

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgegeben von
H. C. Diener
R. Gugler
F. Lammert
U. Laufs
E. Mutschler
A. Schmidtke
C. Unger

Neurologie/Gastroenterologie

Stuhltransplantation bei CDI

Update Hepatitis C

Enzymersatztherapien in der Neurologie

Idarucizumab

Tedizolid

Alteplase-Dosis beim ischämischen Schlaganfall

Pulmonale Hypertonie



9

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
34. Jahrgang · Heft 9
September 2016

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)
Dr. Stefan Fischer
Dr. Maja M. Christ
Dr. Bettina Krieg
Solvejg Langer
Dr. Tanja Saubele
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. Peter Borchmann, Köln
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Dagmar Führer-Sakel, Essen
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. med. Gerd Laux, Haag i. OB/München
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Michael Platten, Heidelberg
Prof. Dr. med. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Priv.-Doz. Dr. med. Petra Staubach-Renz, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern 283

Pro und Contra NOAKs

Übersicht

Eva Liebhardt, Thomas Seufferlein und Martin Wagner, Ulm

Stuhltransplantation bei Clostridium-difficile-Infektion 285

Therapieoptionen bei Therapieversagen und Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion

Christian M. Lange, Frankfurt a. M.

Medikamentöse Therapie der Hepatitis C 292

Ein Update

Stephan Wenninger und Benedikt Schoser, München

Enzymersatztherapien in der Neurologie 298

Zertifizierte Fortbildung 307



Neue Arzneimittel in der Diskussion

Hans-Christoph Diener, Essen, Harald Darius, Berlin, Andreas Greinacher, Greifswald, Hanno Riess, Berlin, Christoph Kleinschnitz, Essen, Joachim Röther, Hamburg, Oliver Grottko, Aachen, Christoph Cyrill Eschenfelder, Ingelheim, und Joanne van Ryn, Biberach

Idarucizumab 309

Ein Gegenmittel von Dabigatran

Ingo Stock, Bonn

Tedizolidphosphat 318

Bei akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit grampositiven Erregern

Jürgen Baumann und Torsten Schroeder, Ostfildern

Tedizolidphosphat 320

 Aus Expertensicht

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 322

Antiarrhythmika: Kein eindeutiger Vorteil von Amiodaron oder Lidocain bei präklinischer Reanimation – Herzinsuffizienz: Kein Vorteil einer dualen RAS-Blockade mit Aliskiren – Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse: Cholesterol- und

Blutdrucksenkung bei Personen mit intermediärem Risiko – Ischämischer Schlaganfall: Sichere Therapie auch mit reduzierter Alteplase-Dosis möglich? – Diabetes mellitus: Erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die Kombination von DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen – Lang wirkende Opiode: Sterblichkeit durch unerwünschte Wirkungen erhöht – Geburtshilfe: Atosiban und Nifedipin mit vergleichbarer Wirksamkeit in der Geburtsmedizin

Pressekonferenz 333

Pulmonale Hypertonie: Auch langfristige Therapieeffekte durch Riociguat – Pulmonal arterielle Hypertonie: Erster oraler Prostacyclin-IP-Rezeptoragonist

Notizen 336

Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelzulassungs- und Pharmakovigilanzbehörden

Impressum 342

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält eine Beilage des Deutschen Apotheker Verlags, Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Pro und Contra NOAKs

Vorhofflimmern ist eine typische Alterserkrankung. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein 5-fach höheres Risiko, einen ischämischen Insult zu erleiden als Patienten im Sinusrhythmus. In den Jahren 1989 bis 1992 wurden sechs randomisierte Studien publiziert, in denen eine orale Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin mit Placebo zur Schlaganfallprävention verglichen wurde.



[Foto: privat]

In einer Metaanalyse der sechs Studien mit 2900 Teilnehmern ergab sich eine relative Risikoreduktion für die Verhinderung von Schlaganfällen zugunsten von Warfarin von 64% im Vergleich zu Placebo. Die Risikoreduktion für den Einsatz von Acetylsalicylsäure betrug nur 22% [3]. Damit wurde die orale Antikoagulation Therapiestandard zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. In Deutschland wurde allerdings im Gegensatz zum Rest der Welt ganz überwiegend Phenprocoumon bei der Antikoagulation eingesetzt. Leider hat die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten eine Reihe von Nachteilen – insbesondere die Notwendigkeit, regelmäßig die Gerinnung zu überwachen. Dies hatte in der Vergangenheit dazu geführt, dass in den meisten europäischen Ländern nur etwa zwei Drittel aller Patienten, bei denen keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation bestand, auch tatsächlich antikoaguliert wurden. In der Folgezeit wurden dann vier Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulanzen (NOAK) entwickelt, bei denen in der Regel keine Überprüfung der Gerinnung notwendig ist und deren Wirkung weitestgehend unabhängig von Alter und Körpergewicht ist. Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban wurden in großen randomisierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Schlaganfallprävention im Vergleich zur Warfarin untersucht. Nimmt man alle Studien zusammen, waren die NOAKs bezüglich der Prävention von Schlaganfällen vergleichbar wirksam wie Warfarin oder etwas besser wirksam und hatten eine vergleichbare oder zum Teil niedrigere Rate an Blutungskomplikationen [5]. Gemeinsame Eigenschaft aller NOAKs war eine signifikante Reduktion des Risikos intrakranieller Blutungen (z.B. parenchymatöse Hirnblutungen, Subduralhämatome, Subarachnoidalblutungen).

Bereits kurze Zeit nach der Zulassung der ersten beiden NOAKs entzündete sich ein heftiger wissenschaftlicher Streit über Vor- und Nachteile der neuen Antikoagulanzen. Dieser war zum Teil getrieben durch die deutlich höheren Therapiekosten im Vergleich zu einer Therapie mit Phenprocoumon. Die Extrempositionen waren auf der einen Seite Protagonisten, die der Meinung waren, dass in Deutschland der größte Teil der Patienten mit Vorhofflimmern befriedigend mit Phenprocoumon eingestellt ist, und auf der anderen Seite Vertreter der Meinung, dass jetzt alle Patienten mit Vorhofflimmern auf ein NOAK ein- oder umgestellt werden sollten. Wie üblich in der Medizin, sind Extrempositionen hier nicht hilfreich. Betrachtet man die Vor- und Nachteile von Vitamin K-Antagonisten versus NOAKs, kann der Stand wie folgt wiedergegeben werden:

- Acetylsalicylsäure ist nicht ausreichend wirksam in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern und hat eine vergleichbare Rate an schwerwiegenden Blutungskomplikationen wie die orale Antikoagulation. Sie sollte daher nicht mehr zum Einsatz kommen und die Patienten sollten antikoaguliert werden.
- Patienten, die gut auf Phenprocoumon eingestellt sind und deren INR in mehr als 60 bis 70% der Messungen zwischen 2,0 und 3,0 liegt, können und sollen

- die Therapie mit den Vitamin-K-Antagonisten fortsetzen. Hier gibt es keine eindeutige Überlegenheit der NOAKs.
- NOAKs sollten eingesetzt werden bei Patienten, bei denen die INR schlecht einzustellen ist sowie bei Patienten, die in der Vorgeschichte eine intrakranielle Blutung erlitten haben.
 - NOAKs sollten auch bevorzugt eingesetzt werden in der Sekundärprävention des Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern – hier ist der absolute Nutzen angesichts des hohen Risikos eines erneuten Schlaganfalls am höchsten [4].
 - Die NOAKs werden in unterschiedlichem Ausmaß über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von unter 30 ml/min sollten sie daher nicht zum Einsatz kommen. Hier sollten Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden, da es dann möglich ist, die Gerinnung engmaschig zu überwachen.
 - Patienten mit mechanischen Herzklappen profitieren nicht von den NOAKs. Diese Patienten müssen mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert werden.
 - Nimmt man alle Ergebnisse zusammen, macht es wahrscheinlich Sinn, bei Patienten im Alter von > 75 bis 80 Jahren, bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min und bei Patienten mit einem Koronarstent, die eine Dreifachtherapie (Antikoagulation, Aspirin, Clopidogrel) benötigen, die jeweils niedrigere zugelassene Dosis eines NOAKs zu verwenden (z. B. Apixaban 2×2,5 mg, Dabigatran 2×110 mg, Edoxaban 1×30 mg und Rivaroxaban 1×15 mg).
 - Für Dabigatran steht mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot zur Verfügung. Dabigatran sollte daher bei Patienten eingesetzt werden, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (z. B. durch Stürze).

Die NOAKs werden derzeit im Vergleich zu Warfarin bei einer Vielzahl von anderen Indikationen untersucht. So laufen derzeit Studien zum Einsatz der NOAKs bei Patienten mit Vorhofflimmern, die kardiovertiert oder abladiert werden, bei Patienten, die eine Aortenklappe implantiert bekommen (TAVI), bei Patienten nach koronarer Stentimplantation und bei Patienten mit einem sogenannten ESUS (embolic stroke of undetermined source). Hierbei handelt es sich um Patienten mit einem ischämischen Insult, bei denen keine Ursache gefunden werden konnte. Da anzunehmen ist, dass ein erheblicher Teil dieser Patienten im Laufe der Zeit klinisch paroxysmales Vorhofflimmern entwickelt, ist es möglich, dass bei diesen Patienten NOAKs besser wirksam sind als Acetylsalicylsäure. Wie immer in der Medizin kann aus vielerlei Gründen ein neues und naturgemäß teureres Medikament nicht allen Patienten zur Verfügung gestellt werden. Deshalb ist eine kritische Auswahl der Patienten, die tatsächlich von einem NOAK im Vergleich zu Phenprocoumon profitieren, notwendig [1, 2].

Literatur

1. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2016. pii: ehv643. [Epub ahead of print].
2. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw069. [Epub ahead of print].
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
4. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298–304.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.

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

Stuhltransplantation bei Clostridium-difficile-Infektion

Therapieoptionen bei Therapieversagen und Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion

Eva Liebhardt, Thomas Seufferlein und Martin Wagner, Ulm

Clostridium difficile ist der häufigste Erreger Antibiotika-assoziiierter Diarrhöen. Die Häufigkeit der Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) hat in den letzten Jahren zugenommen, dabei ist ein Hauptproblem ein primäres Therapieversagen auf eine antibiotische Standardtherapie mit Metronidazol oder Vancomycin sowie Rezidive nach Abschluss der antibiotischen Therapie. Bei Rezidiven finden neuere Antibiotika wie Rifaximin, Fidaxomicin oder Nitazoxanid Einsatz. Dennoch kommt es zu langwierigen Verläufen mit eingeschränkter Lebensqualität. In diesen Fällen kann eine sogenannte Stuhltransplantation (allogene Mikrobiomrekonstitution = AMR) erwogen werden. Bei einer AMR wird das Mikrobiom eines gesunden Spenders mittels einer Stuhlsuspension den betroffenen Patienten übertragen. Die Applikation kann nasogastral/nasoduodenal, gastroscopisch, koloskopisch oder mittels Einläufen erfolgen. Dabei sollte auf eine strenge Spenderauswahl geachtet werden und es sollten ausführliche Voruntersuchungen erfolgen. Die AMR zeigt Erfolgsraten von > 90 % bei rezidivierenden CDI.

Mit der AMR steht in der Behandlung der CDI eine wirksame und zumindest akut nebenwirkungsarme Therapieoption zur Verfügung, die deutschlandweit an Zentren durchgeführt wird.

Arzneimitteltherapie 2016;34:285-91.

Clostridium difficile ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das ubiquitär in der Umwelt (z.B. Böden, Oberflächenwasser) sowie im Darmtrakt des Menschen vorkommt. Zu unterscheiden ist eine asymptomatische Kolonisation (bis zu 5 % der Bevölkerung) von einer Infektion mit Auftreten von Diarrhöen bis zur schweren (pseudomembranösen) Kolitis [29]. Krankheitsauslösend wirkt Clostridium difficile durch die Produktion von Enterotoxin A und B. Enterotoxin A verursacht eine erhöhte intestinale Permeabilität und Flüssigkeitssekretion und wirkt dadurch enterotoxisch. Enterotoxin B ist zytotoxisch und löst eine intestinale Inflammation aus. Pathogene Stämme produzieren in der Regel beide Toxine, einige Stämme nur Zytotoxin B (2 bis 5 % der Fälle) [29]. Symptome und Anzeichen einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) können Bauchkrämpfe, Durchfälle, Fieber, Leukozytose bis zum Auftreten einer schweren Kolitis mit toxischem Megakolon sein [30]. Clostridium difficile ist für etwa 15 bis 20 % der Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen und mehr als 95 % der Fälle einer pseudomembranösen Kolitis verantwortlich [3]. Am häufigsten ist das Auftreten einer CDI mit dem Einsatz von Clindamycin, Cephalosporinen, Breitspektrum-Penicillinen oder Chinolonen assoziiert, sie kann jedoch auch bei fast jedem anderen Antibiotikum auftreten [3, 9].

Risikofaktoren für eine CDI sind ein fortgeschrittenes Alter, eine vorausgegangene Antibiotika-Einnahme, Hospitalisation, die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, Immunsuppression und gastrointestinale Grunderkrankungen (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) [9, 30]. Weltweit ist eine zunehmende Inzidenz von CDI zu verzeichnen. In Deutschland steigerte sich die Inzidenz in den Jahren 2002 bis 2006 von 1,7 bis 3,8 auf 14,8 Fälle pro 100 000 stationäre Patienten [7]. In den letzten Jahren werden auch zunehmend schwerwiegende Infektionen verzeichnet. Dies ist zum Teil bedingt durch das Auftreten neuer, hochvirulenter Stämme wie dem Ribotyp 027 [10]. Die Hauptprobleme bei der Behandlung der CDI sind das primäre Versagen der antibiotischen Therapie [21] sowie das Auftreten von Rezidiven. Letztere treten in etwa 20 bis 30 % der Fälle auf. Besonders gefährdet sind ältere und multimorbide Patienten, insbesondere bei Fortbestehen der antibiotischen Therapie [29, 36]. Bei mehr als zwei Rezidiven steigt das Risiko für weitere Rezidive auf über 50 bis 60 % [2, 28, 36].

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Prof. Dr. med. Martin Wagner, Dr. med. Eva Liebhardt, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, E-Mail: thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

In diesen Fällen wurden in den letzten Jahren auch in Deutschland vermehrt Stuhltransplantationen (Fecal microbiota transplantation, allogene Mikrobiomrestitution, AMR) eingesetzt [17]. Der erfolgreiche Einsatz der AMR in der Behandlung von rezidivierenden CDI spricht für die Annahme, dass Veränderungen der physiologischen Zusammensetzung des Mikrobioms durch eine vorangegangene antibiotische Therapie eine entscheidende pathophysiologische Rolle bei dieser Erkrankung spielen.

Antibiotische Therapie der Clostridium-Infektion

Antibiotische Behandlung bei Erstereignis einer Clostridium-difficile-Infektion

Wenn klinisch vertretbar, sollte die auslösende antibiotische Therapie beendet werden.

Bei einem erstmaligen Auftreten einer CDI wird primär orales Metronidazol eingesetzt (Dosierung: dreimal 400 mg/Tag p.o. für zehn Tage). Metronidazol ist im Vergleich der Tagestherapiekosten kostengünstiger als Vancomycin, hat eine gute Wirksamkeit, und es wird eine Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken vermieden.

Bei fehlendem Ansprechen auf eine Therapie mit Metronidazol wird orales Vancomycin in einer Dosierung von viermal 125 mg/Tag p.o. für zehn Tage empfohlen [30]. Vancomycin sollte dann als Primärtherapie eingesetzt werden, wenn ein schwerer Verlauf vorliegt oder eine Schwangerschaft besteht [30].

Ist eine intravenöse Behandlung erforderlich, ist lediglich der Einsatz von Metronidazol (nicht Vancomycin) erfolgreich (dreimal 500 mg/Tag i.v. für zehn Tage). Bei lebensbedrohlichem Krankheitsbild (z. B. toxischem Megakolon) wird eine kombinierte Therapie mit Vancomycin (oral oder über eine Magensonde, gegebenenfalls höher dosiert bis viermal 500 mg/Tag) und Metronidazol i.v. empfohlen [11, 30].

In einer Metaanalyse von 2012 wurde für Metronidazol ein Therapieversagen von 22,4% und für Vancomycin von 14,2% angegeben. Nach einer Behandlung mit Metronidazol lag die Rezidivrate bei 27,1%, bei Vancomycin bei 24,0% [32].

Antibiotische Behandlung bei Rezidiv einer Clostridium-difficile-Infektion

Beim ersten Rezidiv können Metronidazol und Vancomycin in gleicher Dosierung wie bei der Ersttherapie erneut eingesetzt werden [26]. Metronidazol sollte nicht als Langzeitbehandlung eingesetzt werden, um das Auftreten einer peripheren Polyneuropathie zu vermeiden [29].

Vancomycin kann in einem Ausschleischschema verwendet werden. Darunter wurde in Studien eine signifikant niedrigere Rezidivrate gezeigt [20]. Ein empfohlenes Vancomycin-Ausschleischschema ist beispielsweise: Woche 1: viermal 125 mg/Tag, Woche 2: dreimal 125 mg/Tag, Woche 3: zweimal 125 mg/Tag, Woche 4: einmal 125 mg/Tag.

Die Kombination des Vancomycin-Ausschleischschemas mit einem Probiotikum (z. B. Saccharomyces boulardii) wird empfohlen (Dosierung: zweimal 250 mg/Tag), sofern der Patient nicht immunsupprimiert ist [31].

Bei Rezidiven finden auch neuere Antibiotika Anwendung.

Andere Wirkstoffe in der Behandlung der rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektion

Rifaximin

Rifaximin ist ein nichtsystemisch wirksames Antibiotikum, das im Darmtrakt praktisch nicht resorbiert wird und gegen verschiedene gramnegative und grampositive Bakterien, einschließlich manche Anaerobier, wirkt [19, 27]. Es ist zur Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie bei fortgeschrittener Leberzirrhose zugelassen. Rifaximin zeigt in mehreren Studien mit kleinen Fallzahlen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung von rezidivierenden CDI [27]. Die genaue Dosierung und Therapiedauer ist unklar, mehrheitlich wurden in Studien Dosierungen von zweimal täglich 200 bis 400 mg für 14 Tage verwendet. Rifaximin wurde dabei in der Regel direkt nach einer Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin eingesetzt. Beispielsweise blieben in einer kleinen Studie mit 32 Patienten mit rezidivierender CDI 12 Wochen nach der Behandlung mit initial Vancomycin, gefolgt von 14 Tagen Rifaximin 53% rückfallfrei [19].

Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum, das sowohl in vitro als auch in vivo eine gute Wirksamkeit gegen Clostridium difficile zeigt. Es wird nur in einem geringen Maß systemisch absorbiert, weist eine hohe Konzentration im Stuhl auf und zeigt eine geringe Wirksamkeit auf andere Bakterienstämme des gastrointestinalen Mikrobioms [18]. Damit ist es ein vielversprechendes Präparat in der Behandlung der rezidivierenden CDI. Die empfohlene Dosierung ist zweimal 200 mg/Tag für zehn Tage.

Für Fidaxomicin konnte in einer Studie mit 629 Patienten eine Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Vancomycin bei rezidivierenden CDI gezeigt werden [18]. Die Heilungsraten von Fidaxomicin lagen im Vergleich zu Vancomycin in der Per-Protokoll-Analyse bei 92,1% versus 89,8%. Signifikant weniger Patienten der Fidaxomicin-Gruppe hatte ein Rezidiv im Vergleich zur Vancomycin-Gruppe (Per-Protokoll-Analyse 13,3% vs. 24,0%; p=0,004).

Nitazoxanid

Nitazoxanid ist ein 5-Nitrothiazolyl-Salicylamid-Derivat, das vor allem für intestinale Infektionen mit Parasiten wie Giardia intestinalis oder Cryptosporidien eingesetzt wird. In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurde Nitazoxanid für sieben Tage (40 Patienten) oder zehn Tage (36 Patienten) mit Metronidazol (42 Patienten) in der Behandlung der Clostridium-difficile-Kolitis verglichen. Nach sieben Tagen hatten 82,4% der Patienten auf Metronidazol und 89,5% auf Nitazoxanid angesprochen. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 57,6% der Patienten bei 10-tägiger Metronidazol-Einnahme, bei 65,8% unter 7-tägiger Nitazoxanid- und bei 74,3% unter 10-tägiger Nitazoxanid-Einnahme verzeichnet [22]. Laut diesen Daten ist Nitazoxanid ebenso effektiv wie Metronidazol in der Behandlung der Clostridium-difficile-Kolitis.

Im Vergleich zu Vancomycin zeigte Nitazoxanid in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit kleinen Fallzah-

len (jeweils zehn Tage gegeben) keine Unterlegenheit im Ansprechen (94% vs. 87%) [23]. Nitazoxanid (Dosierung: zweimal 500 mg/Tag für sieben bis zehn Tage) besitzt in Deutschland keine Zulassung.

Stuhltransplantation als Therapieoption bei rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion

Definition und bisherige Erfahrungen zur Stuhltransplantation

Aufgrund der zunehmenden Probleme mit rezidivierenden CDI trotz Einsatz neuerer Antibiotika ist es verständlich, dass alternative Therapieoptionen gesucht werden. In den letzten Jahren wurden weltweit und auch in Deutschland vermehrt sogenannte Stuhltransplantationen (AMR) bei rezidivierenden CDI eingesetzt [5, 12, 14, 17]. Unter einer AMR versteht man eine Übertragung des Mikrobioms eines gesunden Spenders durch Gabe einer Stuhlsuspension, um das Mikrobiom der betroffenen Patienten zu rekonstituieren. Diese Methode wurde erstmalig 1958 beschrieben [8].

Die meisten Erfahrungen und besten Erfolgsraten der AMR bestehen für die CDI. In einer Metaanalyse von 2011 [12], bei der die Erfahrungen bei 317 Patienten aus 27 Fallserien und -berichten ausgewertet wurden, lag die Erfolgsquote der AMR bei rezidivierenden CDI bei 92%. Dabei hatten 89% ein Ansprechen nach der ersten Behandlung und lediglich 5% benötigten eine erneute Behandlung aufgrund eines fehlenden Ansprechens oder Rückfalls.

Kriterien zur Spendersuche und erforderliche Voruntersuchungen

Als Spender kommen gesunde Verwandte/Partner, aber auch andere gesunde Personen infrage. In einer Metaanalyse erzielte die AMR von verwandten Spendern/Partnern eine geringfügig bessere Heilungsquote als nichtverwandte Spender (93% vs. 84%) [12]. Eine weitere Metaanalyse konnte keinen Unterschied zwischen Familienspendern und anonymen Spendern feststellen [14].

Eine generelle Empfehlung für die notwendigen Spenderuntersuchungen besteht zum jetzigen Zeitpunkt nicht. In **Tabelle 1** sind die mehrheitlich angewendeten Blut- und Stuhluntersuchungen für potenzielle Stuhlspender zusammengefasst.

Spender sollten strengen Auswahlkriterien unterliegen [25], um das Risiko übertragbarer Erkrankungen zu minimieren. Empfohlen werden gesunde, normalgewichtige Spender. Eine genaue Empfehlung zum Alter besteht nicht. Neben ausgiebigen Voruntersuchungen ist eine Anamnese des Lebenswandels, der Auslandsaufenthalte und des Risikoverhaltens sinnvoll. Es sollten keine Vorerkrankungen oder Allergien bekannt sein. Die Spender sollten in den letzten drei bis sechs Monaten keine Antibiotika eingenommen haben. Jegliche abdominelle Beschwerden oder Stuhlnunregelmäßigkeiten sind ein Ausschlusskriterium. Da inzwischen Daten vorliegen, dass das Mikrobiom nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt, sondern auch auf neurologische und Stoffwechselprozesse Einfluss nimmt, sollten keine neurologischen oder Stoffwechselerkrankungen vor-

Tab. 1. Empfohlene Spenderuntersuchungen [1, 2, 13, 24, 25, 36]

Empfohlene Blutuntersuchungen
• Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte
• Hepatitis-Serologie (Anti-HAV, anti-HBc, HBs-Ag, anti-HCV, Hepatitis E-IgG/IgM)
• HIV-1/-2-Serologie
• CMV- und EBV-Serologie
• Treponema pallidum
Empfohlene Stuhluntersuchungen
• Clostridium-difficile-PCR
• Campylobacter spp., Shigellen, Salmonellen, Yersinien und darm-pathogene E. coli (EHEC)
• Adeno-, Rota-, Astro- und Noroviren, Enteroviren
• Parasiten/Wurmeier, Lamblien, Amöben
• Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora
• Blastocystis species
• Microsporidium
• Helicobacter-pylori-Antigen
• Listeria monocytogenes

Tab. 2. Empfohlene Ausschlusskriterien für mögliche Stuhlspender

Ausschlusskriterien
• Altersbegrenzung?
• Mangelernährung oder Übergewicht (Body-Mass-Index < 18,5 oder > 25 kg/m ²)
• Rauchen
• Übermäßiger Alkoholkonsum
• Vorliegen infektiöser Darmerkrankungen
• Jegliche auffälligen Befunde in den in Tabelle 1 genannten Voruntersuchungen
• Vorliegen von Infektionskrankheiten (Hepatitis, HIV, etc.)
• Akute Diarrhöen in den letzten vier Wochen
• Frühere Salmonellen- oder Typhusinfektion
• In den letzten sechs Monaten stattgefundenen Reisen in Länder mit niedrigem Hygienestandard und/oder erhöhtem Risiko für infektiöse Darmerkrankungen
• Erhalt von Bluttransfusionen in der Vergangenheit
• Risikoverhalten wie häufig wechselnde Geschlechtspartner, kürzliche Tätowierung oder Piercings, Drogenkonsum, etc.
• Anamnestisch bestehende Risikofaktoren für vCJD (Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit)
• Antibiotische Therapie in den letzten drei Monaten
• Anamnestisch regelmäßige abdominelle Beschwerden oder Stuhlnunregelmäßigkeiten
• Chronische Diarrhö oder Obstipation
• Bestehende Schwangerschaft
• Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Sprue, Darmpolypen, Reizdarmsyndrom
• Vorliegen eines Malignoms, aktuell oder in der Vorgeschichte
• Vorliegen eines Diabetes mellitus oder metabolischen Syndroms
• Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung
• Vorliegen eines chronischen Schmerzsyndroms (z. B. Fibromyalgie, Fatigue-Syndrom)
• Vorliegen einer Autoimmunerkrankung
• Vorliegen von Allergien oder atopischen Erkrankungen



Abb. 1. Filtern der Stuhlsuspension über sterile Gaze



Abb. 2. Koloskopische Stuhltransplantation

liegen [2, 13]. Ein Vorschlag für Ausschlusskriterien ist in **Tabelle 2** zusammengefasst. Unklar ist aktuell, ob es einen „Superspender“ beziehungsweise ein „Supermikrobiom“ gibt, das besonders hohe Heilungsraten induziert, oder ob die Heilungsrate nicht auch von noch näher zu definierenden Faktoren des Empfängers abhängt.

Ablauf einer Stuhltransplantation

Die zur AMR eingesetzten Protokolle variieren bei der Aufarbeitung der Stuhlspende und der Applikationsweise der Stuhlsuspension. Eine vorher notwendige antibiotische Therapie sollte mindestens 48 Stunden vor der geplanten Stuhltransplantation beendet werden [6]. Die Mindestmenge Stuhl pro Stuhltransplantation sollte 50 g betragen, da bei Mengen < 50 g die Rückfallrate 4-fach höher war (4% vs. 1% bei ≥ 50 g) [12].

Die Stuhlprobe des Spenders sollte in einem Zeitraum von sechs bis acht Stunden aufgearbeitet werden [6]. Die Stuhlprobe wird mit 250 ml steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch Röhren homogenisiert. Anschließend wird die Suspension über Gaze und 0,25-mm-Laborsiebe mehrfach gefiltert, um feste Bestandteile zu entfernen. Die gefilterte Stuhlsuspension wird bei 6000 g für 15 Minuten zentrifugiert und anschließend zur Hälfte des Originalvolumens in steriler Kochsalzlösung resuspendiert. Die konzentrierte Stuhlsuspension wird mit sterilem Glycerol zu einer endgültigen Konzentration von 10% korrigiert [13]. Diese Probe kann nun bei -80 °C eingefroren werden [13, 36]. In den meisten Studien wurde die eingefrorene Stuhlspende spätestens nach acht Wochen zur Stuhltransplantation verwendet [2]. Dafür wird das Material im Eiswasserbad aufgetaut und mit steriler Kochsalzlösung verdünnt [13].

Die Applikation kann als Einlauf [8], über eine nasogastrale [1] oder nasoduodenale Sonde [24] sowie gastrokopisch oder koloskopisch erfolgen [6, 12, 13, 15, 34, 36]. Inzwischen gibt es auch erste Erfahrungen mit gefrorenen, verkapselten Stuhlpräparationen [35].

Bei der koloskopischen Applikation (**Abb. 1** und **2**) führen die Patienten einen Tag vor der geplanten Intervention eine übliche Koloskopievorbereitung mit Darmspüllösung durch [6, 13]. Die Applikation der Stuhllösung (ca. 200 ml) erfolgt vorwiegend im Coecum, ein kleiner Anteil (ca. 50 ml) kann

im Bereich größerer Divertikel appliziert werden [6, 36]. Es empfiehlt sich, periinterventionell ein bis zwei Kapseln Loperamid zu geben, um ein möglichst langes Verweilen der Stuhllösung im Darm zu erreichen [36].

Bei der nasogastralen Applikation (ca. 30 bis 90 ml) erhalten die Patienten vor Intervention eine Standarddosis Protonenpumpenhemmer [1]. Die Applikation erfolgt über eine nasogastrale Sonde oder gastrokopisch, Letzteres um das Risiko für Aspirationen zu reduzieren.

Ein Therapieansprechen nach AMR ist häufig innerhalb von drei bis fünf Tagen am Rückgang der Durchfälle feststellbar [1, 6].

Risiken und Nebenwirkungen einer Stuhltransplantation

Insgesamt ist die AMR gut verträglich [6, 12, 13]. Mögliche akute Nebenwirkungen nach AMR sind vorübergehendes Völlegefühl, Durchfälle, Blähungen, Bauchkrämpfe und Übelkeit [1, 24, 35, 36]. In Einzelfällen kam es zu transientem Fieber, das in der Regel spontan sistierte [36]. Infektionskomplikationen durch die AMR wurden nicht berichtet [12, 24]. Es gibt Einzelfallberichte von Patienten mit beispielsweise einer Gewichtszunahme nach einer AMR [33].

Bei Applikation über den oberen Verdauungstrakt über Sonde besteht das Risiko einer Aspiration. Bei endoskopischer Applikation (Gastroskopie/Koloskopie) müssen die Patienten über die Risiken der endoskopischen Untersuchung (u. a. Herz-Kreislauf-Komplikationen bei Sedierung, Blutungen, Verletzungen, Perforation) aufgeklärt werden. Es wurden einzelne Todesfälle im Rahmen einer AMR berichtet, die jedoch auf die schwere CDI oder Komorbiditäten zurückgeführt wurden [1, 6, 12, 14, 16, 36].

Effektivität und Nebenwirkungen der AMR in Abhängigkeit von Applikationsform und Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Befragung von 77 Patienten, die mittels koloskopischer AMR bei CDI behandelt wurden, wurde ein primäres Therapieansprechen von 91 % berichtet [6]. In einer anderen Studie wurde eine nasoduodenale AMR mit einer Standardtherapie mit Vancomycin verglichen. In der AMR-Gruppe hatten 81% ein primäres Therapieanspre-

chen, aber nur 31% in der Vancomycin-Gruppe, sodass sich die AMR in der Behandlung der rezidivierenden CDI überlegen zeigte [24]. Bei diesen Studien wurden die aufgearbeiteten Stuhlsuspensionen unmittelbar nach der Aufarbeitung verwendet.

In einer Studie mit 20 Patienten mit rezidivierenden CDI wurden primär eingefrorene Stuhlpräparate bei zehn Patienten über eine nasogastrale Sonde und bei zehn Patienten koloskopisch verabreicht. 70% der Patienten waren bereits nach der ersten Behandlung durchfallfrei, insgesamt 90% nach erneuter AMR, sodass sich die eingefrorenen und aufgetauten Präparate als effektiv erwiesen. Ein Unterschied zwischen der Wirksamkeit der nasogastralen oder koloskopischen Applikation konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden [36].

Ergänzende Untersuchungen der Stuhlproben der Spender und Stuhlempfänger zeigten, dass die Diversität oder die Häufigkeitsverteilung (Quantität) und der Artenreichtum (Qualität) des Mikrobioms der CDI-Patienten vor der Behandlung reduziert war, bestimmt durch den Shannon Diversity Index des Mikrobioms (durchschnittlich 2,52). Nach erfolgter AMR stieg die Diversität an (durchschnittlich 3,82) und war mit der Diversität der Spender vergleichbar (durchschnittlich 4,20). Dieser Therapieerfolg hielt auch längerfristig in Kontrollen nach sechs Monaten an [36].

Inzwischen gibt es auch erste Erfahrungen mit verkapselten, eingefrorenen Stuhlpräparationen [13, 35]. Diese haben den entscheidenden Vorteil, dass sie jederzeit zur Verfügung stehen und zeit- und kostenintensive Spendervoruntersuchungen reduziert werden. Die Erfolgsrate eingefrorener Präparate entspricht zum aktuellen Wissensstand der von frischen Aufarbeitungen [5, 13]. Youngster et al. [35] verabreichten 20 Patienten mit rezidivierender CDI an zwei Folgetagen jeweils 15 Stuhlkapseln. Diese 30 Kapseln enthielten das aufgearbeitete Material von etwa 48 g Stuhl. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. 70% der Patienten hatten nach einmaliger AMR ein Therapieansprechen, definiert durch ein Sistieren der Diarrhöen. Vier der sechs primär nicht erfolgreich behandelten Patienten waren nach einer zweiten AMR symptomfrei. Damit liegt die Gesamterfolgsrate bei 90%.

Inwieweit eine AMR als Primärbehandlung einer CDI eingesetzt werden sollte, ist zu klären. Von den Patienten wird die Methode trotz möglicher Ekelaspekte erfahrungsgemäß gut akzeptiert [2, 6]. Häufig besteht ein hoher Leidensdruck aufgrund einer langen Vorgeschichte bei CDI.

In einer Metaanalyse [2, 14] wurde ein leichter Vorteil des Therapieansprechens bei einer Applikation über den unteren im Vergleich zum oberen Gastrointestinaltrakt errechnet. Bei älteren, komorbiden Patienten kann die Applikation über eine nasogastrale Sonde bevorzugt werden, um die Belastung durch einen invasiven koloskopischen Eingriff mit Sedierung für die Patienten zu reduzieren [36], dies jedoch unter Inkaufnahme eines erhöhten Aspirationsrisikos.

Eine besondere Patientengruppe sind immunsupprimierte Patienten. Diese haben ein erhöhtes Risiko einer CDI, jedoch besteht das potenzielle Risiko von Infektkomplikationen durch den Einsatz einer AMR. In einer retrospektiven Datenauswertung bei immunsupprimierten Patienten (z. B. bei HIV, Organtransplantation, immunsuppressiver The-

rapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) konnte nach einer einmaligen Stuhltransplantation bei 78% ein Therapieerfolg verzeichnet werden, bei 89% nach erneuter AMR. Bei 15% (12/80 Patienten) traten „severe adverse events“ auf. Ein Patient entwickelte Bauchschmerzen nach Koloskopie. Ein Fall von Influenza wurde nicht mit der AMR in Verbindung gebracht, da der Spender nicht erkrankte. Weitere Ursachen einer Hospitalisation waren Schübe bei vier Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und ein Todesfall nach Aspiration im Rahmen der Koloskopie bei einem an einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom erkrankten Patienten und schwerer, therapierefraktärer CDI. Eine weitere Patientin verstarb an einer schweren Pneumonie, die bereits vor der AMR bestand. Insgesamt traten bei den immunsupprimierten Patienten keine erhöhten, direkt mit der AMR assoziierten Infektionskomplikationen auf [16].

Anforderungen zur Durchführung einer AMR und rechtliche Grundlagen

Eine kritische Auswahl der Spender zur AMR ist zwingend erforderlich, um die Übertragung von Infektionskrankheiten zu verhindern. Außerdem kann nach aktuellem Wissensstand eine Veränderung des Mikrobioms auch Einfluss auf den Verlauf anderer Krankheiten (z. B. neurologische und psychiatrische Krankheiten, Übergewicht, Diabetes mellitus, Beeinflussung des Immunsystems) nehmen [2, 5]. Langzeitdaten hierzu stehen aus.

Langfristig sind standardisierte Methoden zur Stuhlasserivierung und Verkapselung sinnvoll, um invasive Applikationsweisen zu vermeiden. Die Kosten der Spendervoruntersuchungen können gesenkt werden, wenn aufgearbeitete und eingefrorene Stuhlproben bereits getesteter Spender im Rahmen einer Stuhlbank jederzeit zur Verfügung stehen.

Regelhaft und flächendeckend werden aktuell keine systematisch geprüften Stuhlzubereitungen angeboten. Es ist zu erwarten, dass mit einer weiteren Verbreitung der Methode diese „Marktlücke“ geschlossen wird.

Die rechtliche Lage zur AMR ist in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt, bisher werden weder das Arzneimittelgesetz, Medizinproduktegesetz noch das Transplantationsgesetz für die AMR angewendet. Eine ausführliche Aufklärung der Patienten zu Nutzen, Nebenwirkungen und möglichen Langzeitriskien ist unumgänglich. Die Kosten einer Stuhltransplantation werden von den Krankenkassen aktuell häufig nicht übernommen, obwohl langwierige, kostspielige antibiotische Therapien und stationäre Behandlungen bei rezidivierenden CDI durch den Erfolg der Behandlung vermieden werden.

Weitere mögliche Indikationen für eine AMR

Stuhltransplantationen wurden auch bei verschiedenen anderen Indikationen eingesetzt, beispielsweise bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder bei Reizdarmsyndrom [2, 5]. Bei Colitis ulcerosa wurden einige Fälle beschrieben, bei denen es zu einer Symptomverbesserung und Rückgang der Durchfälle nach AMR kam, wobei jedoch größere kontrollierte Studien fehlen [2]. Die Datenlage für Patienten mit Morbus Crohn ist bisher nicht überzeugend. Laut einzelnen Fallberichten konnte durch eine AMR keine

langanhaltende Besserung erreicht werden [5]. In einer nichtkontrollierten Studie an 55 Reizdarmpatienten vom Diarrhö-dominanten Typ, die mit einer AMR behandelt wurden, wurde eine Heilung bei 20 Patienten (36%), eine Verbesserung der Symptome bei neun Patienten (16%) und ein fehlendes Ansprechen bei 26 Patienten (47%) beschrieben [4]. Weitere Studien auf diesen Gebieten sind erforderlich.

Diskussion und Fazit

Die Behandlung von rezidivierenden CDI ist ein zunehmendes Problem im klinischen Alltag. Die Standardbehandlung mit Metronidazol und Vancomycin kann häufig Rezidive nicht verhindern. Bei Rezidiven ist der Einsatz eines Vancomycin-Ausschleichtschemas ratsam, da darunter signifikant weniger Rückfälle auftreten [20]. Auch neuere Antibiotika wie Rifaximin oder Fidaxomicin können eingesetzt werden und sind gut verträglich [18, 27]. Allerdings führt die antibiotische Behandlung zum Teil zu hohen Therapiekosten, und es kommt trotzdem zu langwierigen Verläufen.

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselstörungen (DGVS) empfiehlt aktuell eine AMR in Fällen, bei denen verschiedene antibiotische Therapien keine Langzeitremission erreichen konnten. Die AMR zeigt bei CDI Erfolgsraten > 90% und ist nebenwirkungsarm [6, 12].

Frau **Dr. med. Eva Liebhardt** ist seit 2008 als Ärztin in der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Ulm tätig. Zu ihren Arbeitsschwerpunkten gehört die Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und die Erforschung des Einsatzes von Stuhltransplantationen bei rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen und weiteren Indikationen.



Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein ist seit 2012 Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten) am Universitätsklinikum Ulm.



Prof. Dr. med. Martin Wagner ist Leitender Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Ulm und führt die Teilgebetsbezeichnungen Gastroenterologie und Endokrinologie sowie die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Zu seinen Arbeitsschwerpunkten zählt die interventionelle Endoskopie und die Behandlung chronisch-entzündlicher und infektiöser Darmerkrankungen. Er führte 2012 die erste Stuhltransplantation am Universitätsklinikum Ulm durch.



In mehreren Studien und Fallserien konnte die Wirksamkeit des Verfahrens für verschiedene Applikationswege demonstriert werden [1, 6, 13, 34].

Eine Stuhltransplantation ist damit eine effektive und nebenwirkungsarme Option zur Behandlung einer rezidivierenden CDI. Bei Versagen der antibiotischen Therapie bei einer CDI sollte daher die Option einer Stuhltransplantation mit dem Patienten besprochen und eine Vorstellung an einem erfahrenen Zentrum initiiert werden.

Aktuell wird die AMR in einer Reihe weiterer Indikationen, unter anderem bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 oder Diarrhö-prädominantem Reizdarmsyndrom als therapeutischer Ansatz untersucht.

Interessenskonflikterklärung

Die Autoren versichern, dass keine potenziellen Interessenkonflikte in Bezug auf das Thema vorliegen.

Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection

Clostridium difficile is the most common cause for antibiotic-associated diarrhea. The incidence of clostridium difficile infections (CDI) has increased in recent years. Main problems are non-responder to standard antibiotic therapies with metronidazole and vancomycin and relapse after adequate antibiotic therapy. In cases of recurrence, new antibiotics like rifaximin, fidaxomicin or nitazoxanide are useful. Nevertheless, CDI is characterized by long lasting infections with reduced quality of life. In these cases a so called stool transplantation (allogeneic microbiom-reconstitution, AMR) can be considered. For AMR a suspension of stool obtained from a healthy person is transferred to the affected patient. The selection of donors must follow strict criteria, and multiple screening examinations are required. The application is possible via nasogastric/nasoduodenal tube, via gastroscopy or colonoscopy or via enema. The success rate is higher than 90% for recurrent CDI.

AMR is an effective therapeutic option with few side effects in cases of recurrent CDI. Few medical centers in Germany perform AMR.

Key words: Fecal microbiota transplantation, Clostridium difficile, pseudomembraneous colitis, antibiotic-associated diarrhea, microbiom

Literatur

1. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent Clostridium difficile colitis: a case series involving 18 patients treated with donor stool administered via nasogastric tube. Clin Infect Dis 2013;36:580–5.
2. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. Curr Opin Gastroenterol 2013;29:79–84.
3. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334–9.
4. Borody T, George L, Andrews P, Brandt S, et al. Bowel-flora alterations: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? Med J Aust 1989;150:604.
5. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence and future directions. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:337.
6. Brandt LK, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, et al. Long-term follow up of colonoscopic fecal microbiota transplantat for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol 2012;107:1079–87.
7. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T. Clostridium difficile surveillance trends, Saxony, Germany. Emerg Infect Dis 2008;14:691–2.
8. Eisemann B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854–9.
9. Elliott B, Chang BJ, Golledge CL, Riley TV. Clostridium difficile-associated diarrhoea. Int Med J 2007;37:561–8.
10. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev 2010;23:529–49.
11. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008;46:S32–42.
12. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:994–1002.

13. Hamilton M, Weingarden AR, Sadowski MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761–7.
14. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:500–8.
15. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:145–9.
16. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065–71.
17. Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, et al. Case report: Fecal transplant in refractory Clostridium difficile colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:108–15.
18. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422–31.
19. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, Tarkka E, et al. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:122–8.
20. McFarland L, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: Treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769–75.
21. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586–90.
22. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, DuPont JL, et al. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421–7.
23. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, et al. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: A randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009;48:41–6.
24. vanNood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013;368:407–15.
25. Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol* 2013;9:443–5.
26. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of Clostridium difficile-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758–64.
27. Rivkin A, Gim S. Rifaximin: New therapeutic indication and future directions. *Clin Ther* 2011;33:812–27.
28. Stepan C, Surawicz CM. Treatment strategies for C. difficile associated diarrhea. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:183–91.
29. Stepan C, Surawicz CM. Treatment strategies for recurrent and refractory Clostridium difficile-associated diarrhea. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;2:295–305.
30. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478–98.
31. Surawicz CM, McFarland IV, Greenberg RN, Rubin M, et al. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: Use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012–7.
32. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, et al. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:1–8.
33. Weil AA, Hohmann EL. Fecal microbiota transplant: benefits and risks. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv005; doi:10.1093/ofid/ofv005.
34. Yoon S, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent C. difficile-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy. A case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:562–6.
35. Youngster I, Russell G, Pindar C, Ziv-Baran T, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile. *JAMA* 2014;312:1772–8.
36. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson G, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing Clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1515–22.

— Bücherforum —

Faszinierendes Gehirn

Eine bebilderte Reise in die Welt der Nervenzellen

Von Henning Beck, Sofia Anastasiadou, Christopher Meyer zu Reckendorf. Springer Verlag, Berlin, 2016. 332 Seiten, 40 Farbabbildungen, 300 Farbtabelle. Auch als eBook. Gebunden 29,99 Euro. ISBN 978-3-662-47091-6.

Drei junge Autoren, promovierte Neurobiologen/Neurowissenschaftler bieten auf knapp 330 Seiten eine spannende Bilderreise zum inzwischen medienpräsenten, populären Thema Hirnforschung. Im ersten Kapitel wird das Nervensystem in seiner Gliederung, Entwicklung und Evolution dargestellt, in Kapitel 2 die Anatomie des Gehirns vom Großhirn bis zu den Hirnhäuten einschließlich Durchblutung. Untertitel illustrieren anschaulich – so wird beispielsweise das limbische System als „Gefühls-Gehirn“ interpretiert, der Balken als „Highway zwischen den Hirnhälften“. Kapitel 3 beschreibt die Zellen – Neuronentypen, Synapsen, Neurotransmitter, Blut-Hirn-Schranke und Impulsübertragung. Neuronen in Aktion werden

im nächsten Kapitel präsentiert: die wichtigsten Hirnfunktionen wie Sinnesverarbeitung, Sehen, Hören, Riechen, Gleichgewicht, Schmerz, Sprechen, Bewegung, Stress, Emotionen, Schlaf, Gedächtnis und Lernen. Im 5. Kapitel sind die Pathomechanismen wichtiger neuropsychiatrischer Erkrankungen („Krank im Kopf“) anschaulich zusammengefasst: Alzheimer, Parkinson, multiple Sklerose, Epilepsie, Hirntumoren, Schlaganfall, amyotrophe Lateralsklerose, Schizophrenie, Depression und Suchtverhalten. Kapitel 6 beschreibt die Methoden der Hirnforschung – ihre Anfänge, EEG, craniale Computertomographie, (funktionelles) MRT, PET sowie (Immun-)Histochemie und (Elektronen-)Mikroskopie. Das abschließende Kapitel widmet sich dem Thema „Grenzen des Wissens“. Aufgeworfen werden hier unter anderem die Fragen Bewusstsein („Was ist das Ich?“), Subjektivität und Willensfreiheit. Das Buch besticht durch seine farbigen Schemata und elektronenmikroskopischen Aufnahmen. Unterhaltsam geschrieben in kurzen Kapiteln, aber



wissenschaftlich fundiert erfüllt es dank eindrucksvoller Abbildungen sein Ziel, für die Neurobiologie zu faszinieren, in höchstem Maße. Für interessierte Laien oder Medizinjournalisten ist es ebenso zu empfehlen wie zur optimalen Vermittlung neurobiologischer Grundlagen für Ärzte und Psychologen.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag i.OB/München

Medikamentöse Therapie der Hepatitis C

Ein Update

Christian M. Lange, Frankfurt a. M.

Die medikamentöse Therapie der Hepatitis C wurde in den letzten Jahren revolutioniert. Interferon-basierte Therapien haben heutzutage wegen potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen und unzureichender Effizienz im Vergleich zu Therapien, die auf sogenannten DAAs (Directly acting antiviral agents) basieren, keinen Stellenwert mehr. Mit neuen DAA-basierten Kombinationstherapien können 95 bis 100 % aller Patienten mit Hepatitis C geheilt werden. Teilweise schwierig bleibt die Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sowie von Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion.

Arzneimitteltherapie 2016;34:292-7.

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein einzelsträngiges RNA-Virus der *Flaviviridae*-Familie, das erstmals 1989 als Erreger der non-A, non-B-Hepatitis beschrieben wurde [4]. Auch für therapeutische Belange ist eine Unterscheidung in mindestens sechs HCV-Genotypen (1–6) und zahlreiche Subtypen (a, b, c, etc.) wichtig, die sich in $\geq 30\%$ beziehungsweise $\geq 10\%$ ihrer RNA-Sequenz voneinander unterscheiden [26]. Das Genom des HCV kodiert für ein großes Polyprotein, das die HCV-Strukturproteine Core, E1 und E2 sowie die Nicht-Strukturproteine p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B enthält [26]. Mittlerweile wurden gegen fast alle dieser viralen Proteine sowie gegen die virale RNA und gegen Wirtsfaktoren des HCV spezifische pharmakologische Inhibitoren, sogenannte *directly acting antiviral agents* (DAAs) entwickelt. Sie haben die moderne Therapie der Hepatitis C revolutioniert [20].

Verfügbare Medikamente zur Therapie der Hepatitis C

Momentan (Stand Juli 2016) sind in Deutschland pegyliertes Interferon alfa (PEG-IFN- α ; Pegasys[®] und PegIntron[®]), Ribavirin sowie die Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir (Ritonavir-geboostert, Paritaprevir/r) und Grazoprevir, die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir und Velpatasvir, der nukleosidische NS5B-Inhibitor Sofosbuvir und der nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitor Dasabuvir zur Therapie der Hepatitis C zugelassen.

PEG-IFN- α , Telaprevir und Boceprevir

PEG-IFN- α , das in Kombination mit Ribavirin beziehungsweise als Dreifachtherapie mit einem zusätzlichen DAA bei 40 bis 50% beziehungsweise bei 70 bis 90% aller therapienaiven HCV-Genotyp-1-Patienten zu einer dauerhaften Viruselimination führt, sollte aufgrund erheblicher Nebenwirkungen und unzureichender Effizienz im Vergleich zu modernen DAA-Kombinationen nicht mehr eingesetzt werden [34]. Die

Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir sollten zugunsten neuerer, besser verträglicher und potenterer DAAs ebenfalls nicht mehr verwendet werden [34].

Simeprevir

Simeprevir weist eine hohe antivirale Aktivität gegen die HCV-Genotypen 1 und 4 auf und kann als Bestandteil IFN-freier Kombinationen zum Einsatz kommen [24]. Simeprevir hat noch einen gewissen klinischen Stellenwert zur Re-Therapie nach fehlgeschlagener DAA-Therapie unter Berücksichtigung spezifischer Resistenzen (s. u.). Gelegentlich wurden unter der Simeprevir-Therapie Bilirubin-Erhöhungen beobachtet [8,15, 25]. Weiterhin kann es beim Einsatz von Simeprevir zu erheblichen Medikamenteninteraktionen kommen, da es mit Cytochrom P450 interagiert. Bemerkenswert zur Therapie mit Simeprevir ist, dass eine HCV-Variante (Q80K in NS3/4A), die eine Resistenz gegen Simeprevir verleiht, bei etwa 10% aller HCV-Genotyp-1-Patienten schon vor Einleitung einer antiviralen Therapie vorliegt [35]. Bei Vorliegen dieser Variante sollte keine Simeprevir-basierte Therapie durchgeführt werden, da die Variante insbesondere bei HCV-Genotyp 1a das Ansprechen auf die Therapie reduziert.

Daclatasvir plus Sofosbuvir

NS5A-Inhibitoren gehören *in vitro* zu den stärksten Inhibitoren der HCV-Replikation, mit EC₅₀-Konzentrationen im picomolaren Bereich. Sie weisen jedoch, wie NS3/4A-Inhibitoren, eine geringe Barriere gegen Resistenzentwicklung auf, sodass sie nur als Bestandteil von Kombinationstherapien eingesetzt werden können [20]. Daclatasvir ist ein NS5A-Inhibitor mit hoher Aktivität auch gegen den HCV-Genotyp 3, und hat momentan in Kombination mit Sofosbuvir einen wichtigen Stellenwert zur Therapie dieses Genotyps [20]. Daclatasvir interagiert mit Cytochrom P450-

Dr. Christian M. Lange, Medizinische Klinik 1, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: Christian.Lange@kgu.de

3A4 und P-Glykoprotein, sodass potenzielle Medikamenteninteraktionen zu beachten sind.

Sofosbuvir plus Ledipasvir

Sofosbuvir wurde Anfang 2014 in Deutschland zur Therapie der Hepatitis C zugelassen. Sofosbuvir ist ein Substrat des P-Glykoproteins, wird renal eliminiert und sollte bei einer Creatinin-Clearance <30 ml/min normalerweise nicht eingesetzt werden, wobei derzeit Dosisfindungsstudien auch für diese Patientengruppe durchgeführt werden. Sofosbuvir zeichnet sich durch eine hohe antivirale Aktivität gegen alle HCV-Genotypen, eine sehr gute Verträglichkeit sowie insbesondere durch eine hohe genetische beziehungsweise Fitness-Barriere gegen die Entwicklung von Resistenzen aus. Damit stellt es eine Schlüsselsubstanz in der aktuellen Therapie der Hepatitis C dar [20]. Bei HCV-Genotyp-2-Infektion wurden in Phase-III-Studien mit einer 12-wöchigen Therapie bestehend aus Sofosbuvir und Ribavirin 90 bis 100% aller Patienten geheilt [16, 23]. In einer aktuellen Analyse des Deutschen Hepatitis-C-Registers zeigten sich unter „real world“-Bedingungen allerdings etwas niedrigere SVR-Raten für diesen HCV-Genotyp (etwa 75%) [38]. Für die Therapie anderer HCV-Genotypen muss Sofosbuvir mit einem zweiten DAA kombiniert werden. Es wurde in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir zugelassen (Harvoni®). Ledipasvir ist ein NS5A-Inhibitor mit picomolarer Aktivität gegen alle HCV-Genotypen mit der wichtigen Ausnahme einer eingeschränkten Wirksamkeit gegen den problematischen HCV-Genotyp 3. Mit einer 8- bis 12-wöchigen Therapie aus Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin können 90 bis 100% aller Patienten mit Hepatitis C mit Ausnahme des HCV-Genotyp 3 geheilt werden, sofern keine dekompenzierte Leberzirrhose vorliegt [1, 2, 18].

Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir, Ribavirin

Die Vielfachkombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin ist ein hocheffektives Interferon-freies Regime zur Therapie der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion. Mit einer 12-wöchigen Therapie konnten beide HCV-Genotypen bei über 90% aller Patienten, unabhängig von der Vortherapie und vom Vorliegen einer Leberzirrhose, dauerhaft eliminiert werden [7, 31]. Bemerkenswert sind jedoch signifikant niedrigere SVR-Raten beim HCV-Genotyp 1a im Vergleich zum HCV-Genotyp 1b. Weiterhin muss beachtet werden, dass Dasabuvir nicht gegen den HCV-Genotyp 4 wirksam ist und bei diesem Genotyp nicht verabreicht werden muss. Des Weiteren müssen beim Einsatz dieses Regimes erhebliche Medikamenteninteraktionen (über Cytochrom 450-3A4) beachtet werden. Wichtig ist die Tatsache, dass Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir auch bei hochgradiger Niereninsuffizienz eingesetzt werden können. Ribavirin muss bei Niereninsuffizienz allerdings sehr vorsichtig in reduzierten Dosierungen verabreicht werden.

Grazoprevir plus Elbasvir

Grazoprevir ist ein außergewöhnlicher NS3/4A-Inhibitor mit hoher Resistenzbarriere und Wirksamkeit gegen verschiedene HCV-Genotypen, der in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir von der US-amerikanischen Arznei-

mittelzulassungsbehörde FDA zur Therapie der HCV-Genotyp-1- und -4-Infektion zugelassen wurde. Nach 12-wöchiger Therapie erreichten etwa 94 bis 97% aller HCV-Genotyp-1-Patienten sowie 97 bis 100% aller HCV-Genotyp-4-Patienten eine SVR [21, 32, 36]. Ein wichtiger Vorteil von Grazoprevir/Elbasvir ist der problemlose Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz in allen Stadien bis hin zur Dialysepflichtigkeit [33].

Ausgewählte DAAs in klinischer Entwicklung

Eine Übersicht ausgewählter DAA-Kombinationen in klinischer Phase II und III ist **Tabelle 1** zu entnehmen.

Velpatasvir plus Sofosbuvir

Velpatasvir ist ein neuer NS5A-Inhibitor mit hoher antiviraler Aktivität gegen alle HCV-Genotypen inklusive des HCV-Genotyp 3, was einen entscheidenden Vorteil gegenüber Ledipasvir bedeutet. Velpatasvir wurde in Kombination mit Sofosbuvir zur Therapie aller HCV-Genotypen entwickelt und im Juli 2016 zugelassen. In großen Phase-III-Studien wurden nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Velpatasvir (100 mg/Tag) 99% aller HCV-Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- und -6-Patienten, auch mit kompensierter Leberzirrhose, geheilt [6]. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion lagen die SVR-Raten mit 95% etwas niedriger [9].

MK-3682 (Polymerase-Inhibitor)

MK-3682 ist ein neuer nukleosidischer NS5B-Inhibitor, der in Kombination mit Grazoprevir und Elbasvir (oder MK-8408, einem alternativen NS5A-Inhibitor) entwickelt wird (C-CREST-Studien). Nach 8-wöchiger Therapie wurden 98% aller Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion sowie 91 bis 94% aller Patienten mit HCV-Genotyp-2 und -3-Infektion geheilt [10].

ABT-493 (Protease-Inhibitor) und ABT-530 (NS5A-Inhibitor)

ABT-493 ist ein neuer NS3-Protease-Inhibitor mit pangentypischer antiviraler Aktivität und hoher Resistenzbarriere, der in Kombination mit dem ebenfalls pangentypisch wirksamen NS5A-Inhibitor ABT-530 entwickelt wird. In der Phase-II-SURVEYOR-1-Studie wurde ABT-493 plus ABT-530 für 8 (nur bei Patienten ohne Leberzirrhose) oder 12 Wochen zur Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion untersucht [29]. 97% beziehungsweise 97 bis 100% aller Patienten in dieser Studie wurden nach 8- oder 12-wöchiger Therapie geheilt. Ähnliche SVR-Raten wurden in einer weiteren Studie

Tab. 1. Ausgewählte DAA-Kombinationen in klinischer Phase II und III

DAAs	Phase
NS3/4A-Protease-Inhibitor + NS5A-Inhibitor ABT-493 + ABT-530	III
NS3/4A-Protease-Inhibitor + NS5A-Inhibitor + nukleosidischer NS5B-Inhibitor Grazoprevir + Elbasvir oder MK-8408 (NS5A-Inhibitor) plus MK-3682	II

DAA: direkte antivirale Agenzien

(SURVEYOR-2) für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (97 bis 100% Heilung nach 12-wöchiger Therapie) berichtet, wohingegen etwas niedrigere Heilungsraten beim HCV-Genotyp 3 beobachtet wurden (bis 97%) [19].

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C

Therapie der akuten Hepatitis C

Bisher lagen keine belastbaren Daten zur IFN-freien Therapie der akuten Hepatitis C vor. Hier schließt die nun vorgestellte HEPNET Acute HCV IV Study eine wichtige Lücke [5]. In dieser Studie wurde gezeigt, dass Patienten (n=20) mit akuter HCV-Genotyp-1-Infektion mit einer 6-wöchigen Sofosbuvir/Ledipasvir-Therapie geheilt werden können (100% SVR). Dies stellt zweifellos einen erheblichen Fortschritt im Hinblick auf die Verträglichkeit und Dauer der IFN-freien Therapie im Gegensatz zur bisher üblichen 12-wöchigen PEG-IFN- α -Monotherapie dar.

Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Leberzirrhose können, auch nach vorangegangener Therapieversagen mit Interferon, Telaprevir oder Boceprevir, mit einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir/Ledipasvir oder mit Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ribavirin (3D-Therapie) behandelt werden, was in > 90% der Fälle zur Heilung führt [34]. Bei HCV-Genotyp-1b-Infektion kann auch bei der 3D-Therapie auf Ribavirin verzichtet werden. Eine Sofosbuvir/Ledipasvir-Therapie kann bei Patienten ohne Leberzirrhose unter Umständen auf acht Wochen verkürzt werden (therapienaive Frauen oder Männer mit einer Viruslast < 6 Mio. I.E./ml) [34]. Bei Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose beträgt die Therapiedauer im Allgemeinen 12 Wochen (ggf. länger), und Sofosbuvir/Ledipasvir müssen um Ribavirin ergänzt werden [34].

Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion

Wie oben beschrieben ist eine duale Therapie aus Sofosbuvir und Ribavirin hocheffektiv zur Therapie der HCV-Genotyp-2-Infektion und sollte als Standardtherapie für diesen Genotypen eingesetzt werden. Allerdings hatten vortherapierte Patienten mit Leberzirrhose etwas niedrigere SVR-Raten, und es wurden teilweise niedrigere Heilungsraten unter Real-World-Bedingungen beschrieben [16], sodass in Zukunft möglicherweise die Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir bevorzugt werden wird [6].

Therapie der HCV-Genotyp-3-Infektion

Eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ist grundsätzlich auch bei HCV-Genotyp-3-Infektion möglich, die Heilungsraten sind bei diesem Genotypen jedoch signifikant niedriger als beim HCV-Genotyp 2 [16]. Sofosbuvir plus Ribavirin muss bei HCV-Genotyp-3-Infektion daher für 24 Wochen verabreicht werden [40]. Eine wirksame und (bei 12-wöchiger Therapie) kostengünstigere Alternative ist die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir \pm Ribavirin. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist eine 12-wöchige Therapie ohne Ribavirin ausreichend und führt bei etwa 95% der Patienten zur Heilung [27]. Schwieriger ist die Therapie

bei Patienten mit Leberzirrhose, bei denen in vielen Fällen (insbesondere bei Resistenzmutationen, Vortherapie und dekompensierter Zirrhose) eine 24-wöchige Therapiedauer mit Sofosbuvir/Daclatasvir und Ribavirin notwendig erscheint [34]. Die Datenlage hierzu ist jedoch relativ spärlich. Die kürzlich erfolgte Zulassung von Sofosbuvir plus Velpatasvir stellt eine erhebliche Verbesserung der Therapie der HCV-Genotyp-3-Infektion dar. Sofosbuvir plus Velpatasvir wird für 12 Wochen verabreicht, bei Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Genotyp-3-Infektion kann die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwogen werden.

Therapie der HCV-Genotyp-4-Infektion

Sofosbuvir plus Ledipasvir für 12 Wochen führte bei HCV-Genotyp-4-Infektion bei 95% der Patienten zur SVR und stellt eine gute Option für diesen Genotypen dar [17]. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin verabreicht werden. Eine Therapieverkürzung auf acht Wochen ist für den HCV-Genotyp 4 nicht etabliert. Alternativ kann eine 12-wöchige Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir, und Ribavirin (sogenannte 2D-Therapie) eingesetzt werden, die in einer größeren Studie bei allen Patienten zur Heilung führte [28]. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde die 2D-Therapie jedoch nicht hinreichend untersucht. Analog zur HCV-Genotyp-1-Infektion kann auch Grazoprevir plus Elbasvir für die Therapie der HCV-Genotyp-4-Infektion empfohlen werden.

Therapie der HCV-Genotyp-5- und -6-Infektion

In einer kleineren Studie (n=25) wurden 24 von 25 Patienten mit HCV-Genotyp-6-Infektion nach 12-wöchiger Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir ohne Ribavirin geheilt, sodass dieses Regime momentan zur Therapie dieser seltenen Genotypen empfohlen wird [12]. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin verabreicht werden. Allerdings weisen in vitro einige HCV-Genotyp-6-Isolate ein niedrigeres Ansprechen auf Ledipasvir auf. Die Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir stellt eine wirksame Alternative für wahrscheinlich alle Patienten mit HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion dar [6].

Re-Therapie nach Versagen einer DAA-basierten Therapie

Die Re-Therapie von Patienten mit vorausgegangenem Versagen einer hochpotenten DAA-Therapie stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Auf dem aktuellen Kongress der europäischen Gesellschaft für das Studium der Leber EASL wurden hierzu einige wichtige Studien präsentiert (Zusammenfassung in Tab. 2).

Die Dreifachkombination bestehend aus Sofosbuvir, Velpatasvir und dem noch nicht zugelassenen pangenotypisch wirksamen NS3/4A-Inhibitor GS-9857 führte im Rahmen einer klinischen Studie bei 98% der Patienten mit vorausgegangenem Versagen einer DAA-basierten Therapie zur SVR. Ribavirin führte zu keiner Verbesserung der Heilungsraten [22]. Eine weitere Studie untersuchte die Kombination aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten, die ein Therapieversagen nach 8- bis 12-wöchiger Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir erlitten hatten

Tab. 2. Ausgewählte Studien zur Re-Therapie nach fehlgeschlagener DAA-Therapie

HCV-Genotyp	Vorausgegangene DAA-Therapie	Re-Therapie	SVR-Rate nach Re-Therapie
1-6	1-3 DAAs	Sofosbuvir, Velpatasvir, GS-9857, ± Ribavirin	98 %
1, 2, 3	Sofosbuvir, Velpatasvir, ± Ribavirin (8-12 Wochen)	Sofosbuvir, Velpatasvir, Ribavirin (24 Wochen)	76-97 %
1	1-3 DAAs	ABT-493, ABT-530, ± Ribavirin	95-100 %

DAA: Directly acting antiviral agents

[11]. 97%, 91% und 76% der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2- oder -3-Infektion, von denen bei 18, 62% und 81% Resistenzvarianten in NS5A zur Baseline nachgewiesen wurden, erreichten eine SVR.

Ebenfalls hohe SVR-Raten (95–100%) wurden in der Magellan-1-Studie erzielt, in der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und vorausgegangener Therapie mit ein bis drei DAAs für 12 Wochen mit ABT-493, ABT-530, ± Ribavirin behandelt wurden [30].

Eine weitere wichtige Arbeit untersuchte die Bedeutung von RAS (Resistance-associated substitutions) nach Versagen IFN-freier Therapien unter Real-World-Bedingungen [39]. Von insgesamt 195 beziehungsweise 69 HCV-Genotyp-1- oder -3-Patienten hatten 90% beziehungsweise 39% RAS in NS3, NS5A und/oder NS5B. Bei vielen Patienten wurden isolierte RAS in NS5A beobachtet (41% bzw. 32%), insbesondere beim HCV-Genotyp 1 konnten jedoch in über 20% der Fälle RAS in mindestens zwei HCV-Strukturproteinen nachgewiesen werden. Zur Re-Therapie nach Versagen der DAA-Therapie wurden in dieser Kohorte DAA-Regime ausgewählt, gegen die keine Baseline-RAS detektiert wurden. In einer vorläufigen Analyse konnten auf diese Weise 90% aller HCV-Genotyp-1-Patienten und 100% aller HCV-Genotyp-3-Patienten geheilt werden.

Schließlich wurde eine nichtkontrollierte Pilot-Studie vorgestellt, welche die Kombination aus Sofosbuvir, Daclatasvir, Simeprevir und Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten, die ein Therapieversagen nach 12-wöchiger IFN-freier Therapie ohne Ribavirin erlitten hatten, untersucht [13]. Insgesamt wurden elf Patienten mit kompensierter Zirrhose in diese Studie eingeschlossen. Bei zwei dieser Patienten kam es zu einem Relapse (beide Patienten hatten Baseline-RAVs in NS3 und NS5A), zwei weitere Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab. Da das Regime potente DAAs aller gängigen Klassen (Protease-Inhibitor, NS5A-Inhibitor, Polymerase-Inhibitor) enthalten hatte, sprachen die Autoren in diesem Fall von einer nicht heilbaren Hepatitis C.

Chimären

Ein relativ seltenes, aber hochrelevantes Problem stellen rekombinante HCV-Genotyp-2k/1b-Isolate, sogenannte Chimären aus zwei HCV-Genotypen dar, die in konventionellen Genotypisierungs-Assays (INNO-LiPA®) als HCV-Genotyp 2 klassifiziert werden. Dies kann zu einer Untertherapie führen, da das für das Ansprechen auf eine DAA-Therapie

entscheidende 3'-Ende des HCV-Genoms, welches die Nicht-Strukturproteine des HCV kodiert, einem HCV-Genotyp 1b entspricht. In einer aktuell vorgestellten Studie zeigten Susser et al. mittels Direktsequenzierung, dass 15% aller HCV-„Genotyp-2“-Isolate einer deutschen/italienischen/israelischen Kohorte in Wahrheit einer HCV-Genotyp-2k/1b-Chimäre entsprachen [37]. Die meisten der betroffenen Patienten kamen ursprünglich aus Osteuropa, wo sich diese Variante ausgebreitet hat. Viele Patienten in dieser Studie wurden irrtümlich mit Sofosbuvir plus Ribavirin behandelt, was in etwa 90% der Fälle einen Relapse zur Folge hatte. Da eine auf den HCV-Genotyp 1b ausgerichtete Therapie bei Patienten mit 2k/1b-Chimären fast immer zur SVR führt, ist das Erkennen dieser Variante von großer Bedeutung und sollte insbesondere bei Patienten mit entsprechendem Migrationshintergrund bedacht werden.

DAA-basierte Therapien bei fortgeschrittener Lebererkrankung

Es zeichnet sich zunehmend ab, dass IFN-freie Therapien bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose insgesamt sicher und wirksam sind, wenn auch mit niedrigeren Heilungsraten als bei kompensierter Leberzirrhose zu rechnen ist. Insbesondere zeigt sich, dass eine HCV-Elimination bei vielen Patienten zu einer raschen Verbesserung der Leberfunktion führen kann, es bei einigen wenigen Patienten jedoch auch zu möglicherweise therapieassoziierten Dekompensationen kommen kann, deren Mechanismen letztlich unklar bleiben [14]. Exemplarisch sollen an dieser Stelle die Erfahrungen des English Expanded Access Program (EAP) dargestellt werden [3]. Insgesamt wurden in dieser Studie Daten von 467 Patienten, die für 12 Wochen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir oder Daclatasvir behandelt wurden, ausgewertet. 88% der Patienten hatten eine dekompensierte Leberzirrhose. Die SVR-Raten in diesem Kollektiv betrugen 90% bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und 69% bei HCV-Genotyp-3-Infektion. Im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe war die HCV-Therapie mit einer reduzierten Rate an Dekompensationen (28% vs. 18%, $p=0,0006$) an ungünstigen Ereignissen inklusive eines Anstiegs des MELD-Scores (64% vs. 52%, $p=0,004$), nicht jedoch mit einer Reduktion an Lebertransplantationen (6% vs. 4%), Leberkrebs (8% vs. 6%) oder Tod (3% vs. 6%) innerhalb von 12 Monaten assoziiert.

Fazit für die Praxis

Die neuen DAA-basierten Therapieregime stellen zweifellos einen enormen medizinischen Fortschritt dar. Mittlerweile stehen für jeden HCV-Genotyp mehrere hochwirksame Regime zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Stadium der Lebererkrankung eingesetzt werden können (Tab. 3). Ribavirin hat bei einigen dieser Regime noch einen Stellenwert, insbesondere beim Vorliegen einer Leberzirrhose. Da alle DAA-Regime mit hohen Therapiekosten verbunden sind, müssen beim Einsatz DAA-basierter Regime auch wirtschaftliche Überlegungen, auch im Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen (hier ergeben sich derzeit rasche Änderungen, die jeweils zu Therapiebeginn

Tab. 3. Empfehlungen zur derzeitigen Standardtherapie der verschiedenen HCV-Genotypen

HCV-Genotyp	Ohne Leberzirrhose	Kompensierte Leberzirrhose
1	Ledipasvir + Sofosbuvir, 8–12 Wochen Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (+ Ribavirin bei Gt 1a), 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen) (Grazoprevir + Elbasvir)	Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (+ Ribavirin bei Gt 1a), 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen)
2	Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen)	Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen)
3	Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen	Sofosbuvir + Velpatasvir ± Ribavirin, 12 Wochen
4	Ledipasvir + Sofosbuvir, 12 Wochen Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin, 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen) (Grazoprevir + Elbasvir)	Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen (Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen) (Grazoprevir + Elbasvir)
5, 6	Ledipasvir + Sofosbuvir, 12 Wochen Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen	Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen Sofosbuvir + Velpatasvir, 12 Wochen

Gt: Genotyp

geprüft werden sollten), erfolgen. Bezogen auf die Erstattungsfähigkeit existieren Therapien, die bereits durch die Europäische Kommission zugelassen sind, für die aber noch kein Votum des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorliegt. Hier kann von einer Kostenerstattung gemäß dem Zulassungstext ausgegangen werden. Bei Regimen, für die eine Zulassung und ein G-BA-Votum vorliegt, ist dieses in Bezug auf die Kostenerstattung verbindlich, gegebenenfalls können unter Berücksichtigung der Studienlage und Leitlinien Ausnahmen begründet werden. Schließlich gibt es Fälle, für die weder eine Zulassung noch ein G-BA-Votum vorliegen (beispielsweise zur Therapie der seltenen HCV-Genotypen 5 oder 6). Hier müssen die aktuellen Leitlinien und die Studienlage berücksichtigt werden; eine Kostenerstattung sollte bei guter medizinischer Begründung auf dieser Basis erfolgen. (So ist es ethisch nicht vertretbar, Patienten mit HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion nicht an dem derzeitigen medizinische Fortschritt teilhaben zu lassen, nur weil diese Gruppe in den Zulassungen kaum berücksichtigt wird.) Letztlich sollte auch der Preis der Therapie berücksichtigt werden, wenn bei gleicher Effektivität und Sicherheit zweier Regime Preisunterschiede bestehen.

Interessenkonflikterklärung

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Current therapies for hepatitis C

During the last decade, therapeutic opportunities to combat infection with hepatitis C virus (HCV) have changed dramatically. Interferon-based therapies should not be used any more due to potentially severe side-effects and limited efficacy compared to regimens based on directly acting antiviral

Glossar

DAA	Direkte antivirale Agenzien (directly acting antiviral agents)
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
NS	Nicht-Strukturprotein
PEG	Pegyliert
r	Ritonavir-geboostert
RAS	Resistance-associated substitutions
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response)

agents (DAAs). Novel DAA-based combination therapies result in cure from HCV infection in 95 to 100% of infected patients. Challenges remain in the treatment of patients with decompensated liver cirrhosis or of patients infected with HCV genotype 3.

Key words: Sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir, paritaprevir, interferon-free therapy, HCV

Prof. Dr. med. Christian Lange studierte Humanmedizin an der Universität Tübingen und an der King's College School of Medicine in London, UK. Er arbeitet als Oberarzt und Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe an der Medizinischen Klinik 1 des Universitätsklinikums Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem). Seine wissenschaftlichen Interessen umfassen die Erforschung genetischer und nichtgenetischer Determinanten des natürlichen Verlaufs und des Therapieansprechens der Hepatitis C sowie die Bedeutung des angeborenen Immunsystems für die Pathogenese des akut-auf-chronischen Leberversagens.



Literatur

1. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–93.
2. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–98.
3. Cheung M, Foster G, Irving W, Walker A, et al. Antiviral treatment in patients with advanced HCV cirrhosis using sofosbuvir and ledipasvir/daclatasvir with or without ribavirin: 6 and 12 month outcomes compared to untreated patients. *J Hepatol* 2016;64:PS-097.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359–62.
5. Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HepNet Acute HCV IV Study. *J Hepatol* 2016;64:LB-08.
6. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–607.
7. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594–603.
8. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV geno-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

- type 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669–79 e3.
9. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–17.
 10. Gane E, Pianko S, Roberts SK, Thompson A, et al. Phase 2, randomized, open-label clinical trials of the efficacy and safety of grazoprevir and MK-3682 (NS5B polymerase inhibitor) with either elbasvir or MK-8408 (NS5A inhibitor) in patients with chronic HCV GT1, 2 or 3 infection (part A of C-CREST-1 & 2). *Hepatology* 2015;62:LB15.
 11. Gane E, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol* 2016;64:PS-024.
 12. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, et al. High efficacy of LDV/SOF regimens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology* 2014;60:LB-11.
 13. Hezode C, Fourati S, Scoazec G, Soulier A, et al. Retreatment of HCV DAA failures: HCV infection may be incurable. *J Hepatol* 2016;64:Th-217.
 14. Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;64:763–5.
 15. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403–13.
 16. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368:1867–77.
 17. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, et al. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID Synergy trial. *Hepatology* 2014;60:321.
 18. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.
 19. Kwo P, Bennett M, Wang S, Vargas HE, et al. High SVR4 rates achieved with the next generation NS3/4A protease inhibitor ABT-493 and NS5A inhibitor ABT-530 in non-cirrhotic treatment-naive and treatment-experienced patients with HCV genotype 3 infection (SURVEYOR-2). *Hepatology* 2015;62(Suppl 1):337A.
 20. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014;6:4–15.
 21. Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015;385:1075–86.
 22. Lawitz E, Kowdley KV, Curry MP, Reau N, et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir plus GS-9857 for 12 weeks in treatment-experienced genotype 1–6 HCV-infected patients, including those previously treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;64:PS-021.
 23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–87.
 24. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–65.
 25. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:414–26.
 26. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:453–63.
 27. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2015;61:1127–35.
 28. Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology* 2014;60:1129.
 29. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Hassanein T, et al. 100% SVR4 in HCV genotype 1 non-cirrhotic treatment-naive or -experienced patients with the combination of ABT-493 and ABT-530 for 8 weeks (SURVEYOR-I). *Hepatology* 2015;62:LB14.
 30. Poordad F, Gordon F, Asatryan A, Felizarta F, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 in HCV genotype 1-infected patients who have failed direct-acting antiviral-containing regimens: the MAGELLAN-1 Study. *J Hepatol* 2016;64:GS-11.
 31. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–82.
 32. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319–27.
 33. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–45.
 34. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2015;53:320–34.
 35. Schneider MD, Sarrazin C. Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Res* 2014;105:64–71.
 36. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2014;385:1087–97.
 37. Susser S, Dietz J, Barak M, Schlevogt B, et al. Prevalence and clinical importance of hepatitis C virus genotype 2k/1b chimeras. *J Hepatol* 2016;64:PS-001.
 38. Tacke F, Günther R, Buggisch P, Klinker H, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in low SVR rates in a real world cohort (GERMAN HEPATITIS C-REGISTRY, DHC-R). *J Hepatol* 2016;64:767.
 39. Vermehren J, Susser S, Dietz J, van Hahn T, et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol* 2016;64:PS-103.
 40. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993–2001.

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:

<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Für Abonnenten der „Arzneimitteltherapie“ mit Volltextzugriff



Enzymersatztherapien in der Neurologie

Stephan Wenninger und Benedikt Schoser, München

Für eine ausgewählte Gruppe der im Allgemeinen sehr seltenen genetisch bedingten lysosomalen Speichererkrankungen bietet heutzutage die Enzymersatztherapie (EET) das Mittel der Wahl, um den Erkrankungsprozess nachweislich zu verlangsamen. Mit der Entwicklung der EET für den M. Gaucher folgten auf neurologischem Gebiet für diese Multisystemerkrankungen Ersatztherapien für M. Fabry, M. Pompe und die Mukopolysaccharidosen I, II und VI. In den nun knapp 20 Jahren Erfahrung in der Enzymersatztherapie ist ein klarer Nutzen für alle Wirkstoffe bei überschaubarem Nebenwirkungsprofil nachgewiesen, wenngleich für alle EET eine klare Limitation bei zentralnervösen Symptomen besteht. Eine EET ist in der Regel lebenslang notwendig, was allerdings einen sehr hohen Kostenfaktor und damit eine gesundheitsökonomische Herausforderung darstellt. Die Entwicklung neuerer Substanzen, die sowohl einen Kosten-Nutzen-Vorteil gegenüber den bisher verfügbaren Wirkstoffen als auch positiven Einfluss auf zentralnervöse Symptome bietet, ist damit unerlässlich.

Arzneimitteltherapie 2016;34:298-306.

Entwicklung und allgemeine Aspekte der Enzymersatztherapie

Enzymersatztherapien (EET) stellen seit den 70er-Jahren die wesentliche Therapieoption bei den mehr als 50 bekannten, genetisch bedingten lysosomalen Speichererkrankungen dar, die unbehandelt zu schweren Multisystemerkrankungen führen. Durch die Entwicklung der spezifischen EET kann für alle Erkrankungen eine Stabilisierung oder Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht werden. Wesentliche Vertreter dieser im Allgemeinen sehr seltenen Erkrankungen sind auf neurologi-

schem Gebiet Morbus Gaucher, Morbus Pompe, Morbus Fabry, Morbus Niemann-Pick sowie die Mukopolysaccharidosen (Tab. 1).

Bereits 1964 wurde von de Duve die EET als Behandlungsoption lysosomaler Speichererkrankungen angedacht, wenngleich anfängliche Enzymersatztherapieversuche mangels Kenntnissen über Mechanismen wie Rezeptor-vermittelte Endozytose und mangels ausgereifter Herstellungsprozesse für hochgereinigte Enzyme nur unzureichende Ergebnisse lieferten. Pilotstudien Anfang der 70er-Jahre zeigten bei der Sandhoff'schen Erkrankung, bei M. Gaucher, M. Fabry und M. Pompe mit hochgereinigten humanen Enzymen, dass diese nach Hydrolysierung in ihr natürliches Substrat rasch im Zielgewebe aufgenommen und dort auch in ausreichender Konzentration nachgewiesen werden konnten. Zunächst wurde die EET erfolgreich bei der nicht-neuronopathischen Form des M. Gaucher (Beta-Glucosidase-Defizienz) 1991 etabliert, was als Durchbruch der EET galt. Stimuliert durch diesen Therapieerfolg folgten Klonierung von cDNAs und der kodierenden Gene der meisten humanen lysosomalen Enzyme. Später waren die biotechnischen Methoden so gut weiterentwickelt, dass ausreichend große Mengen humanes rekombinantes Protein hergestellt werden und weitere klinische Studien bei lysosomalen Speichererkrankungen erfolgen konnten.

Der Transport des zugeführten Enzyms erfolgt bei jeder EET mit Ausnahme der optionalen intrathekalen Gabe bei Mukopolysaccharidosen über die Blutbahn zu den entsprechenden Organen. Dort kann das Enzym über spezifische

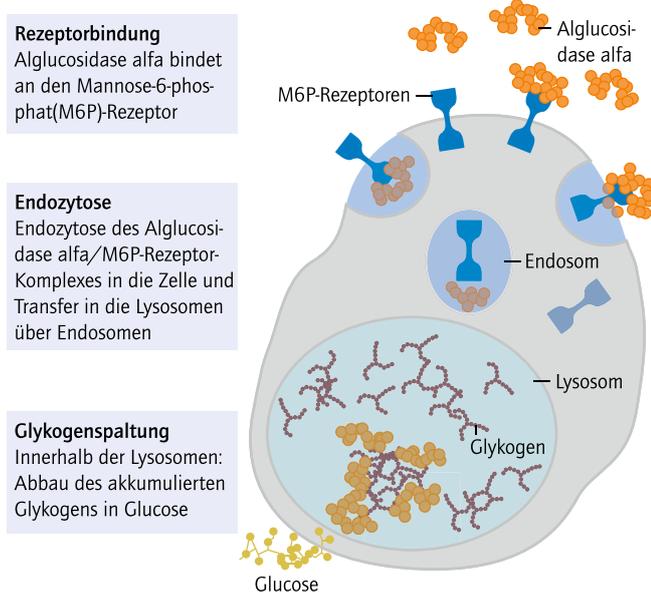


Abb. 1. Funktionsweise der Enzymersatztherapie am Beispiel der Alglucosidase alpha [nach 48]

Dr. Stephan Wenninger, Prof. Dr. Benedikt Schoser, Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik am Klinikum der Universität München, Interdisziplinäres Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen, Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstraße 1, 80336 München, E-Mail: bschosser@med.uni-muenchen.de

Tab. 1. Genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten

Erkrankung	Vererbung	Inzidenz ca. (Angaben schwankend)	Erstbeschreibung	Vermindertes Enzym	Akkumulation von	Verfügbare Wirkstoffe in der EU	Handelsname	Hersteller	Zulassung EU	Empfohlene Dosierung	JTK [EUR]	Patienten mit Antikörpern [%]; nach [14]
M. Gaucher	Autosomal rezessiv	1 : 60 000 1 : 1000 bei Aschkenasim	1882	Beta-Glucocerebrosidase	Glucocerebroside	Imiglucerase Veraglugeraze alfa SRT: Miglustat	Cerezyme® VPRIV® Zavesca®	Genzyme Shire Actelion	1997 2010 2009	300 000 635 000 3 × 100 mg/Tag	300 000 635 000 120 000	15 % 2 % -
M. Fabry	X-chromosomal rezessiv	1 : 80 000	1890	Alpha-Galactosidase	Globotriaosylceramide	SRT: Eliglustat Agalsidase beta	Cerdelga® Fabrazyme®	Genzyme Genzyme	2015 2001	2 × 84 mg/Tag 1,0 mg/kg alle 2 Wochen	331 000 255 000	- ca. 70 %
M. Niemann-Pick	Autosomal rezessiv	Typ A und B 1 : 250 000 Typ C 1 : 130 000	1914	Saure Sphingomyelinase	Sphingomyelin	Studie: Olipudase alfa SRT: Miglustat	N. N. Zavesca®	Genzyme Actelion	- 2009	- 3 × 100 mg/Tag	- 120 000	k. A. ca. 65 %
M. Pompe (GSD 2)	Autosomal rezessiv	1 : 200 000	1936	Alpha-1,4-Glucosidase	Glykogen	Alglucosidase alfa	Myozyme®	Genzyme	2006	20 mg/kg alle 2 Wochen	490 000	100 %
MPS I (Hurler)	X-chromosomal rezessiv	1 : 145 000	1919	Alpha-L-Iduronidase	Glykosaminoglykane, Dermatan- und Heparansulfat	Laronidase (Alpha-L-Iduronidase)	Aldurazyme®	BioMarin/ Genzyme	2003	0,58 mg/kg wöchentlich	662 000	97 %
MPS II (Hunter)	Autosomal rezessiv	1,3 : 100 000	1917	Iduronat-2-Sulfatase	Heparansulfat	Idursulfase (Iduronat-2-Sulfatase)	Ela-prase®	Shire	2007	0,5 mg/kg wöchentlich	1,1 Mio.	47 %
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Autosomal rezessiv	1 : 455 000	1963	Arylsulfatase		Galsulfase	Naglazyme®	Genzyme	2006	1,0 mg/kg wöchentlich	1,3 Mio.	97 %

GSD: Glykogenspeicherkrankheit; JTK: Jahrestherapiekosten in EUR bei 70 kg Körpergewicht, Stand 07/2016; Einzelpreisgrundlage, gerundet (auf Daten in AIDKlinik® zurückzuführen, können sich je nach Apothekenverträgen ändern); k.A.: keine Angabe; M.: Morbus; MPS: Mukopolysaccharidose; N. N.: Nomen nomenandum; SRT: Substratreduktionstherapie

Rezeptoren (z.B. Mannose-6-Phosphat-Rezeptor) auf der Zelloberfläche andocken und als Rezeptor-Enzym-Komplex seine enzymatische Aktivität intrazellulär entwickeln [15] (Abb. 1). Ein Abbau von extrazellulären Bestandteilen oder eine Wirkung im zentralen Nervensystem kann bei den EET aufgrund der nicht oder nur sehr schwer überwindbaren Blut-Hirn-Schranke nicht wesentlich erfolgen. Die EET ist in der Regel lebenslang notwendig, die Wirkung ist dosisabhängig und eine Unterbrechung oder Beendigung der EET führt in unterschiedlicher Geschwindigkeit zum erneuten Auftreten von Symptomen oder zur rascheren Krankheitsprogredienz [3]. Unverträglichkeitsreaktionen und Antikörperbildungen gegen das exogen zugeführte Enzym sind unterschiedlich häufig und können den therapeutischen Effekt und damit das klinische Outcome mindern. Bei den meisten Patienten kann nach etwa drei Monaten nach Therapiebeginn mit EET ein IgG-Antikörper gegen das rekombinante Enzym nachgewiesen werden. Ob diese Antikörper für das Auftreten von infusionsbedingten allergischen Reaktionen verantwortlich sind, ist zurzeit ebenso unklar wie die Bedeutung der Höhe der Antikörpertiter. Bei nur wenigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei sehr hohen Antikörpertitern eine Infusionsreaktion auftritt beziehungsweise das zugeführte Enzym vor Erreichen des Zielgewebes inaktiviert wird. Das immunogene Ansprechen beziehungsweise eine immunogene Reaktion auf eine EET wird primär durch die körpereigene Rest-Enzymaktivität determiniert, die bei weniger als 1% Restaktivität mit hoher Wahrscheinlichkeit auftritt. Bei allen Patienten mit M. Gaucher Typ 1 (GD1) kann eine verminderte, aber nicht völlige Abwesenheit der Beta-Glucocerebrosidase-Aktivität nachgewiesen werden, sodass hier ein immunogenes Ansprechen auf die EET in weniger als 15% der Behandelten auftritt [14, 47]. Diese Antikörper beeinträchtigen nicht die Effektivität und nur selten kommt es zu infusionsassoziierten allergischen Antikörperreaktionen. Im Gegensatz dazu werden bei sehr vielen Patienten mit M. Fabry, bei denen keine residuale Enzymaktivität besteht, allergische Infusionsreaktionen beobachtet (grippales Syndrom, Fieber, Rigor), die aber ebenfalls nicht die Effektivität der Therapie beeinflussen und ähnlich der Interferon-Nebenwirkungen klinisch gut beherrschbar sind durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder antihistaminischer und antipyretischer Vorbehandlung. Als ernsthafte Nebenwirkung der EET ist bisher nur ein nephrotisches Syndrom bei einem Pompe-Patienten unter einer EET beschrieben [14]. In den nunmehr mehr als 20 Jahren Erfahrung mit EET bei verschiedensten lysosomalen Speichererkrankungen kann von einer sicheren und wirksamen Anwendung gesprochen werden, die nachweislich die Krankheitsprogression verlangsamt. Dennoch bleibt zu bedenken, dass EET sehr teuer sind und eine große gesundheitsökonomische Herausforderung darstellen. Die weitere Entwicklung alternativer Behandlungsstrategien wie die Substratreduktionstherapie (SRT) oder Chaperon-Therapie sind damit unerlässlich. Grundlage vielfacher, ethisch geprägter Diskussionen ist weiterhin das Neugeborenen-Screening und damit die Frage nach dem Beginn einer solchen EET: bei Bekanntwerden der Erkrankung oder beim Auftreten erster Symptome. In Ermangelung fehlender allgemeingültiger Empfehlun-

gen ist ebenso unklar, zu welchem Zeitpunkt eine EET beendet werden sollte.

Enzymersatztherapie bei M. Fabry

Pathogenese und Klinik

Die verminderte Aktivität der Alpha-Galactosidase beim Morbus Fabry ist X-chromosomal vererbt und führt durch den verminderten Abbau von Globotriaosylceramid (Gb3 oder GL-3) und damit Akkumulation in Endothelzellen zu einer Multisystemerkrankung. Das Auftreten der ersten Symptome und die Schwere des klinischen Verlaufs hängen von der Enzym-Restaktivität und Dauer bis zur Diagnosestellung ab und können je nach Organbefall unterschiedlich stark ausgeprägt sein [38]. Klinisch kommt es ab dem Kindesalter häufig zu schweren Akroparästhesien, Gelenkschmerzen, Angiokeratomen sowie vielfältigen schmerzhaften gastrointestinalen Symptomen. Weitere regelmäßig betroffene Organe und daraus resultierende Symptome betreffen Nieren (Proteinurie), Herz (Kardiomyopathie) sowie autonomes, peripheres und zentrales Nervensystem (Anhidrose, Parästhesien, transitorische ischämische Attacke [TIA], Hirnischämie), wobei die zentral-neurologischen Symptome auf Durchblutungsstörungen durch Globotriaosylceramid-Ablagerungen und Endotheldysfunktion der kleinen Gefäße zurückgeführt werden [14, 18, 19, 25, 31].

Therapie

Die beiden in der EU verfügbaren EET-Substanzen wurden in mehreren Tierversuchsstudien miteinander verglichen und zeigten eine Überlegenheit der Agalsidase beta bei der Aufnahme in Herz- und Nierenzellen, was im Vergleich zur Agalsidase alfa auf die höhere Anzahl an Mannose-6-Phosphat-Bindungsstellen zurückgeführt wurde [39]. Durch zwei Phase-I-Studien konnte die Sicherheit und Effektivität der Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta (Fabrazyme®) in einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen belegt werden [14]; zudem wurde gezeigt, dass sich neben der Schmerzreduktion auch Nierenfunktion sowie kardiale und gastrointestinale Symptome verbessern und sich der zerebrale Blutfluss normalisieren kann [14, 31, 43]. Für Agalsidase alfa (Replagal®) wurde in den US-Zulassungsstudien in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen in den Endpunkten Schmerzreduktion, Besserung der Nierenfunktion sowie GL3-Spiegel in Herzmuskelzellen kein signifikanter Benefit durch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA anerkannt, sodass dieses in den USA keine Zulassung erhielt [14, 52]. Nach nunmehr knapp 15 Jahren seit Erstzulassung existieren leider immer noch keine aussagekräftigen Langzeitstudien zum Vergleich in der Effektivität der beiden Substanzen. Die Daten einer Metaanalyse zeigen aber eine signifikante Verlangsamung in der Krankheitsprogression, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [40].

Anfang 2016 wurde das Chaperon Migalastat (Galafol®, Amicus Therapeutics) in der EU zugelassen und ist damit der erste zugelassene orale Wirkstoff bei bestimmten ursächlichen Genveränderungen bei M. Fabry. Die Therapie ist genotypisch, das heißt, nur bei Patienten mit bestimmten

Genveränderungen einsetzbar, die allerdings bei etwa 50% der Patienten zu finden ist. Um herauszufinden, ob Patienten für diese Chaperon-Therapie geeignet sind, steht eine Web-Anwendung zur Verfügung (Fabry_CEP). Chaperone an sich stellen einen relativ neuen Ansatz bei den lysosomalen Speichererkrankungen dar, indem sie durch Bindung an das defekte Enzym die Stabilität des falsch gefalteten Enzyms durch Entfaltung erhöhen und damit nach Transport in die Zelle dessen Abbau ermöglichen [26]. Migalastat wurde in zwei Hauptstudien bei insgesamt 127 Patienten mit Morbus Fabry untersucht und konnte in der zweiten Studie an 60 Patienten eine signifikantere Verbesserung der Nierenfunktion im Vergleich zu Agalsidase alfa oder Agalsidase beta zeigen. In der ersten Studie war für das gesamte Patientenkollektiv keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo gesehen worden, nach Genotypisierung und erneuter Analyse wurde jedoch für bestimmte Genmutationen (s. o.) eine Überlegenheit nach sechs Behandlungsmo-naten gegenüber Placebo dokumentiert [29].

Enzymersatztherapie bei M. Gaucher

Pathogenese und Klinik

Diese von *Phillippe Charles Gaucher* 1882 erstmals beschriebene Erkrankung ist die häufigste der über 50 bekannten lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang und führt durch eine verminderte Aktivität des Enzyms Beta-Glucocerebrosidase zur Akkumulation von Glucocerebrosiden in Makrophagen. Derzeit sind mehr als 150 Mutationen bekannt, wobei die N370S-Mutation sehr häufig vorkommt und in der homozygoten Form in aller Regel mit einem milderen bis asymptomatischen Verlauf assoziiert ist. Schwerere Verlaufsformen sind meist mit neurologischen Symptomen vergesellschaftet, bieten eine entsprechend schlechtere Prognose und sind fast immer mit der L444P-Mutation assoziiert [21]. Aufgrund des hauptsächlichen Vorkommens von Makrophagen in Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark führen die angereicherten Makrophagen (*Gaucher-Speicherzellen*) klinisch zu einer Multisystemerkrankung mit vorwiegend Hepato- und Splenomegalie, Panzytopenie sowie aufgrund einer verminderten Osteoblasten-Aktivität und Knochenmineralisierung zu einer Osteopenie. Seltener kann es zu einer Lungenbeteiligung im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung kommen. Ernste vitale Komplikationen können durch Blutungen und Milzrupturen entstehen. Aufgrund der zum Teil sehr milde ausgeprägten Symptome kann die Zeit zwischen dem Auftreten der Beschwerden und der Diagnosestellung bis zu 15 Jahre andauern [7]. Neurologische Manifestationen umfassen bei der akut-neuronopathischen Form bulbäre Symptome wie Sprech- und Schluckstörungen sowie Läsionen des corticospinalen Systems mit spastischen Paresen. Typisch für die chronisch-neuronopathische Form sind horizontale Ophthalmoplegie, zerebelläre Ataxie, Myoklonusepilepsie und Parkinsonismus. Neuropsychologische Defizite werden ebenso unregelmäßig bei beiden neuronopathischen Formen berichtet [52]. Anhand der klinischen Verlaufsform werden hauptsächlich drei Unterformen unterschieden: die am seltensten vorkommende akute neuronopathische Form (GD2), die chronisch-neuronopathische

(GD3) Form, und die mit 95% am häufigsten, mit einer Inzidenz von etwa 1:40 000 bis 1:60 000 vorkommende nicht-neuronopathische Form (GD1), die auch gleichzeitig die beste Prognose bietet [10, 14, 52]. Die neuronopathischen Verlaufsformen sind mit schlechteren Prognosen assoziiert, da die derzeit verfügbaren Enzymersatztherapien kaum Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben.

Therapie

Derzeit sind zwei verschiedene Therapieansätze bei M. Gaucher anwendbar: der Enzymersatz mit drei und die Substrathemmung mit zwei zugelassenen Wirkstoffen. Andere Behandlungsmöglichkeiten wie Gen- oder Chaperon-Therapie (AT3375, Amicus Therapeutics [28]) befinden sich in der Entwicklungsphase.

Enzymersatz

Die Studien der Gruppe von Brady am National Institute of Health (NIH) mit zweimal pro Woche Gabe eines Enzymersatzes ohne wesentliche Nebenwirkungen und Besserung der Klinik waren 1991 der Durchbruch der EET bei M. Gaucher [15]. Zunächst wurde das Enzym, das über einen Mannose-Rest verfügte, aus humaner Plazenta gewonnen und zeigte zwar ermutigende, aber auch nur geringe klinische Verbesserungen. Nachdem dieser Mannose-Rest entfernt und eine Hochdosis-Therapie mit 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht durchgeführt wurde, konnte eine entscheidende Reduktion der Hepato- und Splenomegalie, eine Stabilisierung des Blutbildes sowie eine Verbesserung der Knochendichte erreicht werden [3, 6]. Später wurde der Enzymersatz ohne Mannose-Rest rekombinant in Zellen von Hamster-Ovarien hergestellt (Imiglucerase). Bemerkenswert ist, dass im Rahmen nachfolgender Studien gezeigt wurde, dass nicht nur das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann, sondern Organschäden auch reversibel sind [4]. Diese Enzymersatztherapie stellt heute die Standardtherapie für die nicht-neuronopathische (GD1) und chronisch-neuronopathische (GD3) Formen dar und bietet bei frühzeitiger Diagnose und Therapiebeginn eine gute gesundheitliche Zukunftsperspektive bei sehr gutem Sicherheitsprofil [10, 46, 52]. Limitierend für die EET sind auch hier zentralnervöse Symptome. Auch unter hohen Dosierungen von bis zu 120 U/kg intravenöser Gabe alle zwei Wochen konnte keine Verbesserung der neurologischen Defizite erreicht werden [56].

Substrathemmung

Die Substrathemmung (SRT) wurde im Jahr 2000 erfolgreich an 28 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr mit dem oral eingenommenen OGT918 (N-butyldeoxynojirimycin) in einer Studie bei Patienten getestet, bei denen eine Enzymersatztherapie nicht möglich war [11]. Wie die EET muss auch diese „Substratverminderungstherapie“ lebenslang durchgeführt werden. Hierbei wird über hochspezifische Ceramid-Analoga die Glucocerebrosid-Synthetase, die für den ersten Syntheseschritt der meisten Glykoshingolipide verantwortlich ist, gehemmt. Damit verringert sich die Menge an Glucosylceramid, sodass in den Lysosomen weniger Substrat zur Verfügung steht. Der Hemmstoff wird oral als Tablette oder Kapsel verabreicht, die orale Biover-

füßbarkeit liegt zwischen 40 und 60% [51]. Miglustat (Zavesca®) war die erste zugelassene SRT in Europa für Patienten, bei denen eine EET nicht möglich ist. Klinisch konnte bei den Patienten unter einer Dosis von dreimal 100 mg/Tag eine signifikante Reduktion der Leber- und Milzgröße sowie Besserung des Blutbildes erreicht werden [11, 46]. Der Wirkstoff Miglustat verteilt sich in einer Vielzahl von Organen und Geweben und kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, jedoch konnte kein signifikanter Benefit für Patienten mit neuronopathischer Form gezeigt werden [5].

Im Gegensatz zu Miglustat ist Eliglustat seit dem Jahr 2015 als Erstlinientherapie zugelassen. Zulassungsrelevant waren die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien ENGANGE und ENCORE [12, 30]. Der Wirkungsmechanismus ist ähnlich dem von Miglustat und beinhaltet die Hemmung der UDP-GLC-Synthase, jedoch unterliegt Eliglustat einer sehr starken Metabolisierung durch CYP2D6 und einer starken Metabolisierung durch CYP3A. Die Anwendung ist daher nur für erwachsene Patienten mit M. Gaucher Typ 1 (GD1) indiziert, die nachweislich langsam, intermediär oder schnell über Cytochrom P450 Typ 2D6 metabolisieren. Für die vierte Gruppe der Metabolisierer (sogenannte Ultra-Rapid-Metabolizer) ist Eliglustat nicht geeignet. Für schnelle und intermediäre Metabolisierer werden zweimal 84 mg Eliglustat/Tag empfohlen, für langsame Metabolisierer einmal 84 mg Eliglustat/Tag. Sofern eine (Begleit-)Medikation mit CYP2D6- oder CYP3A-Enzyminhibitoren erwogen wird oder bereits besteht, muss die Dosis von Eliglustat entsprechend angepasst werden beziehungsweise besteht dann eine Kontraindikation (z. B. Paroxetin, Ketoconazol, Ranitidin, Carbamazepin, Phenytoin). Eliglustat kann die Blut-Hirn-Schranke zwar überwinden, wird jedoch über den P-gp-1-Transporter zu rasch aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) entfernt und kann somit keine relevanten Konzentrationen aufbauen [45].

Die häufigsten Nebenwirkungen für Miglustat bestehen in Durchfall und Gewichtsverlust, Tremor, Thrombopenie und Brenngefühl in Füßen und Händen. Eliglustat inhibiert keine gastrointestinalen Enzyme, sodass keine gastroenterologischen Nebenwirkungen in den zwei relevanten Zulassungsstudien berichtet wurden. Hingegen traten am häufigsten Kopfschmerz, Fatigue, Arthralgien, gastroösophagealer Reflux, Schwindel und unspezifische Schmerzen in den Extremitäten auf [2].

Im Gegensatz zu den verfügbaren EETs besteht bei Anwendung von SRTs ein relevanter Kosten-Nutzen-Vorteil [52].

Enzyersatztherapie bei Niemann-Pick

Pathogenese und Klinik

Bei den Formen der Niemann-Pick-Erkrankung (NP) führen autosomal-rezessive Mutationen zu einer atypischen lysosomalen Speichererkrankung mit Ansammlung von Lipiden, die in den meisten Fällen Sphingomyelin und Cholesterin darstellen. Die Ansammlung führt in verschiedenen Organen wie Leber und Milz zu einer entsprechenden Organvergrößerung. Anhand des Organbefalls und Erkrankungsbeginns wurden in einer Klassifikation von 1961 die vier Typen A bis D unterschieden [13]. Fünf Jahre später führten die Erkenntnisse über die pathobiologischen Prozesse zur

Unterteilung in die zwei Hauptgruppen 1 und 2, wobei es bei den Formen der Gruppe 1 (A und B) durch die verminderte Aktivität der sauren Sphingomyelinase zur intrazellulären Akkumulation von Sphingomyelin kommt und bei den Formen der Gruppe 2 (C und D) der intrazelluläre LDL-Fetttransport gestört ist, was zu einer Akkumulation von freiem Cholesterin und Glykosphingolipiden in Organen und Geweben führt [8, 42]. Bei der Gruppe 1 ist eine Mutation im SMPD1-Gen ursächlich, bei der Gruppe 2 liegt eine Mutation im NPC1-Gen (95%) oder NPC2-Gen (5%) vor [42]. Neurologische Symptome treten hauptsächlich bei den Unterformen NPA in Form einer schweren Neurodegeneration mit ungünstiger Prognose und der NPC mit zerebellärer Ataxie und Augenbewegungsstörungen auf, es werden aber auch Mischformen beschrieben.

Therapie

Eine echte Enzyersatztherapie wie für die oben genannten Erkrankungen existiert für die Niemann-Pick-Erkrankungen derzeit nicht, zugelassen ist lediglich die SRT bei NPC, analog zu M. Gaucher. Wie oben beschrieben kann Miglustat als kompetitiver Hemmstoff der Glucosylceramidsynthetase die Glykosphingolipidsynthese hemmen und durch seine Eigenschaft, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, in relevanter Konzentration im Hirngewebe nachgewiesen werden. Es wurde in der EU im Jahr 2009 zur Behandlung der NPC aufgrund der Ergebnisse einer randomisierten Studie mit 29 Patienten und der darauffolgenden Extensionsstudie sowie einer Beobachtungsstudie mit 16 Patienten mit einer Dosierung von dreimal 100 mg/Tag zugelassen [36, 37, 39]. Wesentliche Endpunkte waren eine Verbesserung oder fehlende Verschlechterung einer Schluckstörung, Sprechstörung oder Augenbewegungsstörungen. Die berichteten Nebenwirkungen gleichen denen der Studien bei M. Gaucher (siehe dort).

Ausblick

In derzeitiger Erprobung befindet sich der Enzyersatz Olipudase alfa (GZ-402665, Genzyme Corporation) für den nicht-neurologischen Typ B, der in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen infundiert wird. Anhand der aktuell veröffentlichten Daten führt die regelmäßige Infusionstherapie nach 26 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Hepatomegalie [20, 49, 57].

Enzyersatztherapie bei Mukopolysaccharidosen (MPS)

Pathogenese und Klinik

Durch den gestörten Abbau der Mukopolysaccharide (Glucosaminoglykane) kommt es auch hier zur lysosomalen Akkumulation und damit zum Zelluntergang, was für den Typ I erstmals 1919 durch *Gertrud Hurler* beschrieben wurde, für Typ II durch *Hunter* 1917. Zwar wurde 1968 eine MPS Typ V durch den Augenarzt *Scheie* erstbeschrieben, nach Kenntnis des gleichen Enzymdefekts mit jedoch milderer Klinik wurde Typ I in H und S sowie die dritte Unterform H-S unterteilt. Die Häufigkeit aller Mukopolysaccharidosen wird auf insgesamt 1:29000 Geburten geschätzt. Derzeit sind elf enzymatische Abbaustörungen bekannt, die zu

sieben verschiedenen Formen der MPS (Typ I bis VII) führen [32] und bis auf den Typ II einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen. Bei Typ II ist das defekte IDS-Gen auf dem X-Chromosom lokalisiert mit folglich X-chromosomalem Erbgang. Die schwerste Form stellt der Typ I H mit drei Unterformen (H, S und H-S) dar. Neben den neurologischen Manifestationen im zentralen und peripheren Nervensystem führt auch diese Multisystemerkrankung zu Schäden an Organen wie Herz, Leber, Milz, Lunge und Auge, aber auch Skelett- und Knochenschäden.

Therapie

Eine Enzymersatztherapie steht für die drei MPS-Typen I (2003), II (2007) und VI (2006) zur Verfügung, die vor oder während einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann und den derzeitigen Goldstandard in der Therapie der MPS darstellt. Bei allen drei Formen sorgt die Enzymersatztherapie für eine Reduktion der retikuloendothelialen Glycosaminoglycan(GAG)-Akkumulation, was zu einer Verringerung einer Organomegalie, verbesserten Mobilität, verbesserten Lungenfunktion und Reduktion von Schmerzen führt und die Lebensqualität der Patienten nachweislich steigert [4, 15].

Bei der MPS I (Hurler) besteht die Enzymersatztherapie aus wöchentlichen Infusionen mit 100 bis 200 U/kg Laronidase (Alpha-L-Iduronidase; Aldurazyme®). Bei nahezu allen Patienten konnten nach den ersten Behandlungswochen nicht-neutralisierende Anti-IgG-Antikörper im Serum gefunden werden, die tierexperimentell zwar die zelluläre Enzymaufnahme hemmen, jedoch klinisch keinen eindeutig nachteiligen Effekt auf das Outcome haben [22, 58]. Die intravenöse Gabe von Iduronidase hat zwar keinen Effekt auf zentralnervöse Störungen, jedoch konnte 2009 nach monatlicher beziehungsweise vierteljährlicher intrathekaler Gabe eine signifikante (58–70%ige) meningeale, ZNS- und rückenmarkszelluläre GAG-Reduktion erreicht werden. Klinische Untersuchungsdaten liefern allerdings widersprüchliche Ergebnisse für das Outcome [16, 17, 52].

Bei der MPS II (Hunter) kommt die in den USA seit 2005 klinisch getestete und in der EU seit 2007 zugelassene Idursulfase (Iduronat-2-Sulfatase; Elaprase®) zum Einsatz, die nachweislich zu einer Verbesserung einer Hepatosplenomegalie, der Lungenfunktion und auch des 6-Minuten-Gehtests führt [4, 16, 41].

Der Aktivitätsmangel der Arylsulfatase B, der zur Anhäufung von Dermatansulfat führt, ist Grundlage für die MPS Typ VI. Therapeutisch kommt hier Galsulfase (Naglazyme®) zum Einsatz. Der therapeutische Nutzen dieser EET scheint in den verfügbaren Studien nicht überragend. Es konnte zwar eine signifikante Verbesserung im 12-Minuten-Gehtest und der Glycosaminoglycan-Konzentration im Urin gezeigt werden. Keine signifikanten Unterschiede lieferten aber die Ergebnisse für die weiteren relevanten restlichen Endpunkte wie Lungenfunktion, Reduktion der Hepatosplenomegalie, Lebensqualität und Nebenwirkungen [9].

Ausblick

Hauptsächlich bei Patienten mit neurologischen Symptomen erzielen weiterhin EET und Stammzelltransplantation durch die unzureichende Eigenschaft, die

Blut-Hirn-Schranke zu überwinden oder relevante Gewebekonzentrationen zu erreichen, eine unbefriedigende Wirkung bei den MPS. Experimentelle Studien zur Wirkungsverlängerung der EET bei MPS VI als auch Fusionsproteine, die zusammen mit Iduronat-2-sulfat die Hirnschranke passieren können, befinden sich ebenso in Arbeit wie Studien zur Substratreduktions- und Chaperontherapie [33]. Der monoklonale Antikörper Adalimumab wird derzeit vom Los Angeles Biomedical Research Institute zur Behandlung von Schmerzen und Muskelsteifigkeit bei der MPS I, II und VI getestet.

Enzymersatztherapie bei Morbus Pompe/ Glykogenspeichererkrankung Typ 2 (GSD2)

Pathogenese und Klinik

Die verminderte Aktivität der lysosomalen α -1,4-Glucosidase wird autosomal-rezessiv vererbt und führt zu einer Akkumulation von lysosomalem Glykogen vor allem in Skelettmuskelzellen und geringer in glatten Muskelzellen. Die Höhe der Restaktivität des Enzyms bestimmt den Erkrankungsbeginn (infantil, juvenil, adult) und die Schwere des Verlaufs [27]. Im Gegensatz zu den oben genannten lysosomalen Speichererkrankungen steht eine Schwäche der Skelettmuskulatur – meist mit proximaler Verteilung im Sinne eines Gliedergürtel-Phänotyps – im Vordergrund. Für die kindlichen Formen (infantil) tritt neben einer hochgradigen Extremitäten- und Rumpfmuskulaturschwäche („floppy infant“) regelmäßig eine relevante Kardiomyopathie auf, und nahezu 100% der Kinder werden beatmungspflichtig. Die Prognose ist hier ungünstig, wenngleich erfreuliche Einzelfälle mit verlängerten Überlebensraten unter Hochdosis-EET berichtet werden [55]. Bei den Erwachsenen-Formen (späte juvenile oder adulte Formen, auch Late-Onset-Pompe-Disease, LOPD) kommt es neben der Skelettmuskelschwäche seltener zu einer Hepatomegalie oder Gefäßbeteiligung im Sinne von Aneurysmabildungen, die auch die zentralen Gefäße betreffen können [35]. Etwa ein Drittel der erwachsenen Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine relevante Atemmuskulaturbeteiligung mit Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung [44].

Therapie

Für alle Formen der autosomal-rezessiv vererbten GSD2 steht seit April 2006 das Enzym Alglucosidase alfa (Myozyme®) für die EET zur Verfügung, das bereits 2001 als Arzneimittel für seltene Erkrankungen ausgewiesen wurde und in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen infundiert wird. Die Alglucosidase alfa ist das rekombinant hergestellte humane Enzym lysosomale α -1,4-Glucosidase. Es kann über chinesische Hamster-Ovar-Zelllinien (CHO-Zelllinien) oder aus Milch transgener Kaninchen in ausreichender Menge produziert werden. Intravenös verabreichtes rekombinantes Enzym soll bei GSD-II-Patienten die Aktivität der lysosomalen α -1,4-Glucosidase wiederherstellen oder potenzieren, sodass die intralysosomale Glykogenspeicherung vermindert wird.

Sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit konnte in vier zulassungsrelevanten Studien nachgewiesen werden. Bei 18 nichtbeatmeten Säuglingen waren alle Kinder nach

52 Wochen Behandlung mit 20 mg/kg Körpergewicht oder 40 mg/kg Körpergewicht am Leben und 15 Kinder (83%) benötigten keine Beatmung, was den primären Endpunkten entsprach. Es zeigte sich eine Verbesserung der Kardiomyopathie, der motorischen Funktionen und ein Erhalt oder eine Verbesserung des Körperwachstums im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, bei denen von 42 Kindern 41 verstarben, nach 18 Monaten war noch ein Kind am Leben. Die zwei unterschiedlichen Dosierungen ergaben keinen signifikanten Wirksamkeitsunterschied [23]. Weitere kleinere Phase-II-Studien zeigten ähnliche Ergebnisse bei infantilen Formen, jeweils in unterschiedlichen Dosierungen zwischen 5, 10 und 40 mg/kg Körpergewicht [1, 24]. Die ausgesprochen gute Wirkung auf die Herzmuskelzellen legt die Vermutung nahe, dass die normale Enzymaktivität für den Herzmuskel deutlich unter der notwendigen Enzymaktivität des Skelettmuskels zu liegen scheint. Zudem ist der wichtige Mannose-6-Phosphat-Rezeptor, über den die Aufnahme des Enzyms in den Muskel erfolgt, im Herzmuskel in höherer Anzahl vorhanden als im Skelettmuskel [24]. Für die infantile Form scheint ein sehr früher Therapiebeginn (<3 Monate) positiv für den späteren klinischen Verlauf [24, 53]. Unter Alglucosidase alfa konnte nach sechs Monaten Behandlung bei zuvor unbehandelten Patienten eine signifikante Reduktion des Glykogens in Muskelbiopsien nachgewiesen werden [54].

Die Nebenwirkungen der EET sind überschaubar. Unverträglichkeitsreaktionen können mit Antihistaminika und/oder Glucocorticoiden kupiert werden. Weitere relevante Nebenwirkungen sind Kopfschmerz und geringe gastrointestinale Symptome. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt [50]. Noch unklar ist die Bedeutung der nicht-neutralisierenden IgG-Antikörperbildung gegen Alglucosidase alfa. Eine Literaturrecherche zeigte, dass Patienten mit höhertitrigen Antikörpern schlechter auf die EET ansprachen [34].

Ausblick

Derzeit in klinischen Studien befinden sich Wirkstoffe, die durch eine veränderte Rezeptorenaufnahme eine raschere Endozytose und damit bessere Wirkung ermöglichen sollen (neoGAA, Sanofi Genzyme; BMN701-301, BioMarin Pharmaceutical). Endgültige Daten zur Überlegenheit im Vergleich zur zugelassenen Alglucosidase alfa liegen nicht vor. Geplant ist zudem eine Studie mit Wirkungsverbesserung der Alglucosidase alfa durch einen Chaperon-Zusatz (ATB200, Amicus Therapeutics). Alternative Ansätze wie Gentherapie und Stammzelltherapie befinden sich in der Entwicklung.

Zusammenfassung für die Praxis

- Die EET muss lebenslang erfolgen. Therapieunterbrechungen oder Therapiebeendigungen können zu einer Symptomverschlechterung und rascherer Erkrankungsprogredienz führen
- Bei nahezu allen EET können Antikörper gefunden werden; Die Bedeutung der Höhe der Antikörpertiter ist nicht vollständig geklärt. Bei infusionsassoziierten Unverträglichkeitsreaktionen können Antihistaminika

oder Glucocorticoide die unerwünschte Reaktion kupieren

- EET können die Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Proteingröße entweder nur schlecht passieren oder im ZNS keine relevante Gewebekonzentration aufbauen. In klinischen Studien konnten ZNS-Symptome unter i.v. EET nicht signifikant verbessert werden, zur intrathekalen Gabe existieren widersprüchliche Fallberichte.
- EET sind – auch aufgrund der lebenslangen Therapie – mit hohen Kosten und damit außerordentlichen Belastungen für das Gesundheitswesen vergesellschaftet.

Glossar

CYP	Cytochrom P450
EET	Enzymersatztherapie
GD	Morbus Gaucher (Gaucher disease; Unterformen GD1 bis GD3)
GSD	Glykogenspeicherkrankheit (Glycogen storage disease)
LOPD	Late-Onset-Pompe-Disease, Erwachsenen-Form des Morbus Pompe
MPS	Mukopolysaccharidose (Typ I bis VII, Unterformen H, S und H-S)
NP	Niemann-Pick-Erkrankung (Unterformen: NPA bis NPD)
SRT	Substratreduktionstherapie

Interessenkonflikterklärung

Dr. med. S. Wenninger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Er erhielt Vortragshonorare von Recordati Pharma und der Glykogenose-Selbsthilfegruppe e.V.

Prof. Dr. med. B. Schoser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Er erhielt von der Firma CSL Behring Forschungsförderungen bis 2011 und Honorare für Fortbildungsvorträge.

Enzyme replacement therapies in neurology

Lysosomal storage diseases (LSDs) are a group of more than 50 rare genetic multisystemic disorders. For six of them enzyme replacement therapy (ERT) has been approved in Europe: Gaucher disease, Fabry disease, Pompe disease and mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. Following encouraging results from ERT trials in Gaucher Disease, ERT has been established successfully for Fabry disease, Pompe disease and mukopolysachharidosis I, II and VI. ERT has been proved to be safe and effective in more than 20 years of experience and in several clinical trials, and may slow down or - in some cases-even halt disease progression. Since ERT have major limitations on CNS-symptoms and are one of the most expensive therapies to date, new

Professor Dr. med. Benedikt Schoser ist Oberarzt am Friedrich-Baur-Institut, Interdisziplinäres Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen an der Neurologischen Klinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Dr. med. Stephan Wenninger ist Facharzt für Neurologie am Friedrich-Baur-Institut, Interdisziplinäres Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen an der Neurologischen Klinik des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.



strategies are necessary to lower cost of therapy and treat CNS symptoms effectively.

Key words: Enzyme replacement therapy; Fabry disease; Gaucher disease; glyco-gen storage disease; mucopolysaccharidosis; Niemann-Pick disease

Literatur

- Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132–8.
- Balwani M, Burrow TA, Charrow J, et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab* 2016;117:95–103.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464–70.
- Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, et al. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1913–6.
- Bennett LL, Turcotte K. Eliglustat tartrate for the treatment of adults with type 1 Gaucher disease. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4639–47.
- Brady RO, Barranger JA, Gal AE, et al. Status of enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1980;16:361–8.
- Brady RO, Barton NW. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. *Biochem Med Metab Biol* 1994;52:1–9.
- Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, et al. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966;55:366–9.
- Brunelli MJ, Atallah AN, da Silva EM. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD009806.
- Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998;158:1754–60.
- Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481–5.
- Cox TM, Drellichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:2355–62.
- Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem* 1961;7:69–80.
- Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13:307–35.
- Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:385–410.
- Dickson P, McEntee M, Vogler C, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab* 2007;91:61–8.
- Dickson PI, Kaitila I, Harmatz P, et al. Data from subjects receiving intrathecal laronidase for cervical spinal stenosis due to mucopolysaccharidosis type I. *Data Brief* 2015;5:71–6.
- Dutsch M, Marthol H, Stemper B, et al. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:575–86.
- Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat* 2011;2011: 615218.
- Genzyme C. Efficacy, safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetics study of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASCEND). Genzyme Corporation, 2016.
- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567–83.
- Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD009354.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109.
- Klinge L, Straub V, Neudorf U, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005;15:24–31.
- Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (Hrsg.). *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.
- Lukas J, Pockrandt AM, Seemann S, et al. Enzyme enhancers for the treatment of Fabry and Pompe disease. *Mol Ther* 2015;23:456–64.
- Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87:295–8.
- Lun Y, Khanna R, Pellegrino L, et al. Exploring the use of the pharmacological chaperone AT3375 alone and in combination with recombinant human acid β -glucosidase for Gaucher disease. Amicus Therapeutics, 6 Cedar Brook Drive, Cranbury, NJ 085122012.
- Markham A. Migalastat: First global approval. *Drugs* 2016;76:1147–52.
- Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:695–706.
- Moore DF, Altarescu G, Ling GS, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002;33:525–31.
- Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50(Suppl 5):v4–12.
- Ortolano S, Vieitez I, Navarro C, et al. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014;8:9–25.
- Patel TT, Banugaria SG, Case LE, et al. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab* 2012;106:301–9.
- Patel TT, Banugaria SG, Frush DP, et al. Basilar artery aneurysm: a new finding in classic infantile Pompe disease. *Muscle Nerve* 2013;47:613–5.
- Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol* 2010;25:300–5.
- Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6:765–72.
- Peters FP, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Lancet* 2001;357:138–40.
- Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010;99:358–66.
- Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:341–52.
- Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006;51:180–8.
- Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med* 2015;3:360.
- Schaefer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs* 2009;69:2179–205.
- Schuller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, et al. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:80–8.
- Shayman JA. The design and clinical development of inhibitors of glycosphingolipid synthesis: will invention be the mother of necessity? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:46–60.
- Shemesh E, Deroma L, Bembli B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010324.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90:157–63.
- Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Laboratory Investigation* 2006;86:1208–20.
- Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, et al. Clearance of hepatic sphingomyelin by olipudase alfa is associated with improvement in lipid profiles in acid sphingomyelinase deficiency. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1232–42.
- Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260:951–9.
- Treiber A, Morand O, Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica* 2007;37:298–314.
- Valayannopoulos V. Enzyme replacement therapy and substrate reduction therapy in lysosomal storage disorders with neurological expression. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1851–7.

53. Van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:266–74.
54. Van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier R-Y, et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol Genet Metab* 2016. pii: S1096-7192(16)30088-9.
55. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:383–90.
56. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:660–4.
57. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;116:88–97.
58. Xue Y, Richards SM, Mahmood A, et al. Effect of anti-laronidase antibodies on efficacy and safety of laronidase enzyme replacement therapy for MPS I: A comprehensive meta-analysis of pooled data from multiple studies. *Mol Genet Metab* 2016;117:419–26.

— Bücherforum —

Neurologie

Werner Hacke (Hrsg.). *Begründet von Klaus Poeck (verstorben). 14., überarbeitete Auflage. 1038 Seiten. 705 zum Teil farbige Abbildungen. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2016. eBook, 54,99 Euro, ISBN 978-3-662-46892-0. Hardcover 69,99 Euro, ISBN 978-3-662-46891-3.*

Gibt es das perfekte Lehrbuch – fachlich-wissenschaftlich up to date, praxis-gerecht, didaktisch ausgefeilt, brillante Farbbildungen, einprägsame Zusammenfassungen, bestechendes Layout?

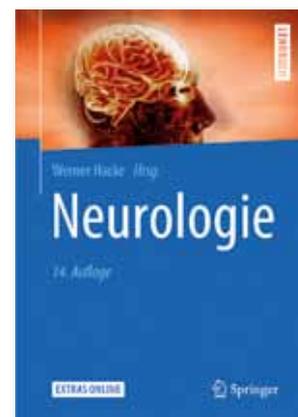
Ja – die neue 14. Auflage der Neurologie von Hacke, begründet von Poeck, erfüllt auf rund 1000 Seiten mit 705 zum Teil farbigen Abbildungen und zahlreichen Tabellen wie fast kein anderes Werk diesen Anspruch. Das sich inzwischen zum großen Fach entwickelnde Gebiet der Neurologie wird in 42 Kapiteln umfassend dargestellt. Der erste Abschnitt beinhaltet die neurologische Untersuchung und Diagnostik unter Einschluss apparativer und laborchemischer Diagnostik sowie genetische und molekulare Grundlagen. Teil zwei beinhaltet die vaskulären Krankheiten des zentralen Nervensystems (ZNS), Teil drei die Tumorkrankheiten, Teil vier Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen, Teil fünf entzündliche Erkrankungen,

Teil sechs Bewegungsstörungen und degenerative Krankheiten des ZNS, Teil sieben traumatische Schädigungen, Teil acht metabolische und toxische Schädigungen, Teil neun Krankheiten des peripheren Nervensystems und der Muskulatur. In Teil zehn werden Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen sowie Befindlichkeits- und Verhaltensstörungen von unklarem Krankheitswert abgehandelt, hier wird auch die psychologische Kompetenz von Werner Hacke deutlich.

Den Abschluss bilden übergreifende Themen wie die Intensivmedizin, die neuroimmunologischen Therapieprinzipien, die Neurogenetik, die Neurogeriatrie, die neurologische Rehabilitation und die Palliativmedizin in der Neurologie.

Die stringente Gliederung beinhaltet Einleitung, Exkurs mit Hintergrundwissen, Leitlinien oder Empfehlungen (DGN), Facharztbox (Spezialwissen für Fachärzte), den typischen Fall, das rot hervorgehobene „Merke“ und die Quintessenz in Kürze als Lernübersicht – abgeschlossen durch weiterführende Literatur.

Hacke konstatiert, dass es vermessen sei, als alleiniger Autor das ganze Gebiet der modernen Neurologie kompetent bearbeiten zu können. Er wird deshalb von vier Mitarbeitern und zukünftigen Mitherausgebern, nämlich Wolfgang Wick, Stefan Schwab, Peter



Ringleb und Martin Bendszus, unterstützt, die spezielle Expertise weiterer Autoren ist in jeweilige Spezial-Kapitel eingeflossen.

Durch konsequentes Editieren ist es Hacke gelungen, ein durchgängiges didaktisches Konzept mit klarer Binnenstruktur und einheitlichem Kapitel-Stil ohne Redundanzen oder Widersprüche zu schaffen – eine Sisyphos-artige Aufgabe.

Dem Emeritus und neuen Seniorprofessor ist hierfür höchster Dank zu zollen. Auch der Springer-Verlag kann auf das deutschsprachige Neurologie-Lehrbuch Nr. 1 aus der Heimatstadt Heidelberg stolz sein.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. G. Laux,
Haag i.OB/München

Enzymersatztherapien in der Neurologie

Fragen zum Thema

1. Bei welcher Erkrankung liegt keine genetisch bedingte lysosomale Speichererkrankung zugrunde?

- A Morbus Gaucher
- B Morbus Pompe
- C Morbus Bang
- D Morbus Niemann-Pick

2. Welche Aussage ist falsch? Enzymersatztherapien (EET)...

- A stellen eine wesentliche Behandlungsoption für genetisch bedingte lysosomale Speichererkrankungen dar
- B müssen in der Regel lebenslang erfolgen
- C führen aufgrund hoher Gewebekonzentrationen im Gehirn zu schweren zerebralen Nebenwirkungen
- D induzieren oft nach einer gewissen Zeit die Bildung von Antikörpern

3. Morbus Fabry. Welche Aussage ist falsch?

- A Die Alpha-Galactosidase-Aktivität ist vermindert
- B M. Fabry ist die häufigste bekannte lysosomale Speichererkrankung
- C Oft kommt es bereits im Kindesalter zu schweren Akroparästhesien
- D M. Fabry unterliegt einer X-chromosomalen Vererbung

4. Therapie von M. Fabry. Was ist falsch?

- A Mit Agalsidase beta lassen sich u.a. Nierenfunktion und kardiale Symptome verbessern
- B Ca. 15% der Patienten entwickeln Antikörper gegen Agalsidase alfa
- C Agalsidase beta war Agalsidase alfa in Studien bezogen auf die Aufnahme in Herz- und Nierenzellen überlegen
- D Die empfohlene Dosierung für Agalsidase beta beträgt 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen

5. M. Gaucher. Welche Aussage ist falsch?

- A Neben der EET kommt eine Substrathemmungstherapie mit Eliglustat oder Miglustat zum Einsatz
- B Seit 2015 ist für M. Gaucher in der EU eine Chaperon-Therapie zugelassen
- C Die Substrathemmung ist kostengünstiger als die EET
- D Die Substrathemmungstherapie muss lebenslang durchgeführt werden

6. Niemann-Pick-Erkrankung. Welche der folgenden Aussagen ist nicht korrekt?

- A Ansammlungen von Sphingomyelin und/oder Cholesterin können zu Organvergrößerungen führen
- B In der EU ist für diese Erkrankung keine EET zugelassen
- C Zur Behandlung der Niemann-Pick Typ C Erkrankung steht Miglustat zur Verfügung
- D Seit 2009 ist Olipudase alfa für die Behandlung des nicht-neurologischen Typs B in der EU zulassen

7. Mukopolysaccharidose (MPS). Was ist falsch?

- A Durch einen gestörten Abbau kommt es zur lysosomalen Anreicherung von Glucosaminoglykanen
- B Für alle drei MPS-Typen steht eine EET zur Verfügung
- C Die EET bei MPS I umfasst wöchentliche Infusionen mit 100 bis 200 U/kg Alpha-L-Iduronidase
- D Die Bildung von Anti-IgG-Antikörpern reduzierte im Tierexperiment signifikant die Wirksamkeit der Alpha-L-Iduronidase

8. MPS II („Hunter“). Welche Aussage ist falsch?

- A Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt
- B Zur Behandlung steht Iduronat-2-Sulfatase zur Verfügung
- C Die EET führt zu einer Verbesserung der Hepatosplenomegalie
- D Der MPS Typ II wurde 1917 erstgeschrieben

9. MPS VI („Maroteaux-Lamy“). Welche Aussage stimmt nicht?

- A Die Behandlung mit Galsulfase in einer Dosierung von 0,1 mg/kg wöchentlich ist Goldstandard bei MPS VI
- B MPS VI liegt ein autosomal rezessiv vererbbarer Gendefekt zugrunde
- C Adalimumab befindet sich in der klinischen Testung zur Behandlung von Schmerzen und Muskelsteifigkeit bei MPS VI
- D Es besteht ein Mangel der Arylsulfatase

10. Welche Aussage trifft nicht auf die Glykogenspeichererkrankung Typ 2 (GSD2) zu?

- A Lysosomales Glykogen akkumuliert vor allem in Skelettmuskelzellen, was eine Schwäche der Skelettmuskulatur bedingt
- B Die infantile Form geht häufig mit einer relevanten Kardiomyopathie einher
- C Mehr als 70% der Patienten mit „Late-Onset-Pompe-Disease“ (LOPD) werden beatmungspflichtig
- D Zur EET bei GSD2 steht Alglucosidase alfa zur Verfügung

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 6/2016

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

Lösungen aus Heft 7–8/2016

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Enzymersatztherapien in der Neurologie

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Bundesapothekerkammer (BAK 2015/355; 1.1.2016–15.1.2017) für Apotheker anerkannt (und wird damit auch von den Ärztekammern als Grundlage der Er-

teilung 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 Abonnementnummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. _____ Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnementnummer 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 2016 bis
15. Oktober 2016) _____
AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Oktober 2016** (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61
70 009 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

Idarucizumab

Ein Gegenmittel von Dabigatran

Hans-Christoph Diener, Essen, Harald Darius, Berlin, Andreas Greinacher, Greifswald, Hanno Riess, Berlin, Christoph Kleinschnitz, Essen, Joachim Röther, Hamburg, Oliver Grottke, Aachen, Christoph Cyrill Eschenfelder, Ingelheim, und Joanne van Ryn, Biberach

Dabigatran ist ein direkter Thrombininhibitor, der zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern und zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose eingesetzt wird. Idarucizumab ist ein humanisiertes Fab-Fragment (Antigen-bindendes Fragment) eines humanisierten monoklonalen Maus-Antikörpers, der mit hoher Affinität an Dabigatran bindet. Mit Idarucizumab steht ein hochwirksames Gegenmittel für Dabigatran zur Verfügung für klinische Situationen, in denen eine Notfalloperation oder dringender Eingriff unter Dabigatran notwendig ist. Idarucizumab eignet sich auch zur Antagonisierung der Wirkung von Dabigatran bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. In einer Dosis von 5 g wird die Wirkung von Dabigatran bei den meisten Patienten innerhalb kurzer Zeit aufgehoben. Zwischenergebnisse der RE-VERSE-AD-Studie mit 90 Patienten belegen die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Idarucizumab.

Arzneimitteltherapie 2016;34:309-17.

Therapiestandard für die Prävention und Behandlung tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie für die Schlaganfallprävention bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern waren bis vor einigen Jahren die Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Sie werden nach und nach durch die vier Non-Vitamin-K oralen Antikoagulanzen (NOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban ersetzt. Dabigatran ist ein direkter Thrombinhemmer [21]. Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban hemmen selektiv den Gerinnungsfaktor Xa [4]. Als Gruppe sind die NOAK in der Prävention und Behandlung von venösen Thrombosen mindestens genauso wirksam wie VKA und haben ein besseres Sicherheitsprofil [12]. In der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sind sie im Ergebnis einer Metaanalyse mindestens genauso wirksam wie VKA (Warfarin) und haben ein besseres Sicherheitsprofil, insbesondere eine signifikante Reduktion des Risikos intrakranieller Blutungen, im Vergleich zu VKA [18]. Dessen ungeachtet kann es auch bei der Behandlung mit NOAK zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen kommen [13]. Im Rahmen der Behandlung dieser Blutungskomplikationen gab es bis vor kurzem keine spezifischen Gegenmittel, um die antikoagulatorische Wirkung der NOAK aufzuheben. Ein weiteres schwieriges Therapieproblem waren Patienten mit Polytraumen oder Patienten, bei denen unter effektiver Antikoagulation eine dringende operative Intervention oder eine invasive diagnostische oder therapeutische Prozedur durchgeführt werden musste.

Entwicklung und Wirkungsmechanismus von Idarucizumab

Idarucizumab ist ein humanisiertes Fab-Fragment (Antigen bindendes Fragment) eines humanisierten monoklonalen Maus-Antikörpers (Abb. 1), der mit hoher Affinität an Dabigatran bindet (Abb. 2). Die Affinität ist etwa um das 350-Fache höher als die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Thrombin [19]. Damit wird die biologische Wirkung von Dabigatran neutralisiert. Der Komplex aus Idarucizumab und Dabigatran ist durch eine rasche Bildung und eine langsame Auflösung gekennzeichnet, was eine sehr stabile, fast

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Seniorprofessur für Klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinik für Neurologie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, E-Mail: hans.diener@uk-essen.de

Prof. Dr. Harald Darius, Chefarzt der Klinik für Kardiologie, Angiologie Nephrologie & konservative Intensivmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Prof. Dr. Andreas Greinacher, Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald

Prof. Dr. Hanno Riess, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

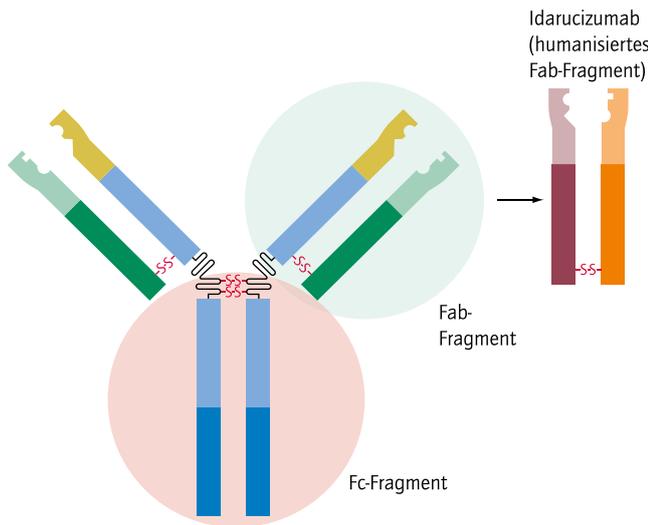
Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Direktor der Universitätsklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen

Prof. Dr. Joachim Röther, Chefarzt der Neurologischen Abteilung, Asklepios Klinik Altona, Hamburg

Priv.-Doz. Dr. Dr. Oliver Grottke, MPH, Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Aachen

Dr. Christoph Cyrill Eschenfelder, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Corporate MED Europe, Ingelheim

Dr. Joanne van Ryn, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Cardiovascular Medicine, Biberach Germany



Humanisierung des Fab-Fragments der murinen monoklonalen Antikörper, die bei der Herstellung von Idarucizumab verwendet werden.

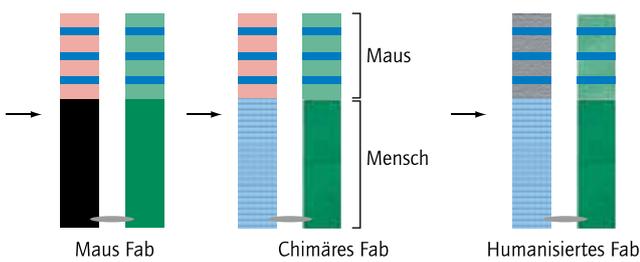
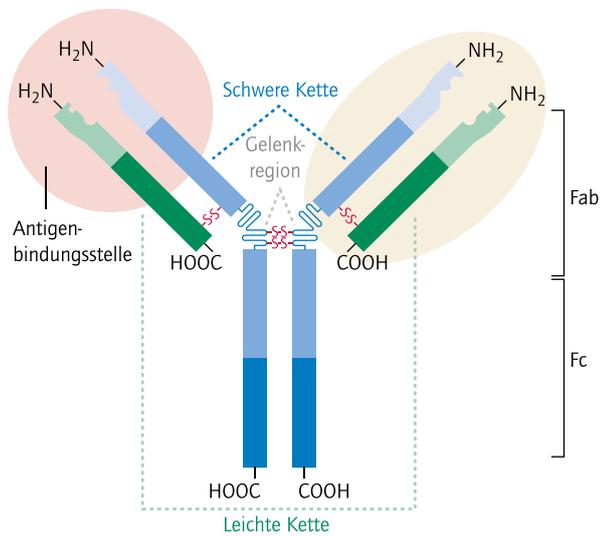


Abb. 1. Schematische Darstellung des Antikörpers mit Fc- und Fab-Fragment
Fab: Fab-Fragment, Fc: kristallisierbares Fragment, mAb: monoklonaler Antikörper [Boehringer Ingelheim]

irreversible Bindung zur Folge hat. Diese hohe Affinität für Dabigatran hat zur Folge, dass ungebundenes Dabigatran in erster Linie an Idarucizumab bindet. Das an Thrombin (oder ein anderes Plasmaprotein) gebundene beziehungsweise im extravasalen Kompartiment befindliche Dabigatran bildet mit ungebundenem Dabigatran ein dynamisches Gleichgewicht und wird nach Absättigung des ungebundenen Dabigatran ebenfalls rasch an freies Idarucizumab gebunden. Idarucizumab wirkt sofort und zeigt eine vollständige, anhaltende und vorhersagbare Wirkung. Das humanisierte Fab-Fragment hat eine kurze Halbwertszeit, keine eigenen

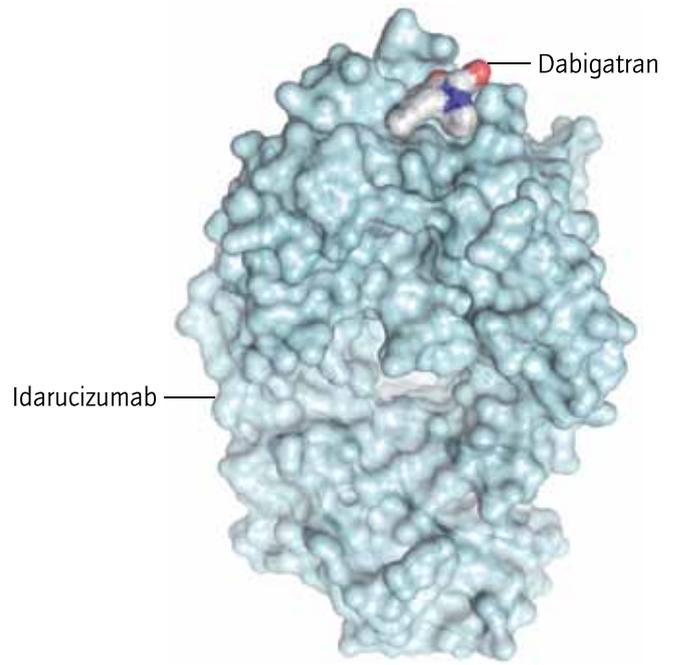


Abb. 2. Röntgen-kristallographische Struktur der Bindung von Dabigatran an Idarucizumab [Boehringer Ingelheim]

Effekte auf das Gerinnungssystem und eine geringe Potenz, immunologische Reaktionen hervorzurufen [20].

Zwischenfazit

Idarucizumab ist ein humanisiertes Fab-Fragment, das 350-fach stärker an Dabigatran bindet als Dabigatran an Thrombin [19]. Damit wird die biologische Wirkung des NOAK neutralisiert.

Anwendung

Die empfohlene Dosierung von Idarucizumab beträgt 5 g, abgepackt als zwei Fertiglösungen à 50 ml, die jeweils 2,5 g Idarucizumab enthalten. Idarucizumab ist lichtempfindlich, muss bei einer Temperatur zwischen 2 und 8 °C im Kühlschrank im Dunkeln aufbewahrt werden und hat eine Haltbarkeit von 24 Monaten. Die Anwendung kann entweder als Kurzinfusion oder über eine 50-ml-Spritze erfolgen. Die 5-g-Dosis von Idarucizumab neutralisiert 99% der Gesamtkonzentration von Dabigatran der in der RELY®-Studie behandelten Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz. Die Dosis von Idarucizumab muss nicht an Alter, Nierenfunktion oder Körpergewicht angepasst werden [3].

Pharmakokinetik

Die Spitzenkonzentration von Idarucizumab wird am Ende der Infusion erreicht (Tab. 1). Bei der Gabe von Idarucizumab wird zunächst das im Plasma verfügbare Dabigatran gebunden. Anschließend wird auch das aus den extravasculären Kompartimenten ins Plasma wandernde Dabigatran inaktiviert. Die mittlere Halbwertszeit von 4 bis 5 Stunden umfasst die Ausscheidung von 90% des Idarucizumab.

Tab. 1. Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften von Idarucizumab [3, 5, 6, 19]

Eigenschaften	
Zielmolekül	Dabigatran
Struktur	Humanisiertes Fab-Fragment
Wirkungsmechanismus	Nichtkompetitive Hemmung
Molekulargewicht [Dalton]	47 800
K_D	2,1 pmol/l
k_a	$3,4 \times 10^5 / (\text{mol/l} \times \text{s})$
k_d (berechnet)	$0,7 \times 10^{-6} / \text{s}$
Applikationsform	Intravenös (Bolus oder Kurzinfusion)
Dosierung	5 g ($2 \times 2,5$ g à 50-ml-Fertiglösung; unmittelbar hintereinander)
Wirkungseintritt	Sofort
Pharmakokinetik	Anhaltend und vorhersagbar*
Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts	Normalisierung der dTT, ECT, aPTT und TT innerhalb von Minuten
Eliminationshalbwertszeit	Biphasisch; initial ca. 45 Minuten [†] ; terminal ca. 4,4–8,1 Stunden [‡]
Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka	Nicht bekannt
Monitoring	Kein routinemäßiges Monitoring
Aufbewahrungshinweis	Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren
Dauer der Haltbarkeit	2 Jahre
Kosten	2500 Euro (5 g)
Zulassungsstatus [§]	Idarucizumab ist zugelassen in: Australien, Europa, Israel, Kanada, Süd-Korea, Macao, Neuseeland, Schweiz, USA. Etwa 30 weitere Zulassungsverfahren sind eingeleitet.

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; dTT: diluted thrombin time; ECT: ecarin clotting time; Fab: fragment antigen-binding; K_D : Bindungsaffinität; k_d : Dissoziationskonstante; k_a : Assoziationskonstante; TT: Thrombinzeit

* Exposition bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist erhöht (Area under the curve); [†] gilt für ca. 90% der Substanz; [‡] Angabe basiert auf Untersuchungen an gesunden Probanden, die eine Idarucizumab-Dosis zwischen 1 g und 4 g als 5-minütige Infusion erhielten. Werte können bei niereninsuffizienten Patienten leicht erhöht sein; [§] Stand 07/2016

Idarucizumab ist ein Fab-Fragment mit einem Molekulargewicht von 47,8 kDa und wird hauptsächlich über die Nieren eliminiert [5]. Die Elimination ist unabhängig davon, ob Dabigatran an Idarucizumab gebunden ist oder nicht. Idarucizumab wird in die Nieren filtriert und in den Nierentubuli abgebaut. Dabigatran wird dann über den Urin ausgeschieden. Idarucizumab ist bei einer 5-g-Dosis auch im Urin zu finden, da die Nierentubuli gesättigt sind. Dies führt zu einer passageren Proteinurie.

Bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen ist die Konzentration von Idarucizumab vorübergehend erhöht. Die „Area under the curve“ ist bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz um 40% und bei ausgeprägter Niereninsuffizienz um 50% erhöht [7]. Da unter der Einnahme von Dabigatran Kumulationen und schwere Blutungskomplikationen besonders häufig bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten, ist dies ein erwünschter Effekt. In Situationen, in denen eine sofortige Antikoagulation nach Beherrschung der Blutung oder Durchführung der

Operation oder Intervention notwendig ist, können aufgrund des hochselektiven Wirkprinzips von Idarucizumab andere Antikoagulanzen ohne Wirkungseinschränkung unmittelbar verwendet werden. Die kurze Halbwertszeit von Idarucizumab erlaubt, bereits nach 24 Stunden Dabigatran erneut antikoagulatorisch einzusetzen [8]. Dies ist beispielsweise bei Patienten mit frischen Lungenembolien und Dabigatran-induzierter Blutung ein wichtiger Faktor. Allerdings wird man bei den meisten Patienten, die eine kritische klinische Situation (Blutung oder Intervention) unter der Behandlung mit Dabigatran erlebt haben, erst erneut mit Dabigatran behandeln, wenn die Blutungsquelle ausgeschaltet ist. Alternativ kann im Krankenhaus zunächst für mehrere Tage mit Heparinen behandelt werden, bis der Patient stabilisiert und die zugrunde liegende Situation unter Kontrolle ist und eine orale Therapie fortgeführt werden kann.

Pharmakodynamik

Bei Patienten unter Dabigatran und bedrohlichen Blutungsereignissen ist die Idarucizumab-Gabe nicht von der Verfügbarkeit bestimmter Laborwerte abhängig zu machen. Die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran und ihre Antagonisierung durch Idarucizumab kann über funktionelle Gerinnungstests kontrolliert werden. Dafür stehen als Gruppenteste in den meisten Krankenhäusern die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), weniger zuverlässig der Quickwert und sensitiv die Thrombinzeit (TT) zur Verfügung [22] (Tab. 1). Die TT reagiert sehr empfindlich auch auf geringe, klinisch eher nicht relevante Konzentrationen von Dabigatran. Die aPTT hingegen kann bei niedrigen Dabigatran-Konzentrationen normal ausfallen. Bei der Beurteilung von Gerinnungstests unter NOAK muss stets der Blutabnahmezeitpunkt in Relation zur Medikamenteneinnahme berücksichtigt werden. Der mit dem Plasmaspiegel parallel gehende Antikoagulationseffekt lässt Maxima ein bis vier Stunden nach und Talwerte vor erneuter Einnahme erwarten. Eine aPTT im Referenzbereich jenseits von vier Stunden nach Einnahme schließt einen höhergradig blutungsgefährdenden Dabigatran-Spiegel weitgehend aus. Die Normalisierung einer initial verlängerten aPTT oder weitgehende Normalisierung der TT nach Idarucizumab zeigt die effektive Neutralisierung von Dabigatran. Beim initialen Vorliegen extrem hoher Dabigatran-Spiegel, wie sie beispielsweise bei Fehleinnahme oder Kumulation aufgrund schwerer Niereninsuffizienz denkbar sind, kann eine Zweitgabe von Idarucizumab bei laboranalytisch nachgewiesener, durch Dabigatran verursachter fortbestehender Antikoagulationswirkung – mit deutlich verlängerter TT und verlängerter aPTT und weitgehendem Ausschluss anderer Ursachen, beispielsweise Sepsis oder DIC – in Betracht kommen.

Quantitativ lassen sich Plasmaspiegel von Dabigatran mithilfe des Hemoclot-Tests (verdünnte Thrombin-Zeit, dTT) und der Ecarin Clotting Time (ECT) bestimmen. Beide Tests stehen allerdings in Notaufnahmen in der Regel nicht zur Verfügung.

Unerwünschte immunologische Wirkungen von Idarucizumab

Die Gabe von 5 g eines Antikörperfragments wirft die Frage nach Nebenwirkungen auf. Durch die Entfernung des Fc-Teils des Antikörpers treten keine Fc-Rezeptor-vermittelten Reaktionen auf. Allerdings haben etwa 10 bis 20% der Bevölkerung präformierte Antikörper gegen Fab-Fragmente. Deren klinische Relevanz scheint jedoch auch auf der Basis der Erfahrung mit anderen therapeutischen Fab-Fragmenten gering zu sein. Wie bei jedem anderen proteinbasierten Medikament können prinzipiell anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden. Bislang wurde jedoch noch keine solche Reaktion in den klinischen Studien beobachtet. Antikörper, die sich gegen die Dabigatran-Bindungsstelle von Idarucizumab richten, können die Neutralisation von Dabigatran hemmen. Bislang wurden noch keine hemmenden Antikörper in den klinischen Studien beobachtet. Allerdings sind die Fallzahlen noch zu gering, um hierzu eine endgültige Aussage treffen zu können.

Zwischenfazit

Idarucizumab wird in die Nieren filtriert und in den Nierentubuli abgebaut. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Erhöhung der AUC kommen. Aussagen zu Antikörpern, die die Wirkung von Idarucizumab hemmen, können noch nicht getroffen werden.

Studien mit gesunden Probanden

Insgesamt sind über 200 Probanden mit Idarucizumab behandelt worden. Siebenundvierzig Personen im Alter unter 45 Jahren erhielten 2-mal 220 mg Dabigatran über drei Tage [6]. Dies führt in der Regel zu Peak-Plasmakonzentrationen von etwa 160 ng/ml. Am 4. Tag erhielten die Probanden Placebo oder Einzeldosen von 1, 2 oder 4 g Idarucizumab oder aber zweimalig 2,5 g im Abstand von einer Stunde über jeweils fünf Minuten. Für alle gemessenen Gerinnungsparameter (verdünnte Thrombinzeit [dTT], aPTT, ECT, TT) ergab sich eine Normalisierung unmittelbar nach Verabreichung [5]. Ab einer Dosis von 2 g Idarucizumab hielt dieser Effekt bis zu 72 Stunden an. Die Aktivität von Thrombin (endogene Thrombinbildungskapazität) war nicht beeinträchtigt. Bei 3 von 35 gesunden Personen wurden nach der Gabe von

Idarucizumab niedrigtitrige Antikörper identifiziert, die nach 30 und 90 Tagen nicht mehr nachweisbar waren.

Die zweite Studie untersuchte die Wirkung von Idarucizumab bei 46 Freiwilligen im Alter zwischen 45 und 80 Jahren [7]. Einige dieser Versuchspersonen hatten auch eine eingeschränkte Nierenfunktion. Auch hier wurde Idarucizumab in Dosierungen von 1 g, 2,5 g oder 5 g oder zwei Dosierungen von 2,5 g im Abstand von einer Stunde gegeben. Wurde 24 Stunden später erneut Dabigatran gegeben, war dieses wieder wirksam [8]. Alle Dosierungen von Idarucizumab wurden gut vertragen und es gab keine Hinweise auf allergische Reaktionen [3].

Die RE-VERSE-AD-Studie

Die RE-VERSE-AD-Studie (Re-versal effects of idarucizumab on active dabigatran. EudraCT: 2013-004813-41) ist eine kurz vor dem Abschluss stehende Phase-III-Studie, die Idarucizumab in zwei Gruppen von ungefähr 500 mit Dabigatran behandelten Patienten untersucht (Abb. 3) [16].

Die Gruppe A umfasst Patienten mit schwerwiegender oder lebensbedrohlicher Blutung, die mit anderen Mitteln nicht gestoppt werden kann. Die Gruppe B umfasst Patienten, die innerhalb von acht Stunden notfallmäßig operiert werden müssen oder sich einer invasiven Prozedur unterziehen müssen, die sofort durchgeführt werden muss. Die Studie ist offen. Eine Placebo-Gruppe war ethisch nicht vertretbar. Im Moment sind fast alle der geplanten 500 Patienten in den 400 Zentren weltweit eingeschlossen. Alle Patienten erhalten 5 g Idarucizumab, in Form von zwei aufeinanderfolgenden intravenösen Gaben von je 2,5 g innerhalb von 15 Minuten. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Normalisierung der Koagulationsparameter dTT und ECT. Wo möglich, wird auch der Zeitraum bis zum Stillstand der Blutung gemessen. Bei Patienten, die operiert werden müssen, werden die Chirurgen nach der intraoperativen Blutstillung befragt.

Die Daten der ersten 90 Patienten sind in der Zwischenzeit publiziert [17]. Mehr als 90% der Patienten wurden wegen Vorhofflimmern mit Dabigatran behandelt. Die publizierte Gruppe A umfasste 51 Patienten. Von denen hatten 20 eine gastrointestinale Blutung, 18 eine intrakranielle Blutung und 9 ein Polytrauma. Die Gruppe B umfasste 39 Patienten, davon acht mit Knochenfrakturen und fünf mit einer akuten Cholezystitis. Die Patienten waren im Schnitt 76 Jahre

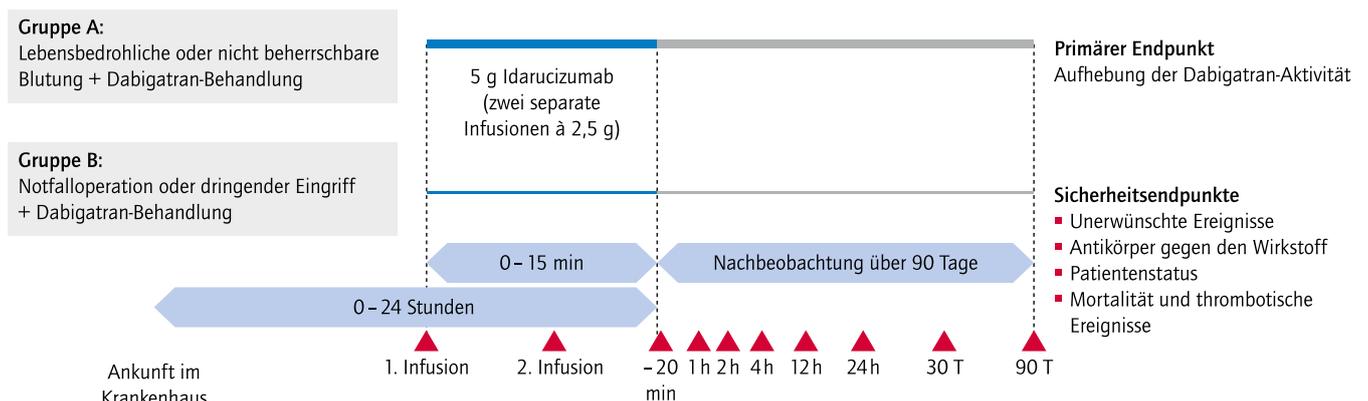


Abb. 3. Design der RE-VERSE-AD-Studie (Phase III) [Boehringer Ingelheim]

alt. Der mediane Zeitraum zwischen dem akuten Ereignis und der letzten Einnahme von Dabigatran lag zwischen 15 und 16 Stunden. Die später analysierten medianen Plasmakonzentrationen von Dabigatran betragen 132 ng/ml in der Gruppe A und 114 ng/ml in der Gruppe B.

Vor der Gabe von Idarucizumab hatten 68 der publizierten 90 Patienten (76%) eine verlängerte dTT und 81 (90%) einen verlängerten ECT-Wert als Zeichen einer effektiven Antikoagulation. Die Gerinnungsparameter für den präspezifizierten primären Endpunkt wurden allerdings erst zu einem späteren Zeitpunkt in einem Zentrallabor gemessen. Idarucizumab war hoch wirksam und normalisierte die Gerinnungswerte bei allen Patienten (mit einer Ausnahme) (Abb. 4 und 5). Unmittelbar nach der Anwendung von Idarucizumab wurden die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran um mehr als 99% gesenkt, was zu

Konzentrationen ohne antikoagulatorische Aktivität führte. Vier Stunden nach der Behandlung lag bei 97% der Patienten (83/86) die Konzentration von ungebundenem Dabigatran nahe an der Untergrenze der Quantifizierbarkeit. In der Gruppe B wurden 36 Patienten operiert, bei 33 Patienten berichtete der Chirurg, dass es keine Besonderheiten mit der intraoperativen oder postoperativen Blutstillung gab. Es gab insgesamt fünf thrombotische Ereignisse, von denen eines nach 48 Stunden auftrat und vier jenseits von 72 Stunden nach der Gabe von Idarucizumab vorkamen. Bei keinem dieser Hochrisiko-Patienten war allerdings zum Zeitpunkt der thrombotischen Komplikation die Antikoagulation wieder aufgenommen worden. Insgesamt verstarben 18 der 90 Patienten. Hier muss berücksichtigt werden, dass es sich um schwerstkranke Patienten mit erheblichen Komplikationen handelte. Die Todesursachen waren alle in

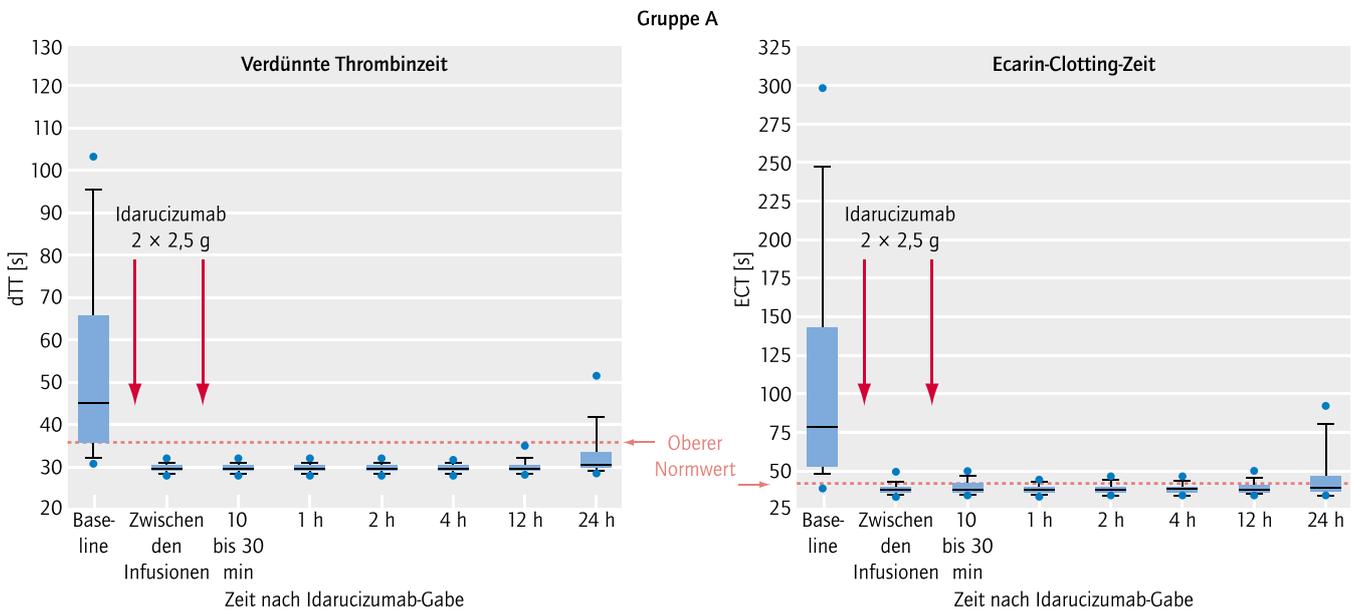


Abb. 4. Ergebnisse der RE-VERSE-AD-Studie [17]
dTT- und ECT-Gerinnungswerte bei mit Idarucizumab behandelten Patienten in der Gruppe A der Studie RE-VERSE AD™

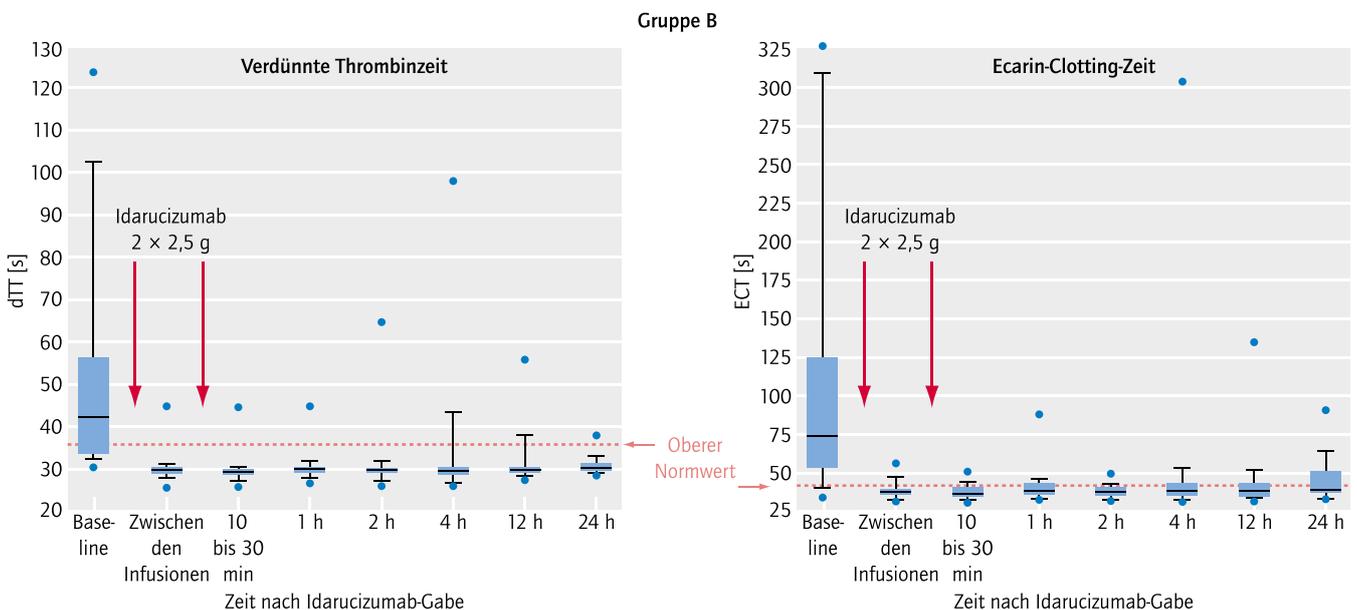


Abb. 5. Ergebnisse der RE-VERSE-AD-Studie [17]
dTT- und ECT-Gerinnungswerte bei mit Idarucizumab behandelten Patienten der Gruppe B der Studie RE-VERSE AD™

Tab. 2. Vorschlag einer SOP für den Einsatz von Idarucizumab [Universitätsklinik für Neurologie Essen] [3, 10]

<p>SOP für den Einsatz von Idarucizumab (Praxbind®) – Kurzversion</p>	<p>Labordiagnostik</p>
<p>Idarucizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörper-Fragment mit selektiver Affinität zu Dabigatran. Es ist das bislang einzige spezifische Antidot für ein NOAK und besitzt keine eigene antikoagulatorische oder prothrombotische Wirkung.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Blutabnahme zur Bestimmung von aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit (TT) bei unklarer Anamnese (bewusstloser Patient, Aphasie, Demenz) und vor Idarucizumab-Gabe • [Unter Umständen Bestimmung des Dabigatran-Spiegels (z. B. mittels Hämoclot®)] • Kein Abwarten von Laborbefunden bei lebens- oder organbedrohenden Blutungen bei mit Dabigatran behandelten Patienten, sondern sofortige Gabe von Idarucizumab • Kontrolle initial verlängerter Gerinnungszeit (aPTT, TT) nach Idarucizumab-Erfolgskontrolle
<p>Indikationen für die Gabe von Idarucizumab</p>	<p>Lagerung</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung unter Antikoagulation mit Dabigatran (Pradaxa®) • Notfalloperationen oder dringende Eingriffe unter Dabigatran • Diagnostischer Eingriff mit hohem Blutungsrisiko (z. B. Liquorpunktion) • Antagonisierung von Dabigatran vor systemischer Thrombolyse mit rt-PA • Keine Indikation bei leichten Blutungen oder elektiven Eingriffen • Keine Indikation bei Intoxikation mit Dabigatran ohne Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> • Je 5 g gelagert im Kühlschrank (2–8 °C) in der Notaufnahme (Tel. ????) und in der Apotheke • Lagerung der ungeöffneten Durchstechflasche bei Raumtemperatur bis zu 48 Stunden (Lichtschutz durch Originalverpackung) bzw. 6 Stunden nach Öffnen und Lichtexposition
<p>Dosierung und Verabreichung</p>	<p>Nach der Gabe von Idarucizumab zu beachten</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Gebrauchsfertige Lösung zu 2,5 g in 50 ml Trägerlösung • Empfohlene Dosis: 5 g (2 Fl. à 2,5 g/50 ml als Kurzinfusion oder i. v. Bolusgabe) • Kann unmittelbar nach Entnahme aus dem Kühlschrank infundiert werden • Zur Einmalanwendung bestimmt; Verwendung max. 1 Stunde nach Anbruch der Flasche • Vor und nach der Infusion ist die Infusionsleitung mit NaCl 0,9% zu spülen • Der Infusion dürfen keine anderen Medikamente zugesetzt werden • Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion anwendbar • Keine Gewichtsadaptation notwendig • Cave bei hereditärer Fructoseintoleranz (Sorbitanteil) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei hohen Dabigatran-Spiegeln eventuell Umverteilung von Dabigatran aus dem Gewebe und Wiederauftreten von Blutungssymptomen, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion • Bei Fortbestehen bzw. Wiederauftreten einer Blutung nach Gabe von Idarucizumab und Nachweis einer Dabigatran-Restwirkung (verlängerte TT) wiederholte Gabe des Antidots (bis 2-mal 2,5 g) • Thromboseprophylaxe entsprechend den nationalen bzw. internationalen Empfehlungen (frühestens 6 Stunden nach Blutungstopp) • Wiederbeginn der Therapie mit Dabigatran oder einem anderen Antikoagulans ist individuell nach Thrombose- bzw. Embolie-/Ischämierisiko und stattgehabter Blutungsmanifestation festzulegen; Dabigatran prinzipiell 24 Stunden nach Idarucizumab-Gabe möglich • Merke: Kein Bridging mit niedermolekularem Heparin!
<p>Wirkung und Therapiehinweise</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Selektive Bindung von Dabigatran, renale Elimination des Bindungskomplexes • Keine Antagonisierung einer (dualen) Thrombozytenfunktionshemmung • Keine Wirkung auf Vitamin-K-Antagonisten oder Faktor-Xa-Hemmer • Keine Interaktionen mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten • Sofern notwendig, ist die Kombination mit PPSB, aktiviertem PPSB (FEIBA) oder rekomb. Faktor VIIa möglich 	

der ursprünglichen Erkrankung oder dem Ausmaß der ursprünglichen Blutung bedingt.

Praktische Anwendung

In den Vereinigten Staaten erfolgte die Zulassung von Idarucizumab im Oktober und in Europa im November 2015. In Deutschland steht Idarucizumab derzeit flächendeckend in Notaufnahmen von Krankenhäusern zur Verfügung. Für den klinischen Alltag ist es extrem wichtig, eine standardisierte Verfahrensanweisung (Standard Operating Procedure, SOP) für jedes Krankenhaus zu erstellen und alle Ärzte und das Personal von Notaufnahmen, die mit Polytraumen, Blutungen oder Notfalloperationen konfrontiert werden, über die Tatsache zu informieren, dass für Dabigatran ein spezifisches Gegenmittel zur Verfügung steht, wo es sich gekühlt befindet und wie es angewendet wird. Ein Beispiel für eine SOP findet sich in **Tabelle 2**.

Der indikationsgerechte Einsatz von Idarucizumab bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen sowie Notfalloperationen oder dringenden Eingriffen unter

Dabigatran setzt keine vorangehende Verfügbarkeit von Gerinnungswerten voraus. Allerdings ist die Veranlassung einer sachgerechten Gerinnungsanalytik im Rahmen der initialen Notfalldiagnostik und zur Überprüfung des Antagonisierungserfolgs zu empfehlen.

Anwendung in der Inneren Medizin

In der Inneren Medizin sind neben der Anwendung von Idarucizumab zur sofortigen Antagonisierung der Dabigatran-Wirkungen bei akuten gastrointestinalen Blutungen – insbesondere bei *Ulcus ventriculi et duodeni*, Divertikulitis oder Neoplasmen im Magen oder Kolon – vor allem Anwendungen in der kardiovaskulären Medizin vorstellbar. Dies betrifft zum einen die dringende Durchführung von Herzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder die notfallmäßige Durchführung von kardiochirurgischen Eingriffen. Dabei ist neben der notfallmäßigen koronaren Bypass-Operation auch die Durchführung von Aortenoperationen bei akuter Dissektion der Aorta ascendens und die notfallmäßige Klappen-Operation bei dekompensierten Patienten mit Endokarditis vorstellbar.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

In der Zwischenzeit werden aufgrund der negativen Ergebnisse der Bridging-Strategien im Zusammenhang mit Implantationen von Schrittmachern oder ICDs (implantable cardioverter-defibrillator) viele dieser Operationen unter fortgesetzter Antikoagulation durchgeführt. Dabei ist in Fällen mit ausgedehnter Hämotombildung im Bereich der OP-Felder oder der Entwicklung von Perikardergüssen nach intraatrialer beziehungsweise intraventrikulärer Sondenpositionierung die Verfügbarkeit eines sofort wirksamen Antidots für Dabigatran ein wichtiger Sicherheitsaspekt. Ähnliches gilt für die Ausbildung von Perikardergüssen bei einer unter voller Antikoagulation mit zusätzlicher Heparin-Gabe durchgeführten Ablationstherapie von atrialen oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Dabei kann der Einsatz von Idarucizumab bei Dabigatran-antikoagulierten Patienten den Verlauf der klinischen Komplikationen wesentlich zum Wohle der Patienten beeinflussen.

Anwendung in der Chirurgie und auf der Intensivstation

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos und der Planung einer elektiven Operation sind, neben einer dauerhaften antikoagulatorischen Medikation, verschiedene Faktoren zu beachten, die das Blutungsrisiko beeinflussen können (u.a. Art und Lokalisation des operativen Eingriffs, Begleiterkrankungen und Komedikation). Somit können beispielsweise Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko (z.B. Katarakt-Operationen, einfache Zahnextraktionen und andere kleinere Eingriffe in der Dentalchirurgie) ohne Unterbrechung der antikoagulatorischen Medikation mit Dabigatran umgesetzt werden. Operative Eingriffe mit mittlerem Blutungsrisiko (z.B. Endoskopien mit Biopsien) erfordern das rechtzeitige Absetzen von Dabigatran unter Beachtung der Nierenfunktion und Komedikation. Ist ein hohes Blutungsrisiko zu erwarten (z.B. abdominelle Chirurgie, spinale oder epidurale Anästhesie), müssen die Zeitintervalle zum Pausieren von Dabigatran, entsprechend internationalen Empfehlungen, vergrößert werden. Über die Anwendung rückenmarksnaher Regionalanästhesieverfahren bei bereits präoperativ erfolgter therapeutischer Gabe existieren für Dabigatran nur begrenzte Erfahrungen, sodass die Indikation zurückhaltend, und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse, erfolgen sollte.

Grundsätzlich müssen zur Abschätzung des Blutungsrisikos spezifische Faktoren, die mit der Einnahme von Dabigatran verbunden sind (verordnete/eingenommene Dosis, Zeitpunkt der Einnahme, Nierenfunktion) berücksichtigt werden. Beim Vorliegen einer normalen Nierenfunktion ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$) sind bei entsprechend kurzer Halbwertszeit von Dabigatran keine relevanten plasmatischen Konzentrationen bei einer Pausierung von 24 Stunden zu erwarten. Elektive Operationen ohne erhöhtes Blutungsrisiko können entsprechend zeitnah umgesetzt werden [10]. Im Rahmen von dringlichen Eingriffen sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine Intervention beziehungsweise ein operativer Eingriff gegebenenfalls um einige Stunden verschoben werden kann. Die Indikation für die Anwendung von Idarucizumab kann im Rahmen einer relevanten Blutung oder einer sofortigen Operation gestellt werden. Die Entscheidung zur Anwendung von Idarucizumab ergibt

sich primär aus der klinischen Situation und sollte nicht von laborchemischen Tests abhängig gemacht werden.

Dabei sollte die klinische Anwendung von Idarucizumab in ein gerinnungstherapeutisches, patientenbezogenes Gesamtkonzept integriert werden. Dies bedeutet auch, dass eine vorliegenden Koagulopathie entsprechend zielgerichtet mit Hämostatika, gegebenenfalls einer antifibrinolytischen Therapie bzw. bei klinischer Notwendigkeit mit allogenen Blutprodukten behandelt werden muss. Die Therapie mit Hämostatika bzw. Frischplasma beim blutenden Patienten dient dabei primär der Wiederherstellung der Hämostase und nicht der Beeinflussung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran.

Die Notwendigkeit einer strukturierten Vorgehensweise bei blutenden Patienten wurde auch in der Helsinki-Deklaration zur Patientensicherheit der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie hervorgehoben. Dabei wird auch die Einführung klinikspezifischer Protokolle zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen gefordert, die eine zielgerichtete und Algorithmen-basierte Therapie berücksichtigt. In diesem Zusammenhang kann die Anwendung eines viskoelastischen Verfahrens als Point-of-Care-taugliche (POCT) Methode (z.B. Thromboelastometrie) zur zeitnahen Abschätzung der Gerinnungssituation des blutenden Patienten hilfreich sein. Gegenwärtig erlauben diese Verfahren jedoch kein spezifisches Monitoring von Dabigatran oder der Faktor-Xa-Inhibitoren. Die klinische Anwendung von Idarucizumab bei einer elektiven Operation ist definitiv *keine* rechtfertigende Indikation und ist abzulehnen.

Im Rahmen dringlicher Interventionen, wie der Anlage zentralvenöser Zugänge, kann die Gabe von Idarucizumab in Erwägung gezogen werden. Dazu zählt beispielsweise die Anlage großlumiger Kanülen im Rahmen der Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Die Punktion zentralvenöser Gefäße ist ein Routineverfahren. Die Komplikationsrate kann durch die sonographisch gestützte Anlage zentralvenöser Zugänge reduziert werden.

Anwendung in der Neurologie

Intrazerebrale Blutungen unter einer oralen Antikoagulation sind eine gefürchtete Komplikation. Bei vorheriger Behandlung mit VKA liegt die Mortalitätsrate trotz Therapie mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten bei 42% bis 67% [14]. Zunächst wurde angenommen, dass die Mortalität unter Dabigatran höher sei, jedoch lag die Mortalitätsrate in der Zulassungsstudie bei 53%, unabhängig davon, ob die Patienten zuvor Vitamin-K-Antagonisten oder Dabigatran erhielten [9]. Die Blutungsrate hingegen war bei Dabigatran deutlich und signifikant geringer (0,36%/Jahr bei Warfarin und 0,08 bis 0,09% bei Dabigatran), ebenso die Rate tödlicher intrazerebraler Blutungen.

Allgemein verschlechtert sich der Zustand bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit intrazerebraler Blutung erst im weiteren klinischen Verlauf. Dies ist überwiegend auf das Größenwachstum des Hämatoms zurückzuführen. Von den Patienten mit intrazerebraler Blutung, die eine computertomographische Bildgebung innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn erhalten, zeigen 28% bis 38% eine Blutungszunahme von mehr als einem Drittel. Daher empfiehlt die 2015 aktualisierte AHA/ASA-Leitlinie

für das Management spontaner intrazerebraler Blutungen, diese Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren [11]. Patienten mit besonders hohem Risiko der Hämatomexpansion können mittels CT-Angiographie anhand eines Kontrastes innerhalb des Hämatoms (das sogenannte „spot sign“) erkannt werden.

Bisher stand für die Antagonisierung von Dabigatran bei diesen Patienten genau wie für die VKA die unspezifische Gabe von PPSB (Prothrombinkonzentrat) zur Verfügung. PPSB enthält die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, Faktor X, Faktor IX sowie die antithrombotisch wirkenden Faktoren Protein C und Protein S. Durch die sofortige Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran durch Idarucizumab ist zu erwarten, dass bei frühzeitiger Gabe zumindest bei einem Teil der Patienten mit intrazerebraler Blutung die Größenzunahme der Blutung verhindert werden kann. Evidenz hierfür ist allerdings ausstehend.

Subdurales Hämatom

Subdurale Hämatome machen etwa ein Drittel aller intrakraniellen Blutungen unter oraler Antikoagulation aus und haben eine Mortalität von rund 20%. Im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist das Risiko eines Subduralhämatoms zwar nur halb so groß, jedoch sollte auch hier eine schnelle Normalisierung der Gerinnung angestrebt werden [2].

Bei akuten subduralen Hämatomen mit raumfordernder Wirkung wird zudem üblicherweise eine rasche operative Entlastung durchgeführt. Je nach Dringlichkeit kann auf individueller Basis erwogen werden, bei Dabigatran-Patienten zur Aufhebung der Antikoagulation Idarucizumab zu verabreichen. Etwa 15 Minuten nach der Gabe von Idarucizumab kann mit der Bohrloch-Trepanation begonnen werden.

Bei chronisch-subduralen Hämatomen ohne Raumforderungswirkung ist in der Regel keine sofortige Operation notwendig. In diesen Fällen kann meist abgewartet werden, bis die Wirkung von Dabigatran in Abhängigkeit der Nierenfunktion abgeklungen ist.

Thrombolyse bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die mit Dabigatran behandelt werden

Wirksame Plasmaspiegel von Dabigatran stellen eine Kontraindikation für die systemische Thrombolyse mit rt-PA dar. Theoretisch kann bei Patienten mit ischämischem Insult und einer Indikation für die Thrombolyse Idarucizumab gegeben und kurz danach mit der Bolusgabe von rt-PA begonnen werden. Parallel dazu wird dann die Thrombinzeit oder die Dabigatran Konzentration mittels Haemoclot®-Test bestimmt. Ist diese normal, beziehungsweise die Dabigatran-Plasmakonzentration unter 50 ng/ml, wird die einstündige Infusion von rt-PA fortgesetzt. Ist die Thrombinzeit verlängert, wird die Gabe von rt-PA abgebrochen. Allerdings liegen hierzu bisher nur vereinzelte Fallberichte vor [1]. Vor einer generellen Empfehlung muss die Indikation streng gestellt und der Patient über den individuellen Heilversuch aufgeklärt werden. Bei einem proxima-

len Gefäßverschluss sollte alternativ die Thrombektomie ohne vorausgehende Thrombolyse erwogen werden.

Thrombektomie

Eine Antikoagulation, sei es mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs, stellt keine Kontraindikation für eine Thrombektomie mit Stent-Retrievern dar. Intrazerebrale Blutungskomplikationen im Rahmen der Thrombektomie sind zwar selten (0,9 bis 4,9%), können jedoch lebensbedrohlich sein, sodass in diesen Fällen die Antagonisierung mit Idarucizumab erfolgen sollte [15]. Idarucizumab kann auch eingesetzt werden, wenn es zu einem großen Hämatom im Bereich der Punktionsstelle in der Leiste kommt.

Dringende Liquordiagnostik

Besteht bei einem Patienten, der mit Dabigatran antikoaguliert wird, der Verdacht auf eine akute Meningitis mit Kopfschmerzen, hohem Fieber und Nackensteifigkeit sowie entsprechenden Laborparametern, kann die Wirkung von Dabigatran mit Idarucizumab antagonisiert werden und zehn Minuten später eine Liquorpunktion erfolgen.

Zwischenfazit

Für den klinischen Alltag ist es extrem wichtig, eine standardisierte Verfahrensanweisung für jedes Krankenhaus zum Einsatz von Idarucizumab zu erstellen. Zu den Anwendungsgebieten gehören unter anderen gastrointestinale Blutungen sowie im Bereich der Neurologie und Neurochirurgie intrazerebrale Blutungen, subdurale Hämatome und die Thrombektomie mit Stent-Retrievern. Auch eine dringende Liquordiagnostik unter Dabigatran kann den Einsatz von Idarucizumab rechtfertigen.

Die Entscheidung zur Anwendung von Idarucizumab in der Chirurgie ergibt sich primär aus der klinischen Situation und sollte nicht von laborchemischen Tests abhängig gemacht werden. Die klinische Anwendung von Idarucizumab bei einer *elektiven* Operation ist definitiv *keine* rechtfertigende Indikation.

Zukünftige Perspektiven und fehlende Daten

Leider wurde in der RE-VERSE-AD-Studie nicht systematisch bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen eine Kontroll-Bildgebung durchgeführt, um zu überprüfen, ob es nach der Gabe von Idarucizumab genauso häufig zu einer Größenzunahme einer parenchymatösen Hirnblutung kommt, wie sie bei der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten zu beobachten ist. Desgleichen gibt es zwar jetzt schon anekdotische Berichte über die Antagonisierung von Dabigatran bei Patienten, die systemisch lysiert werden. Hier müssen aber zunächst prospektiv die Fälle mit ihren potenziellen Blutungskomplikationen erfasst werden.

Interessenkonflikterklärung

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

Harald Darius hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten sowie Forschungsunterstützung erhalten von: Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis und Pfizer.

Andreas Greinacher hat Honorare für Advisory Boards von BMS, Instrumentation Laboratory, für Vorträge von Aspen, Boehringer Ingelheim, Macopharma, BMS, Chromatec und Forschungsunterstützung von Biomarin/Prosen, Chromatec, Macopharma, Boehringer Ingelheim, Rovi, Janssen Research & Development und Biokit erhalten.

Oliver Grottke erhielt Studienförderung von Boehringer Ingelheim, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk und Nycomed sowie Honorare für Referate von CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Bayer, Baxalta, Pfizer, Portola, Octapharma und Sanofi.

Christoph Kleinschnitz: Vortragshonorare, Honorare für Beratertätigkeit und Forschungsunterstützung von: Bayer Vital, BMS, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Biogen, Daiichi-Sankyo, Eisai, Ever Pharma, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Rache, Siemens, Stago, Teva.

Hanno Riess: Honorare für Advisory Boards und Symposiumsvorträge von Aspen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire.

Joachim Röther: Honorare für Advisory Boards und Symposiumsvorträge von Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca, Medtronic.

Christoph Cyrill Eschenfelder und Joanne van Ryn sind Mitarbeiter von Boehringer Ingelheim.

Idarucizumab, a reversal agent for dabigatran

Dabigatran is a direct thrombin inhibitor for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and the prevention and treatment of deep vein thrombosis. Idarucizumab is a humanized Fab fragment of a humanized monoclonal antibody with a high affinity for dabigatran. Idarucizumab is used in dabigatran treated patients with life-threatening or uncontrolled bleeding or in need of urgent surgery or intervention. As shown in an interim analysis of the ongoing RE-VERSE AD study idarucizumab is effective and well tolerated and normalizes abnormal coagulation parameters within a short time interval.

Key words: Anticoagulation, bleeding complications, dabigatran, idarucizumab, reversal agent, vitamin-K antagonists

Literatur

1. Berrouschot J, Stoll A, Hogh T, Eschenfelder CC. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a stroke patient receiving dabigatran anticoagulant after antagonization with idarucizumab. *Stroke* 2016;47:1936–8.
2. Connolly BJ, Pearce LA, Hart RG. Vitamin K antagonists and risk of subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2014;45:1672–8.

3. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015;132:2412–22.
4. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115:15–20.
5. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;113:943–51.
6. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680–90.
7. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet* 2016; DOI 10.1007/s40262-016-0417-0.
8. Glund S, Stangier J, van Ryn J, Schmohl M, et al. Restarting dabigatran etexilate 24 h after reversal with idarucizumab and redosing idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1654–6.
9. 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.
10. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507.
11. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032–60.
12. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133:1145–51.
13. Kwong JS, Lam YY, Yan BP, Yu CM. Bleeding of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular drugs and therapy. Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:23–35.
14. Le Roux P, Pollack CV Jr., Milan M, Schaefer A. Race against the clock: overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2014;121(Suppl):1–20.
15. Palaniswami M, Yan B. Mechanical thrombectomy is now the gold standard for acute ischemic stroke: Implications for routine clinical practice. *Interv Neurol* 2015;4:18–29.
16. Pollack CV Jr., Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114:198–205.
17. Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
18. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
19. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013;121:3554–62.
20. Schiele F, van Ryn J, Litzenger T, Ritter M, et al. Structure-guided residence time optimization of a dabigatran reversal agent. *Mabs* 2015;7:871–80.
21. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292–303.
22. van Ryn J, Grottke O, Spronk H. Measurement of dabigatran in standardly used clinical assays, whole blood viscoelastic coagulation, and thrombin generation assays. *Clin Lab Med* 2014;34:479–501.

Tedizolidphosphat

Neue Arzneimittel
PraxisCheck
 in der Diskussion

Bei akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen mit grampositiven Erregern

Ingo Stock, Bonn

Tedizolidphosphat wurde im März 2015 von der European Medicines Agency zur Behandlung Erwachsener mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen. In entsprechenden klinischen Studien erwies sich Tedizolidphosphat gegenüber einer Standardtherapie mit Linezolid als nicht unterlegen. Tedizolid zeigt eine gute Aktivität gegen zahlreiche grampositive Bakterien mit und ohne Multiresistenz, kann einmal täglich appliziert werden und ist nach den bisherigen Erkenntnissen gut verträglich.

Arzneimitteltherapie 2016;34:318–20.

Bei der Therapie schwerer Erkrankungen durch grampositive Bakterien mit multiplen Antibiotika-Resistenzen stehen derzeit nur noch wenige wirksame Antiinfektiva zur Verfügung. Eine dieser Substanzen ist Linezolid, ein oral oder intravenös applizierbares Oxazolidinon-Derivat, das auch bei Erkrankungen durch multiresistente Problemkeime wie Methicillin-resistente Staphylokokken (z. B. *Staphylococcus aureus* [MRSA], *S. epidermidis* [MRSE]) und Enterokokken (z. B. Vancomycin-resistente *Enterococcus-faecium*-Stämme [VRE]), eingesetzt werden kann. Obschon nur wenige Stämme dieser Bakterien gegenüber der Substanz resistent sind und das Risiko einer Resistenzentwicklung unter einer Linezolid-Therapie gering ist, hat die Substanz auch Nachteile. Hierzu gehören unter anderem die zweimal tägliche Applikation sowie einige Nebenwirkungen, insbesondere hämatologische Effekte, bei längerer Anwendung auch Neuropathien. Problematisch ist zudem, dass das horizontal übertragbare „Multiresistenz-Gen“ *cfz*, das für eine 23S rRNA methylierende Transferase kodiert, auch eine Resistenz gegen Linezolid vermitteln kann.

Mit Tedizolidphosphat (Sivextro®, Cubist®) wurde 2014 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ein neuartiges Oxazolidinon-Prodrug bei der Behandlung von akuten bakteriellen Haut- und Weichgewe-

bsinfektionen mit grampositiven Erregern, die gegenüber der Substanz als sensibel zu bewerten sind, zugelassen [4, 11]. 2015 wurde die Substanz auch von der European Medicines Agency (EMA) bei der Therapie Erwachsener mit akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen. Tedizolidphosphat, das in vivo durch Phosphatasen rasch und vollständig zu seinem aktiven Metaboliten Tedizolid umgesetzt wird, zeigt eine gute Aktivität gegen zahlreiche grampositive Bakterien, kann einmal täglich appliziert werden und ist nach den bisherigen Erkenntnissen gut verträglich.

Wirkungsmechanismus und Struktur

Wie alle Oxazolidinone inhibiert auch Tedizolid die bakterielle Proteinbiosynthese durch Bindung an die 23S-ribosomale RNA der 50S-Untereinheit des Ribosoms. Diese Bindung verhindert die Bildung des 70S-ribosomalen Initiationskomplexes und damit die Translation bakterieller Proteine. Das Tedizolid-Molekül weist im Vergleich zu Linezolid eine modifizierte Seitenkette an der C5-Position im Oxazolidinon-Ring, ein verändertes C- und ein zusätzliches D-Ring-System auf (Abb. 1). Hieraus resultieren zusätzliche Bindungsinteraktionen mit der Peptidyltransferase-Region der 50S-Untereinheit, eine stärkere RNA-Anbindung und eine verbesserte antibakterielle Aktivität [11].

Pharmakokinetik

Tedizolid kann oral oder parenteral und aufgrund einer mittleren Halbwertszeit von elf Stunden einmal täglich appliziert werden. Die Substanz zeigt eine lineare Pharma-

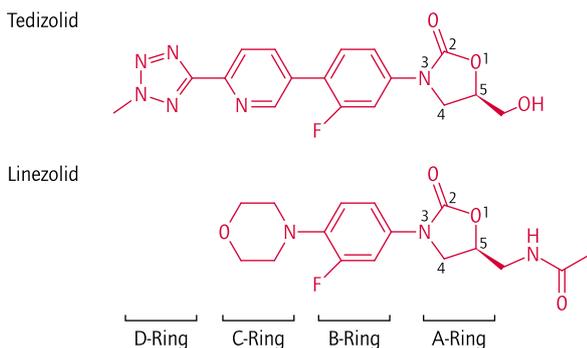


Abb. 1. Struktur von Tedizolid und Linezolid [mod. nach 11]

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

kokinetik und bei oraler Gabe eine hohe Bioverfügbarkeit (etwa 90%); maximale Plasmaspiegel werden nach drei Stunden erreicht [4]. Die Exkretion erfolgt vorwiegend über die Leber als inaktives, nicht zirkuläres Sulfat-Konjugat; 18% der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden [6]. Eine Dosisanpassung bei Patienten mit renalen oder hepatischen Störungen ist nicht erforderlich [3].

In-vitro-Aktivität und Resistenz

Tedizolid zeigt eine sehr gute In-vitro-Aktivität gegen alle humanpathogenen Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken, einschließlich multiresistenter Phänotypen. Vancomycin-resistente *S. aureus* (VRSA), MRSA, MRSE- und VRE-Stämme werden ebenso erfasst wie Pneumokokken mit multiplen Resistenzen [1, 7, 11]. Tedizolid ist zudem gegen Linezolid-resistente MRSA- und Enterococcus-Stämme, deren Resistenz auf der Expression des *cfi*-Gens beruht, aktiv [11]. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist allerdings die Abwesenheit ribosomaler Mutationen, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Oxazolidinonen bedingen. Eine gute In-vitro-Aktivität von Tedizolid wurde zudem gegen *Mycobacterium tuberculosis* (einschließlich Isoniazid- und Rifampicin-resistente Stämme), manche *Nocardia*-Arten und einige grampositive Anaerobier (z. B. *Clostridium*-Spezies) beschrieben [4, 10, 11].

Wie bei anderen Oxazolidinonen wird auch unter Tedizolid eine spontane Resistenzentwicklung nur selten beobachtet. Gegen Tedizolid sekundär resistente Stämme sind bislang äußerst selten. In einer In-vitro-Studie, in der über 3000 zu *S. aureus* (darunter 700 MRSA), Streptococcus-Arten und Enterococcus faecalis gehörende Stämme untersucht wurden, die 2014 in medizinischen Zentren Lateinamerikas, Osteuropas und Asiens isoliert worden waren, war kein Stamm Tedizolid-resistent [7]. Linezolid zeigte in der Studie dieselbe klinische Wirksamkeit, allerdings waren die für Tedizolid ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) durchweg niedriger. Im Vergleich zu Linezolid niedrigere MHK-Werte werden für Tedizolid in zahlreichen Studien gegen die Stämme nahezu aller untersuchten grampositiven Bakterien dokumentiert [1, 4, 7, 11].

Klinische Anwendung und Toxizität

In ESTABLISH-1 [8] und ESTABLISH-2 [5], zwei randomisierten Doppelblindstudien der Phase III, wurde die Nichtunterlegenheit der einmal täglichen Gabe von Tedizolid (200 mg) über sechs Tage im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe von Linezolid (600 mg) über zehn Tage bei der Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen nachgewiesen. Beide Studien definierten als *primären Endpunkt* eine frühe klinische Antwort (nach 48 bis 72 Stunden). Während in ESTABLISH-1 orale Formulierungen getestet wurden, wurden in ESTABLISH-2 parenterale Formulierungen (mit einer oralen sequenziellen Therapie nach initialer klinischer Antwort) eingesetzt. In zwei weiteren Phase-III-Studien wird derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit von Tedizolid bei der Behandlung von Pneumonien evaluiert [11]. Alle bislang verfügbaren Studien belegen eine gute Verträglichkeit von Tedizolid. Als häufigste unerwünschte Wirkun-

gen traten Übelkeit (bis zu 21%), Kopfschmerzen (bis zu 21%), Diarrhö (bis zu 9%), und Erbrechen (bis zu 7%) auf [4, 5, 8, 11]. Die Daten der oben genannten Phase-III-Studien zur Behandlung von Haut- und Weichgewebeeinfektionen zeigten, dass unter Tedizolid signifikant weniger hämatologische Veränderungen und weniger gastrointestinale unerwünschte Wirkungen auftraten als unter Linezolid [5, 8]. Im Tiermodell wurden bei Langzeitwendung von Tedizolid keine neuropathologischen Veränderungen beobachtet [9]. Auch in einer Studie mit gesunden Probanden wurden unter einem oralen Tedizolid-Regime (10 Tage täglich 200 mg) keine Neuropathien registriert [2].

Fazit

Durch seine In-vitro-Aktivität gegen zahlreiche grampositive Erreger einschließlich MRSA, seine einmal tägliche Anwendung, eine orale und parenterale Applikationsform, die kurze Therapiezeit und ein im Vergleich zu Linezolid günstigeres Nebenwirkungsprofil ist Tedizolidphosphat als attraktives Agens bei akuten bakteriellen Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit grampositiven Erregern mit und ohne Multiresistenz zu bewerten.

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



Interessenkonflikterklärung

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Tedizolid phosphate for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections due to Gram-positive pathogens

Tedizolid phosphate is a novel oxazolidinone prodrug that has been recently approved by the United States FDA and European Medicines Agency for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) caused by susceptible Gram-positive pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Two phase III clinical trials have shown non-inferiority of a once-daily tedizolid 200 mg dose for 6–10 days versus twice-daily 600 mg linezolid (standard regimen) for the treatment of ABSSSIs. With its excellent in vitro activity against a wide variety of Gram-positive bacteria, convenient once-daily dosing, a short 6-day course of therapy, availability of both oral and intravenous routes of administration, and an adverse effect profile that appears to be more favourable than linezolid, tedizolid is as an attractive agent for treatment of ABSSSIs due to Gram-positive pathogens with and without multidrug resistance.

Key words: Tedizolid phosphate, linezolid, skin structure infections, Gram-positive bacteria, multidrug resistance.

Literatur

- Baek JY, Kang CI, Kim SH, Ko KS, et al. In vitro activity of tedizolid phosphate against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85:218–20.

2. Fang E, Munoz K, Prokocimer P. Neurologic and ophthalmologic safety results with 10-day dosing of tedizolid phosphate. Abstract 916, 43rd Society of Critical Care Medicine Critical Care Congress, San Francisco, 2014.
3. Flanagan S, Minassian SL, Morris D, Ponnuraj R, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6471–6.
4. Hui Y, Xiaoju L. Tedizolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1051–60.
5. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696–705.
6. Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 2014;42:1275–84.
7. Pfaller MA, Flamm RK, Jones RN, Farrell DJ, et al. Activity of tedizolid and linezolid as determined by the reference broth microdilution method against 3032 gram-positive bacterial isolates collected in Asia-Pacific, Eastern Europe and Latin American countries (2014). *Antimicrob Agents Chemother* 2016, June 27; pii: AAC.00881–16. [Epub ahead of print].
8. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, et al. Tedizolid phosphate vs. linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559–69.
9. Schlosser MJ, Hosako H, Radovsky A, Butt MT, et al. Lack of neuropathological changes in rats administered tedizolid phosphate for nine months. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:475–81.
10. Vera-Cabrera L, Gonzalez E, Rendon A, Ocampo-Candiani J, et al. In vitro activities of DA-7157 and DA-7218 against *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3170–2.
11. Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015;75:253–70.

Tedizolidphosphat

Aus Expertensicht

Jürgen Baumann und Torsten Schroeder, Ostfildern

Arzneimitteltherapie 2016;34:320–1.

Neue Arzneimittel

PraxisCheck

in der Diskussion

Als Auslöser bakterieller Infektionen der Haut- und Weichgewebe kommen unterschiedliche pathogene Erreger infrage, am häufigsten werden *Staphylococcus aureus* und β -hämolisierende Streptokokken nachgewiesen. Inzwischen werden die meisten purulenten Infektionen in den USA durch MRSA außerhalb des Krankenhauses verursacht. Auch in Europa wird eine zunehmende Inzidenz von Infektionen durch MRSA registriert, allerdings mit großen regionalen Unterschieden.

Tedizolid ist nach Linezolid der zweite Vertreter eines Oxazolidinon-Antibiotikums und zur Behandlung akuter Haut- und Weichgewebeanfektionen bei Erwachsenen zugelassen. Tedizolid ist gegen grampositive Erreger wirksam, wie *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin- und Linezolid-resistenter Stämme, *Streptococcus pyogenes*, Enterokokken, einschließlich *Enterococcus faecium*, sowie Koagulase-negative Staphylokokken.

Einfachere Anwendung und weniger Nebenwirkungen

In den Phase-III-Studien ESTABLISH-1 und ESTABLISH-2 [1, 2] waren Patienten mit Phlegmone, Erysipel, Wundinfektion oder Hautabszess eingeschlossen, deren Infektionen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch grampositive Erreger verursacht worden waren. Die Therapiedauer von sechs Tagen mit Tedizolid gegenüber zehn Tagen mit Linezolid und die Übereinstimmung zwischen dem Surrogatparameter des frühen klinischen Ansprechens und der klinischen

Wirksamkeit 7 bis 24 Tage nach Therapie geben Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten nach kurzer intravenöser Therapie und einer Beobachtungsdauer von 48 bis 72 Stunden eine ambulante Weiterführung mit oraler Sequenztherapie möglich sein könnte. In ESTABLISH-1 erhielten die Patienten initial die orale Form, in ESTABLISH-2 wurde meist nach der ersten parenteralen Gabe auf Tabletten mit hoher oraler Bioverfügbarkeit umgestellt.

Die einmal tägliche Gabe und die fehlende Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind Vorteile in der praktischen Anwendung von Tedizolid. Die im Vergleich zu Linezolid geringere Substanzmenge und verkürzte Therapiedauer bei gleicher klinischer Wirksamkeit scheinen wesentlich für das bisher beobachtete günstige Nebenwirkungsprofil hinsichtlich gastrointestinaler Störwirkungen und Thrombozytopenien verantwortlich zu sein. Blutbildkontrollen sind bei der maximalen Therapiedauer von sechs Tagen mit Tedizolid nicht erforderlich.

Apotheker Jürgen Baumann, Fachapotheker für Klinische Pharmazie und Arzneimittelinformation, Zentralapotheke der Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Paracelsusweg 1, 73760 Ostfildern

Prof. Dr. med. Torsten Schroeder, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Hedelfinger Str. 166, 73760 Ostfildern

Keine Anwendung bei begleitenden gramnegativen Erregern oder chronischen Wunden

In der Fachinformation finden sich keine Hinweise für ein Vorgehen bei Patienten mit schweren Haut- und Weichgewebeeinfektionen und gleichzeitigem Nachweis von oder Verdacht auf eine begleitende Infektion durch gramnegative Erreger. Die antibiotische Therapie mit Tedizolid von intensivmedizinisch bedeutsamen nekrotisierenden, gangränösen Formen der Haut- und Weichgewebeeinfektionen mit erweitertem Erregerspektrum ist deshalb nicht indiziert. Patienten mit Verbrennungswunden, chronischen Wunden, wie infiziertes diabetisches Fußsyndrom, Infektionen unter Beteiligung der Knochen und Gelenke, Patienten mit Neutropenie oder schwerer Immunsuppression waren von den Studien ausgeschlossen. Da nur wenige Patienten mit gleichzeitiger Bakteriämie in die Studien eingeschlossen waren, ist der Nutznachweis bei dieser Gruppe noch nicht erbracht. Zur Behandlung von Infektionen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock liegen ebenfalls keine Erfahrungen vor.

Neue Option bei intermediärer Empfindlichkeit gegen Glykopeptide und Linezolid-Resistenzen

Die klinischen Erfahrungen mit Tedizolid beschränken sich zurzeit im Wesentlichen noch auf die Studien der Phasen II und III und eine Behandlungsdauer von sechs Tagen. Deshalb ist eine sorgfältige Abwägung therapeutischer Alternativen weiter geboten. Nach der Leitlinie zum Management von Haut- und Weichgewebeeinfektionen der Infectious Diseases Society of America aus 2014 [3] sollen nicht-eitrige Infektionen wie Phlegmone oder Erysipel kalkuliert mit Antibiotika mit möglichst engem Wirkungsspektrum behandelt werden. Bei MRSA-Infektionen nennt die Leitlinie

nach Vancomycin die bakterizid wirksamen Antibiotika Daptomycin, Ceftarolin, Cotrimoxazol und die bakteriostatisch wirksamen Antibiotika Linezolid, Clindamycin und Doxycyclin als Alternativen.

Durch Infektionen mit multiresistenten Bakterien, wie *S. aureus* mit intermediärer Empfindlichkeit gegen Glykopeptide und den erst sehr vereinzelt aufgetretenen Linezolid-Resistenzen bei Koagulase-negativen Staphylokokken, wächst aber der Bedarf an neuen Substanzen wie Tedizolid.

Potenzial für Kostenersparnis

Die durchschnittlichen Arzneimittelkosten für die orale und intravenöse Behandlung mit Tedizolid über sechs Tage beziehungsweise mit Linezolid über zehn Tage sind ähnlich hoch. Eine valide pharmakoökonomische Evaluation von Tedizolid unter den Bedingungen des deutschen Gesundheitswesens liegt noch nicht vor. Die orale Applikation und die sechstägige Therapiedauer, die den stationären Aufenthalt verkürzen könnten, weisen aber auf eine mögliche Kostenersparnis hin.

Interessenkonflikterklärung

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Literatur

1. Moran GJ, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696–705.
2. Prokocimer P, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559–69.
3. Stevens DL et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10–52.

Arzneimitteltherapie - Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology

Das metastasierte Nierenzellkarzinom –
Neue Behandlungsperspektiven

Anti-CD38-Antikörper Daratumumab –
Rezidiertes und refraktäres multiples Myelom

Therapiehinweise

Antiarrhythmika

Kein eindeutiger Vorteil von Amiodaron oder Lidocain bei präklinischer Reanimation

Antiarrhythmika wie Amiodaron oder Lidocain werden bei präklinischem Herzstillstand bei Kammerflimmern mit frustanem Defibrillationsversuch sowie bei pulsloser ventrikulärer Tachykardie verwendet. Ein Nachweis für eine überlegene Langzeit-Überlebensrate fehlte bislang jedoch. Eine nordamerikanische Studie widmete sich nun dieser Fragestellung. Signifikante Vorteile der bei der präklinischen Reanimation verwendeten Antiarrhythmika Amiodaron und Lidocain gegenüber Placebo in Bezug auf die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden nicht festgestellt.

In Nordamerika sterben etwa 300 000 Menschen pro Jahr an einem Herzstillstand, der außerhalb des Krankenhauses stattfindet. Oft handelt es sich hierbei um Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardien, die trotz Defibrillation persistieren oder nach Schockabgabe wiederkehren. Hier hat sich die Gabe von Amiodaron gegenüber Lidocain oder Placebo bewährt. Die Wiederherstellung des Spontankreislaufes wurde bei Patienten nach Gabe von Amiodaron schneller erreicht, sodass diese Patienten eine bessere Chance hatten, das Krankenhaus lebend zu erreichen [1, 2]. Der Effekt auf die Überlebensrate bei Entlassung aus dem Krankenhaus und auf den neurologischen Status bei Entlassung wurde von Mai 2012 bis Oktober 2015 in einer Studie aus Nordamerika untersucht.

Studiendesign

Für diese Studie wurden Daten von 55 Rettungswachen an zehn verschiedenen Standorten in Nordamerika gesammelt, die am Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) teilnehmen. Zu den eingeschlossenen 3026 Studienteilnehmern zählten Erwachsene über 18 Jahre, die einen nichttraumatischen Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses erlitten hatten, ausgelöst durch Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie (Tab. 1). Das Vorhandensein eines intraossären oder

intravenösen Zugangs für die Gabe der Antiarrhythmika wurde als Einschlusskriterium vorausgesetzt. Die Studienmedikamente Lidocain, Amiodaron und Kochsalzlösung wurden in identisch aussehende Päckchen mit jeweils drei identischen Spritzen verpackt. In jeder Spritze befanden sich 3 ml einer farblosen Flüssigkeit, die entweder 150 mg Amiodaron, 60 mg Lidocain oder eine reine Kochsalzlösung enthielten. Durch einen Zahlencode ließ sich das Medikament später identifizieren. Diese Päckchen wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die teilnehmenden Rettungsdienste verteilt. Nach einem oder mehreren frustanen Defibrillationsversuchen bei Patienten mit Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie und nach Gabe eines Vasopressors kamen die beschriebenen Päckchen zum Einsatz. 974 Patienten der Studie erhielten Amiodaron, 993 Studienteilnehmer erhielten Lidocain und 1059 Patienten erhielten die Kochsalzlösung als Placebo. Abhängig vom geschätzten Patientengewicht wurden ein oder zwei Spritzen verabreicht. Bei Versagen der initialen Dosis des Studienmedikaments und nach weiteren Defibrillationsversuchen konnte eine erneute Dosis (2. bzw. 3. Spritze) des Medikaments verabreicht werden. Beim Erreichen der Klinik waren hiermit die für die Studie relevanten Interventionen abgeschlossen. Die Ver-

Tab. 1. Studiendesign [Kudenchuk et al. 2016]

Erkrankung	Herzstillstand bei VF oder pVT
Studienziel	Nachweis eines Überlebensvorteils bei Gabe von Amiodaron oder Lidocain bei Patienten mit präklinischem Herzstillstand
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	Aufnahmekriterien (n=3026): <ul style="list-style-type: none"> • Volljährigkeit • Nicht-traumatischer Herzstillstand bei VF oder pVT außerhalb des Krankenhauses, der durch ein Rettungsteam des Resuscitation Outcomes Consortium (ROC) behandelt wurde • Fortwährendes oder wiederkehrendes VF/pVT nach ≥ 1 Defibrillation(en) • Zugang i.v. oder i.o.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron: 1. Dosis 300 mg (gewichtssabh.), falls erforderlich erneute Gabe von 150 mg (n=974) • Lidocain: 1. Dosis 120 mg (gewichtssabh.), falls erforderlich erneute Gabe von 60 mg (n=993) • Kochsalzlösung: 1. Dosis 6 ml (gewichtssabh.), falls erforderlich erneute Gabe von 3 ml (n=1059)
Primärer Endpunkt	Überleben bis zur Entlassung
Sekundärer Endpunkt	Entlassung mit gutem neurologischen Status, mit einem modifizierten Rankin Score ≤ 3
Sponsor	Universität von Washington
Studienregisternummer	NCT01401647 (ClinicalTrials.gov)

i.o.: intraossär; i.v. intravenös; pVT: pulslose ventrikuläre Tachykardie; VF: Kammerflimmern

sorgung im Krankenhaus wurde zwar erfasst, die klinische Behandlung erfolgte jedoch nicht standardisiert, alle drei Patientengruppen durften ab Einlieferung sowohl mit Amiodaron als auch mit Lidocain behandelt werden. Der primäre Endpunkt der Studie war das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Als zweiten Endpunkt wählte man einen guten neurologischen Status bei Entlassung, mit

Tab. 2. Ergebnisse in der Per-Protokoll-Population [Kudenchuk et al. 2016]

Endpunkt	Amiodaron	Lidocain	Placebo	Amiodaron vs. Placebo	Lidocain vs. Placebo	Amiodaron vs. Lidocain
	[n/N (%)]			[PP Unterschied (95%-KI); p-Wert]		
Primärer Endpunkt: Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	237/970 (24,4)	233/985 (23,7)	222/1056 (21,0)	3,2 (-0,4; 7,0); 0,08	2,6 (-1,0; 6,3); 0,16	0,7 (-3,2; 4,7); 0,70
Sekundärer Endpunkt: Neurologischer Status, mod. Rankin-Score ≤ 3	182/967 (18,8)	172/984 (17,5)	175/1055 (16,6)	2,2 (-1,1; 5,6); 0,19	0,9 (-2,4; 4,2); 0,59	1,3 (-2,1; 4,8); 0,44

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl; PP: Prozentpunkte

einem Score von 0–3 auf der modifizierten Rankin-Skala, entsprechend dem Erhalt einer Selbstständigkeit im Alltag mit allenfalls geringer Unterstützung.

Keine signifikanten Unterschiede in den drei Behandlungsgruppen

Die allgemeinen Reanimationsbedingungen waren in allen drei Gruppen ähnlich. Nach 19,3±7,4 Minuten und nach durchschnittlich drei Defibrillationen erhielten die Patienten die erste Dosis des Studienmedikaments. 24,4% der Patienten, die Amiodaron erhalten hatten, überlebten bis zur Krankenhausentlassung. In der Lidocain-Gruppe waren es 23,7% der Patienten, in der Placebo-Gruppe 21% (Tab. 2). Der Unterschied in der Überlebensrate zwischen Amiodaron und Placebo lässt sich mit 3,2% ausdrücken (Tab. 2). Im Vergleich von Lidocain vs. Placebo erhielt man einen Unterschied von 2,6 Prozentpunkten, der Unterschied in der Überlebensrate bei Amiodaron vs. Lidocain betrug 0,7 Prozentpunkte. Es zeigten sich keine signifikanten Vorteile bezüglich des primären Endpunktes in einer der drei Behandlungsgruppen.

Neurologischer Status ähnlich

Die Überlebensrate mit einem guten neurologischen Status (sekundärer Endpunkt) betrug in der Amiodaron-Gruppe 18,8%, in der Lidocain-Gruppe 17,5% und in der Placebo-Gruppe 16,6% (Tab. 2). Es konnten somit auch für das Erreichen des sekundären Endpunktes keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei einer Subgruppe der Patienten, bei denen der plötzliche Herztod von Augenzeugen beobachtet wurde und somit möglicherweise früher eine kar-

diopulmonale Reanimation mit kürzerer Ischämiezeit eingeleitet wurde, zeigten die Antiarrhythmika allerdings signifikante Vorteile (p=0,05): Die Überlebensrate bei Gabe von Amiodaron (27,7%) oder von Lidocain (27,8%) lag gegenüber Placebo (22,7%) höher.

Diskussion

In der Studie zeigte sich zwar kein Vorteil in der Überlebensrate bei Entlassung aus dem Krankenhaus für die Antiarrhythmika, jedoch konnte sowohl ein positiver Effekt auf die An-

Herzinsuffizienz

Kein Vorteil einer dualen RAS-Blockade mit Aliskiren

Aