Wert unter 140 mm Hg anzustreben. Um zwei Ziele weiterhin zu rechtfertigen, gab es nicht genügend Evidenz. Dass für Patienten mit Diabetes mellitus dennoch etwas niedrigere diastolische Zielwerte unter 85 mm Hg anzuvisieren seien, wurde ausdrücklich als Ausnahme von der allgemeinen Regel formuliert. Eine weitere Ausnahme besteht darin, ältere Menschen mit Hypertonie, die noch nicht das 80. Lebensjahr überschritten haben, auf Zielwerte zwischen 140 und 150 mm Hg systolisch einzustellen. Lediglich bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und körperlicher Fitness sollte in dieser Altersgruppe ein Zielwert unter 140 mm Hg in Erwägung gezogen werden. Für hochbetagte Patienten (> 80 Jahre), denen in den neuen Leitlinien besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde, wird ebenfalls ein Zielwert zwischen 140 bis 150 mm Hg systolisch empfohlen.

Der Weg ist weniger entscheidend als das Ziel

Bei der Auswahl antihypertensiv wirksamer Wirkstoffe gibt es den neuen Leitlinien zufolge keinerlei Präferenzen. Im Wesentlichen profitierten die Patienten von der Blutdrucksenkung per se, heißt es in der Begründung. Hierzu wurden große Metaanalysen herangezogen, um etwaige Unterschiede der Substanzklassen aufzudecken. Sie bestätigten jedoch, dass sich sowohl für die Einleitung der Behandlung als auch für die Erhaltungstherapie Diuretika, Betablocker, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker als ebenbürtig erwiesen.

Zumindest für die Hochdrucktherapie im Allgemeinen konnte keine evidenzbasierte Rangfolge der verschiedenen Wirkstoffe ausfindig gemacht werden. Im Besondern könnte aber dennoch die Bevorzugung des einen oder anderen Wirkprinzips gerechtfertigt sein. Es liegen verschiedene Studienergebnisse vor, die spezielle klinische Situationen (z. B. Komorbiditäten) berücksichtigen oder eine bessere Effektivität bestimmter Wirkstoffgruppen bei Endorganschädigungen und begleitenden Risikofaktoren zeigen; andererseits können unerwünschte Arzneimittel-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

wirkungen bei manchen Patienten eine dauerhafte Therapie gefährden oder gar unmöglich machen.
Ganz im Sinne einer zielwertorientierten Behandlung sollte überdies rasch eine Intensivierung der Therapie in Angriff genommen werden, wobei Kombinationstherapien bevorzugt werden sollten. Insbesondere bei hohen Blutdruckwerten und bei hohem kardiovaskulärem Risiko sollte eine initiale Kombinationstherapie eingeleitet werden.

Martin Wiehl, Königstein-Falkenstein

Hypertonie

Neue Evidenz für Kombinationen in der Hochdrucktherapie

Die neuen ESH/ESC-Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie propagieren einen frühen Einsatz von Kombinationstherapien, um das Blutdruckziel unter 140 mm Hg systolisch konsequent verfolgen und eher erreichen zu können. Während die Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber den jeweiligen Einzelsubstanzen unbestritten ist, existieren nur wenige Daten zum Vergleich der Kombinationstherapien untereinander. Für den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Olmesartan wurden auf der 23. Jahrestagung der European Society of Hypertension (ESH) neue Studienergebnisse zu dieser Fragestellung präsentiert.

In einer Vergleichsstudie war die Fixkombination aus Olmesartan und Amlodipin (Sevikar®) gegenüber der Kombinationstherapie aus Perindopril und Amlodipin (jeweils in zugelassener Höchstdosis) überlegen [1]. Nach 24 Wochen erreichten 75,6% der Patienten unter Therapie mit Olmesartan/Amlodipin (40 mg/10 mg) ihr angestrebtes Blutdruckziel unter 140/90 mm Hg. Mit Perindopril/Amlodipin (8 mg/10 mg) waren es nur 57,5%. Die SEVITENSION-Studie (SEVIkar® compared to the combination of perindopril plus amlodipine on central arterial blood pressure in patients with moderate-to-severe hyperTENSION) ging insbesondere auch der Frage nach, wie sich die beiden Kombinationstherapien auf den zentralen systolischen Blutdruck (CSBP) auswirken. Der CSBP gilt als besonders aufschlussreich, da er bessere Einblicke in die druckbedingten Organbelastungen zulässt und stärker mit Endorganschädigungen und dem kardiovaskulären Risiko korreliert als der am Oberarm gemessene Blutdruck. Dieser Gesichtspunkt sollte den neuen Leitlinien zufolge in Zukunft stärkere Berücksichtigung finden. Bereits in der ASCOT-Substudie CAFE wurde der CSBP als Parameter aufgegriffen. Hier zeigte sich die Kombination aus Perindopril und Amlodipin gegenüber der Kombination aus Atenolol und Bendroflumethiazid überlegen.

Ob für Olmesartan ein Calciumkanalblocker oder ein Diuretikum der bessere Kombinationspartner ist, war Gegenstand der COLM-Studie (Comparison of combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients) [2]. Als Calciumkanalblocker wurden Amlodipin oder das in Japan zugelassene Azelnidipin verwendet. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung ergaben sich nach 3,3 Jahren leichte Vorteile für die Calciumkanalblockade. Hinsichtlich des primären Studienendpunkts aus kombinierten tödlichen und nichttödlichen kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich ein numerischer, wenn auch nicht signifikanter Vorteil mit einer Ereignishäufigkeit von 4,5% vs. 5,3% (Hazard-Ratio [HR] 0,83; p=0,16). Die Schlaganfall-Inzidenz bei Patienten über 75 Jahren war bei Kombination mit einem Calciumkanablocker tendenziell geringer als bei Kombination mit einem Diuretikum (HR 0,63; p=0,05). Berücksichtigt man zudem die Sicherheit und Verträglichkeit der verschiedenen Kombinationstherapien – die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen betrug 8,2% vs. 9,8% (p=0,046) –, so kann es durchaus gerechtfertigt sein, bei älteren Patienten mit Bluthochdruck einen Calciumkanalblocker als Kombinationspartner für Olmesartan zu wählen.

Reicht die Zweifachkombination aus Olmesartan und Amlodipin nicht aus, um Patienten mit Bluthochdruck in den Zielbereich zu bringen, so scheint die zusätzliche Gabe einer dritten Komponente sinnvoll zu sein. Eine Untersuchung der Dreifachkombination in Hinblick auf den 24-Stunden-Blutdruck zeigte, dass ein Diuretikum hierfür am besten geeignet ist. Bei der großen Mehrheit von 93,8% aller Patienten ließ sich mit der austitrierten Dreifachtherapie (Olmesartan 40 mg, Amlodipin 10 mg, Hydrochlorothiazid 25 mg) nach 32 Wochen das Ziel eines mittleren 24-Stunden-Blutdrucks unter 130 mm Hg systolisch erreichen, wie es noch vor der revidierten und aktualisierten Fassung der ESH/ESC-Leitlinien empfohlen wurde [3].

Fazit

Kombinationstherapien in der Behandlung der Hypertonie gelten mittlerweile als Standard. Der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Olmesartan senkte in Kombination mit einem Calciumkanalblocker signifikant den zentralen systolischen Blutdruck, welcher eng mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert. Falls sich der Blutdruck dennoch nicht auf den empfohlenen Zielwert von 140/90 mm Hg einstellen lässt, ist die Gabe einer weiteren Komponente sinnvoll, beispielsweise ein Diuretikum.

Quellen

23. Kongress der European Society of Hypertension (ESH), Mailand (Italien), 14. bis 17. Juni 2013:
1. Sevitension Study Group. The fixed combination olemsartan/amlodipine was superior in reducing central aortic blood pressure compared to perindopril with amlodipine [Poster P26].
2. Toshio Ogihara, MD, PhD, Osaka. Comparison of combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or diuretic in the elderly hypertensive patientes in the COLM study.
3. Volpe M, et al. Addition of hydrochlorothiazide to olmesartan/amlodipine improves ambulatory blood pressure control over the 24-hour dosing interval [Poster P35].

Martin Wiehl, Königstein-Falkenstein

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Bevacizumab

Kein Nutzen beim Glioblastom in der Erstlinientherapie

Bevacizumab (Avastin®) zusätzlich zur Chemoradiotherapie in der Erstlinienbehandlung gegeben verbessert bei Patienten mit Glioblastom das Überleben nicht. Der Angiogenesehemmer erhöht jedoch die Zahl der unerwünschten Wirkungen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Bevacizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit Glioblastom nicht eingesetzt werden sollte.

Glioblastome sind die häufigsten und aggressivsten primären Hirntumoren. Der Angiogenesehemmer Bevacizumab ist derzeit in den USA für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem Glioblastom zugelassen. Obwohl Daten zur Wirksamkeit fehlten, wurde es bislang auch off Label in der Erstlinienbehandlung einiger Patienten mit Glioblastomen verwendet, weil man sich von dieser Therapie einen Nutzen versprach.

Bevacizumab versus Standardtherapie

Derzeit ist die Chemoradiotherapie mit Temozolomid (Temodal®) und Bestrahlung Standard bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom. In einer Phase-III-Studie der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) und der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wurde nun untersucht, ob eine zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu dieser Standardtherapie das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben der Patienten verbessert.

In der vom National Cancer Institute und Genentech unterstützten multizentrischen Studie erhielten 637 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom randomisiert eine Chemoradiotherapie plus Bevacizumab (10 mg/kg i. v. alles zwei Wochen) oder plus Plazebo über 6 bis 12 Zyklen. Alle Patienten waren vor Beginn der Behandlung operiert worden. Bei Progression der Erkrankung unter Therapie konnten die Patienten nach Entblindung in die Plazebo-Gruppe wechseln oder weiterhin mit Bevacizumab behandelt werden. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

Kein Effekt auf OS und PFS

Die zusätzliche Behandlung mit dem Angiogenesehemmer verbesserte das Gesamtüberleben der Patienten nicht. Es betrug im Median im Plazebo-Arm 16,1 Monate, im Bevacizumab-Arm 15,7 Monate. Das progressionsfreie Überleben wurde durch Bevacizumab zwar von 7,3 auf 10,7 Monate verlängert, aber das festgelegte statistische Ziel einer 30%igen Reduktion des Risikos eines Therapieversagens wurde nicht erreicht.

Eine Subgruppen-Analyse, in der verschiedene molekulare Marker berücksichtigt wurden, wie z. B. der Methylierungsstatus des MGMT (Methylguanin-DNS-Methyltransferase)-Promotors, ergab ebenfalls keinen Nutzen der zusätzlichen Bevacizumab-Gabe auf das Überleben. Bevacizumab führte jedoch zu weiteren unerwünschten Wirkungen wie Neutropenie, Hypertonie oder tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien.

Fazit

Solange man nicht die Patienten identifizieren kann, die von einer First-Line-Therapie mit Bevacizumab profitieren, sollte der Angiogenesehemmer nicht initial bei Patienten mit Glioblastom eingesetzt werden, so das Fazit der Autoren.

Quelle

Gilbert MR, et al.: RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (bev) in patients with newly diagnosed glioblastoma. ASCO Annual Meeting, 31. Mai bis 4. Juni 2013, Chicago, J Clin Oncol 2013;31 (Suppl): Abstr. 1

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Unerwünschte Wirkung

Fampridin kann Trigeminusneuralgie verschlechtern

Der selektive Kaliumkanalblocker Fampridin (Fampyra®) kann bei Patienten mit multipler Sklerose eine Trigeminusneuralgie verschlechtern, wie eine retrospektive Analyse aus Minneapolis (USA) zeigte.

Fampridin ist in der EU zur Verbesserung der Gehfähigkeit von Erwachsenen mit Multipler Sklerose mit Gehbehinderung (EDSS 4–7) zugelassen. Durch Blockade der Kaliumkanäle verringert Fampridin das Austreten von Ionen durch diese Kanäle, es verlängert so die Repolarisation und verstärkt die Aktionspotenzialbildung in demyelinisierten Axonen sowie die neuronale Funktion. Vermutlich wird dadurch die Impulsweiterleitung im zentralen Nervensystem verbessert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist denkbar, dass sich Erkrankungen wie eine Trigeminusneuralgie verschlechtern können.

Retrospektiv wurden die Daten von mit Fampridin behandelten Patienten analysiert, wobei nicht angegeben wurde, wie viele Patienten in die Analyse eingeschlossen worden waren. Drei Frauen berichteten eine Exazerbation, ein Mann das erstmalige Auftreten starker, für eine Trigeminusneuralgie charakteristischer Gesichtsschmerzen nach Beginn der Fampridin-Therapie. Bei den Frauen konnten die bislang bestehenden Schmerzen mit niedrigen Carbamazepin-Dosen gut kontrolliert werden. Unter Fampridin verschlechterten sie sich dramatisch. Nach Abset-

zen von Fampridin verbesserten sich die Symptome bei zwei Patienten innerhalb von einigen Wochen. Bei den anderen zwei Patienten persistierten die verstärkten Schmerzen länger als ein Jahr, in einem Fall sprachen sie auch auf hoch dosiertes Carbamazepin nicht mehr an.

Fazit

Fampridin kann eine Trigeminusneuralgie verschlechtern und sollte deshalb bei Patienten mit entsprechenden Erkrankungen in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden.

Quelle

Birnbaum G, et al. Severe worsening of trigeminal neuralgia associated with dalfampridine treatment in patients with multiple sclerosis. 65th AAN Annual Meeting, San Diego, 16.–23. März 2013, S30.004.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Reizdarmsyndrom mit Obstipation

Linaclotid verbessert abdominelle Schmerzen und Stuhlfrequenz

Seit Mai 2013 erweitert Linaclotid (Constella®) die Therapieoptionen für Patienten mit Reizdarmsyndrom mit Obstipation. Studien ergaben signifikante Verbesserungen der Hauptsymptome Bauchschmerzen, Blähungen und Stuhlfrequenz. Die Ergebnisse wurden bei einer Veranstaltung der Firma Almirall im Rahmen des Internistenkongresses in Wiesbaden präsentiert.

Das neue Präparat enthält pro Kapsel 290 µg Linaclotid. Das entspricht der empfohlenen Dosis, die die Patienten einmal täglich mindestens eine halbe Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen sollten. Indiziert ist das Medikament zur symptomatischen Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O), einem Subtyp des Reizdarmsyndroms (RDS).

Das RDS zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts. Die Angaben zur Prävalenz variieren aber; sie wird zum Beispiel für Deutschland unter anderem mit 7,4% und 12% beziffert.

Das Reizdarmsyndrom

Das RDS ist ungefährlich, aber meist chronisch und belastet die Betroffenen oft sehr. Sie klagen in der Regel über starke abdominelle Schmerzen bis hin zu Krämpfen sowie über Blähungen. Stuhlgangsveränderungen sind üblich, fehlen aber bisweilen. Viele Patienten leiden unter Obstipation oder Diarrhö, die sich auch abwechseln können. Für die RDS-Diagnose wird ein Andauern der Darmsymptome über mehr als drei Monate verlangt, das Fehlen anderer Erkrankungen als wahrscheinliche Symptomursache und eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Beschwerden. Patienten mit ausgeprägter Diarrhö etwa können ihren Alltag kaum noch frei gestalten, weil sie ständig eine Toilette in direkter Nähe benötigen.

Beim RDS-O quälen die Patienten neben Bauchschmerzen und Blähungen auch Beschwerden wie harter Stuhl, seltener Stuhlgang und eine entsprechend mühsame Stuhlentleerung mit hohem Zeitaufwand und anstrengendem Pressen. Ein Toilettengang kann so durchaus zwei Stunden dauern. Eine kausale Behandlung des RDS gibt es nicht; wichtig sind Allgemeinmaßnahmen wie das Meiden persönlicher Triggerfaktoren. Medikamentöse Therapien werden symptomorientiert eingesetzt. Ihre Effekte sind jedoch häufig begrenzt und oft mindern sie nur einzelne Beschwerden.

Linaclotid: Dualer Wirkungsmechanismus

Linaclotid kann den Studien zufolge mehrere Symptome des RDS-O lindern. Es wirkt lokal im Darm; eine Resorption findet kaum statt. Die Bioverfügbarkeit beträgt bis zu 0,2%. Linaclotid ist ein synthetisches Peptid aus 14 Aminosäuren; es ist strukturverwandt mit dem Darmhormon Guanylin und aktiviert wie dieses die in der Darmwand lokalisierte Guanylatcyclase C (GC-C). Dies führt zu einer Zunahme der Konzentration an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in den Darmepithelzellen sowie im benachbarten Extrazellulärraum, also an der luminalen und submukosalen Seite des Darmepithels. Intrazelluläres cGMP bewirkt eine erhöhte luminale Sekretion von Elektrolyten (Chlorid, Hydrogencarbonat) und damit eine Flüssigkeitszunahme im Darm: Der verfestigte Stuhl wird weicher und der Darmtransit dadurch leichter. Neben dieser prosekretorischen hat Linaclotid auch eine antinozizeptive Wirkung. Sie wird vermutlich über extrazelluläres cGMP vermittelt, das in Tiermodellen die Aktivität von lokalen Schmerzfasern verringerte [1, 2].

Studiendaten

Wirksamkeit und Sicherheit wurden in Studien untersucht. Dabei ergab schon eine Phase-II-Studie mit 36 RDS-O-Patienten eine deutliche Verbesserung der Stuhlkonsistenz. Erfasst wurde dies mit der Bristol Stool Scale mit einem Skalenbereich von 1 bis 7. Dabei gilt: je höher die Zahl, umso weicher der Stuhl. Normal sind Werte von 3 bis 5; die Startwerte der Probanden aber lagen zwischen 1 und 2, also im Obstipationsbereich. Die Patienten wurden daraufhin mit Linaclotid in den Dosierungen 100 µg oder 1000 µg oder mit einem Plazebo behandelt. Linaclotid führte zu einer dosisabhängigen Normalisierung der Stuhlkonsistenz: Der Skalen-Wert stieg mit 100 µg auf rund 4 Punkte und mit 1000 µg auf fast 5 Punkte. Ein Wirkbeginn wurde innerhalb weniger Stunden beobachtet. Unter Plazebo dagegen änderte sich nichts [3].

Eine randomisierte, kontrollierte Studie, durchgeführt in den USA und Kanada, schloss 800 RDS-O-Patienten ein [4]. Sie erhielten in der ersten Phase zwölf Wochen lang Linaclotid in der empfohlenen Dosierung von täglich 290 µg oder ein Plazebo. Mit Linaclotid gingen die Bauchschmerzen schneller und stärker zurück. Der Vorteil war ab der ersten Woche in jeder Woche signifikant ($p < 0{,}0001$) und die Wirkung nahm bis zur letzten Therapiewoche

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

weiter zu. Darüber hinaus besserte sich auch die Stuhlfrequenz von 0,2/Woche schnell: Schon in der ersten Woche erreichten Patienten mit Linaclotid im Mittel rund 2,6 komplette, spontane Entleerungen pro Woche, mit Plazebo dagegen nur eine pro Woche. Auch dieser Vorteil fiel in allen zwölf Therapiewochen signifikant aus ($p < 0{,}0001$) [4]. Eine Studie über 26 Wochen bestätigt die Wirksamkeit auch bei längerer Behandlung [5]. Als häufigste Nebenwirkung trat bei bis zu 20 % der Linaclotid-Patienten eine Diarrhö auf, die aber in rund 80 % der Fälle eine milde bis moderate Ausprägung aufwies [4].

Die Kosten für eine vierwöchige Behandlung mit Linaclotid belaufen sich auf knapp 100 Euro (Berechnung nach Apothekenabgabepreis). Sollten sich nach Ablauf dieses Zeitraums keine Verbesserungen eingestellt haben, kann das Medikament wieder abgesetzt werden. Etwa die Hälfte der Patienten spricht auf die Therapie an [6].

Fazit

Mit Linaclotid steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der die Beschwerden eines Reizdarmsyndroms mit Obstipation signifikant mildern kann. Studienergebnisse zeigen, dass damit mehrere typische Beschwerden, wie Bauchschmerzen, Blähungen und Obstipationssymptome – beispielsweise geringe Stuhlfrequenz –, gleichzeitig gebessert werden können. Die Betroffenen profitieren zudem von einem schnellen Wirkeintritt und einem günstigen Verträglichkeitsprofil. Eine kausale Therapie des Reizdarmsyndroms ist nicht Sicht.

Quelle

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg; Dr. med. Viola Andresen, Hamburg; Pressekonferenz „Constella®: Eine Innovation in der Therapie des Reizdarmsyndroms mit Obstipation" veranstaltet von Almirall Hermal GmbH im Rahmen des 119. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Wiesbaden, 7. April 2013.

Literatur

1. Busby RW, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. Eur J Pharmacol 2010;649:328–35.
2. Malagelada JR. Clinical evidence for the role of linaclotide for the treatment of irritable bowel syndrome. Clin Invest 2012;2:1033–46.
3. Andresen V, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007;133:761–8.
4. Rao S, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012;107:1714–24.
5. Quigley EM, et al. Randomized clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. Aliment Pharmacol Ther 2013 Nov., doi:10.1111/apt.12123.
6. http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201311-Constella.pdf

Helga Brettschneider, Frankfurt am Main

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Beilagenhinweis

Diese Ausgabe enthält den Katalog International Pharmaceutical and Medical Publications 2014 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

Redaktion
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Saußele und Dr. Stefan Fischer
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage
Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
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. 31 vom 1. 10. 2012

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

Bezugsbedingungen
Die „Arzneimitteltherapie" erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 84,–, Vorzugspreis für Studenten jährlich € 52,–, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80 Ausland € 44,–); Einzelheft € 11,– (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.
Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

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

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

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

© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723–6913

LA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburger Straße 722, 70329 Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Enzalutamid** (Xtandi, Astellas) bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (siehe Notizen Nr. 6/2013)
- **Avanafil** (Spedra, Vivus) bei erektiler Dysfunktion (siehe Notizen Nr. 6/2013)
- **Knorpelzellzubereitung** (MACI, Genentech) bei symptomatischen umfangreichen Knorpeldefekten am Knie (siehe Notizen Nr. 6/2013)

Zulassungsempfehlung für **Alemtuzumab** (Lemtrada, Genzyme): Der monoklonale Antikörper soll angewendet werden bei Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose im aktiven Stadium. Der Wirkungsmechanismus des CD52-Antikörpers ist nicht vollständig bekannt, immunmodulatorische Effekte durch Depletion und Repopulation von Lymphozyten sollen eine Rolle spielen.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für **Dabrafenib** (Tafinlar, GSK): Der oral applizierbare BRAF-Hemmer soll in Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden. Nach Vemurafenib (Zelboraf) ist Dabrafenib der zweite oral applizierbare BRAF-Hemmer, der ein positives Votum des CHMP erhalten hat.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für eine resorbierbare Wundauflage, die mit den getrockneten Komponenten von Fibrinkleber, nämlich humanem **Fibrinogen/Thrombin** imprägniert ist (Evarrest, Omrix): Die Wundauflage soll bei Erwachsenen als unterstützende Behandlung zur Verbesserung der Hämostase bei Operationen angewendet werden, bei denen chirurgische Techniken nicht ausreichend sind.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für **Mercaptamin** (Procysbi, Raptor): Mercaptamin (Cysteamin) soll für die Behandlung von Patienten mit nephropathischer Zystinose zugelassen werden. Durch die Umwandlung von Cystin in Cystein und ein Disulfidgemisch werden Ansammlungen von Cystin in den Zellen verhindert, was die Entwicklung eines Nierenversagens verzögert.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für **Regorafenib** (Stivarga, Bayer): Der Multikinasehemmer soll bei metastasiertem Kolorektalkarzinom eingesetzt werden, wenn zuvor eine Fluorpyrimidin/Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie oder bei Tumoren vom KRAS-Wildtyp eine Anti-EGFR-Therapie durchgeführt worden sind oder wenn diese nicht infrage kommen.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für **Sipuleucel T** (Provenge, Dendreon): Die Zubereitung aus autologen peripheren mononukleären Blutzellen, die mit saurer Prostataphosphatase (PAP) und GM-CSF aktiviert sind, soll für die Behandlung von asymptomatischem oder nur wenig symptomatischem metastasiertem (nicht-viszeralen), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei Männern, bei denen keine Chemotherapie indiziert ist, zugelassen werden. Durch das Einbringen der Blutzellen soll eine gegen PAP gerichtete Immunantwort induziert werden.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungsempfehlung für **Afatinib** (Giotrif, Boehringer Ingelheim): Der Proteinkinasehemmer soll als Monotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen werden. Die Patienten sollen bisher keinen EGFR-Tyrosinkinasehemmer erhalten haben.

Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungsempfehlung für **Alogliptin** allein (Vipidia, Takeda) und in Kombination mit Metformin (Vipdomet, Takeda) und Pioglitazon (Incresync, Takeda): Der DPP-IV-Hemmer soll bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angewendet werden, wenn andere blutzuckersenkende Maßnahmen einschließlich Diät und Bewegung bislang nicht ausreichen.

Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

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

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

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

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

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

Zulassungsempfehlung für **Cobicistat** (Tybost, Gilead): Der Cytochrom-P450-Hemmstoff soll als pharmakokinetischer Enhancer für die HIV-Proteaseinhibitoren Atazanavir und Darunavir im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungsempfehlung für **Defibrotid** (Defitelio, Gentium): Nachdem im März dieses Jahres zunächst keine positive Empfehlung erteilt wurde, wurde nach erneuter Prüfung der Daten nun eine Zulassungsempfehlung erteilt für die Behandlung von Patienten mit schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung. Defibrotid besteht aus einzelsträngigen DNA-Fragmenten, die aus Schweine-DNA isoliert werden, und soll protektiv auf vaskuläre Endo-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

thelzellen besonders in den kleinen Gefäßen wirken.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungsempfehlung für **Filgrastim-Biosimilar** (Grastofil, Apotex): Der koloniestimulierende Faktor soll wie Neupogen® zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers eingesetzt werden.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungsempfehlung für Fixkombination **Glycopyrroniumbromid/Indacaterol** (Ultibro Breezhaler und Xoterna Breezhaler, beide Novartis): Der Pulverinhalator mit der fixen Kombination aus dem Beta-2-Agonisten Indacaterol und dem Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid soll zur Verbesserung der Symptomatik bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Keine Zulassungsempfehlung für **Delamanid** (Delamanid, Otsuka): Das Tuberkulostatikum erhält keine positive Empfehlung für die Behandlung von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose, weil der Nutzen bislang nicht ausreichend belegt ist.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Bortezomib** (Velcade, Janssen-Cilag) empfohlen: Bortezomib soll nun auch für die Induktionstherapie erwachsener Patienten mit bislang unbehandeltem multiplem Myelom eingesetzt werden können, bei denen eine Hochdosis-Therapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation möglich ist. Die Induktionstherapie erfolgt in Kombination mit Dexamethason plus/minus Thalidomid.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungserweiterung für **Fibrinkleber** mit humanem Fibrinogen/Thrombin (Evicel, Omrix) empfohlen: Der Fibrinkleber kann zukünftig auch zum Nahtverschluss beim Verschluss der Dura mater angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungserweiterung für **Lapatinib** (Tyverb, GSK) empfohlen: Der Tyrosinkinase-Inhibitor soll nun auch in Kombination mit Trastuzumab bei Frauen mit Hormonrezeptor-negativem metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt werden können, das unter Trastuzumab- und Chemotherapie progredient war. Bisher wurde ein positiver Hormonrezeptor-Status vorausgesetzt.
Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Zulassungserweiterung für **Aflibercept** (Eylea, Bayer) *empfohlen:* Das bisher zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) zugelassene Präparat soll zukünftig auch bei Sehverlust aufgrund eines Makulaödems nach Zentralvenenverschluss der Netzhaut (CRVO) zugelassen werden.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Canakinumab** (Ilaris, Novartis) *empfohlen:* Der Interleukin-Inhibitor soll zugelassen werden bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren als Monotherapie oder kombiniert mit Methotrexat, wenn eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Glucocorticoiden nicht ausreicht. Bislang wird Canakinumab bei Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) angewendet.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Darunavir** (Prezista, Janssen-Cilag) *empfohlen:* Der Proteasehemmer soll nun auch für die antiretrovirale Therapie bei Patienten ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht zugelassen werden. Bisher galt die Zulassung nur für erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Eltrombopag** (Revolade, GlaxoSmithKline) *empfohlen:* Das Antihämorrhagikum soll zugelassen werden für die Behandlung einer Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, wenn die Thrombozytopenie dem Beginn einer Interferon-Therapie entgegensteht. Bisher galt die Zulassung für die Behandlung splenektomierter Patienten mit chronischer immun(idiopathischer-)thrombozytopenischer Purpura (ITP) und für die Zweitlinientherapie bei nicht splenektomierten Patienten, bei denen eine Operation kontraindiziert ist.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Golimumab** (Simponi, Janssen Biologics) *empfohlen:* Der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor, der bereits zugelassen ist bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis, soll zugelassen werden bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie mit Glucocorticoiden, 6-Mercaptopurin und Azathioprin nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht angewendet werden können.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Ustekinumab** (Stelara, Janssen Cilag) *empfohlen:* Der Interleukin-Hemmer, der bereits zugelassen ist bei Plaque-Psoriasis, soll nun zugelassen werden bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn eine Therapie mit nicht-biologischen DMARDs nicht ausreichend war.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungserweiterung für **Zonisamid** (Zonegran, Eisai) *empfohlen:* Das Antiepileptikum soll zukünftig auch bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren als Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung angewendet werden. Bisher war die Zulassung auf erwachsene Patienten beschränkt. Bei Erwachsenen besteht auch die Zulassung für eine Monotherapie.
Mitteilung der EMA vom 26.07.2013

Zulassungsempfehlung für zwei **Infliximab-Biosimilars** (Remsima, Celltrion Healthcare Hungary Kft.; Inflectra, Hospira UK Limited): Die TNF-alpha-Hemmer sollen wie Remicade® bei rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis angewendet werden. Dies ist die erste Zulassungsempfehlung des CHMP für Biosimilars für einen monoklonalen Antikörper.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Änderung der initialen Zulassungsempfehlung für **Teriflunomid** (Aubagio, Sanofi Aventis): Bei der Zulassungsempfehlung im März 2013 wurde Teriflunomid nicht als neue aktive Substanz eingestuft, da es ein aktiver Metabolit von Leflunomid ist. Nun wurde aufgrund gewisser Unterschiede doch der Status einer neuen aktiven Substanz anerkannt. Das selektive Immunsuppressivum soll bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Änderung der Zulassung für **Panitumumab** (Vectibix, Amgen) empfohlen: Panitumumab soll nun bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom RAS-Wildtyp (zuvor KRAS-Wildtyp) eingesetzt werden. Bei Patienten mit mutiertem RAS oder unbekanntem RAS-Mutationsstatus darf die Kombination von Panitumumab und Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie nicht eingesetzt werden. Dies wurde als neue Kontraindikation aufgenommen.

Mitteilung der EMA vom 28.06.2013

Sicherheitshinweis zu **Diclofenac**: Die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac sind vergleichbar mit denen der selektiven COX-2-Hemmer, insbesondere bei hoher Dosierung und langfristiger Anwendung, so die Bewertung des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA nach der Auswertung einer Metaanalyse. Dennoch überwiegt weiterhin der Nutzen in der Schmerztherapie die Risiken. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, mit hohem Blutdruck, Herzinfarkt in der Vorgeschichte oder Schlaganfällen, bei Diabetikern oder Rauchern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Ärzte sollten die Medikation regelmäßig kritisch überprüfen.

Mitteilung der EMA vom 14.06 und 28.06.2013

Rücknahme der Zulassung von **Infusionslösungen mit Hydroxyethylstärke (HES)** empfohlen. Die Überprüfung von HES-Lösungen war vom BfArM ausgelöst worden (siehe Notizen Heft Nr. 5/2013), weil in mehreren Studien mit HES-Lösungen ein höheres Risiko für Nierenschäden im Vergleich zu anderen Volumenersatzmitteln gesehen wurde. Das PRAC kommt zu dem Ergebnis, dass HES im Vergleich zu kristalloiden Lösungen das Risiko für Niereninsuffizienz und das Sterberisiko erhöht. Zudem zeigte sich nur ein begrenzter Nutzen von HES bei Hypovolämie.

Mitteilung der EMA vom 14.06.2013

Rücknahme der Zulassung empfohlen für **orales Ketoconazol**: Aufgrund der nachgewiesenen Hepatotoxizität soll das Antimykotikum als orale Formulierung nicht mehr angewendet werden. Die US-Arzneimittelagentur FDA gibt entsprechende Warnhinweise für Ärzte und Patienten. Die topischen Präparate sind nicht von den Einschränkungen betroffen.

Mitteilung der EMA vom 26.07.2013, Mitteilung der FDA vom 26.07.2013

Anwendungsbeschränkung von **Flupirtin** (z. B. Katadolon, AWD.pharma/TEVA) empfohlen: Das Analgetikum soll nur noch für die Kurzzeitbehandlung (maximal 2 Wochen) von akuten Schmerzen bei Erwachsenen eingesetzt werden, die keine NSAR oder schwachen Opioide nehmen können, so die Empfehlung des PRAC. Außerdem sollten nach jeder Behandlungswoche die Leberwerte überprüft und das Präparat bei Anzeichen einer Leberschädigung abgesetzt werden. Patienten, deren Leber bereits vorgeschädigt ist oder die andere potenziell hepatotoxische Wirkstoffe einnehmen, sollten kein Flupirtin nehmen. Hintergrund sind vermehrte Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (siehe Notizen Nr. 5/2013).

Mitteilung der EMA vom 14.06.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassungserweiterung für **Lenalidomid** (Revlimid, Celgene): Der Immunmodulator kann nun auch bei Mantelzelllymphom eingesetzt werden, wenn die Erkrankung auf zwei vorhergehende Behandlungen einschließlich Bortezomib nicht angesprochen hat oder anschließend progredient war.

Mitteilung der FDA vom 05.06.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Sicherheitshinweis zu **Ondansetron** (z. B. Zofran, GlaxoSmithKline) wegen Verlängerung des QTc-Intervalls: Aufgrund der dosisabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls wurden bereits im August 2012 neue Empfehlungen zur intravenösen Dosierung von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln gegeben, diese wurden nun ergänzt: Die maximale Einzeldosis (infundiert über mindestens 15 Minuten) von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV) beträgt *8 mg bei Patienten ab 75 Jahren* und *16 mg bei Patienten unter 75 Jahren.* Weitere intravenöse Gaben bei erwachsenen Patienten sollten im Mindestabstand von vier Stunden erfolgen. Bei Patienten *ab 65 Jahren* sollten alle Dosen von intravenös verabreichtem Ondansetron mit 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 37–2013 vom 16.7.2013

Sicherheitshinweis zu **Pazopanib** (Votrient, GlaxoSmithKline) wegen Änderung zur Häufigkeit von Leberfunktionsuntersuchungen: Bei Therapie mit dem Kinase-Inhibitor (Indikationen: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, fortgeschrittenes Weichteilsarkom) sind folgende Serum-Leberfunktionsuntersuchungen indiziert: Vor Beginn der Behandlung sowie in den Wochen 3, 5, 7 und 9 und in den Monaten 3 und 4. Anschließend wird eine Kontrolle in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert empfohlen. Bei erhöhten Leberfunktionswerten sollten die Kontrollen häufiger durchgeführt oder Pazopanib vorübergehend oder endgültig abgesetzt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 41–2013 vom 30.7.2013

Bettina Christine Martini, Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart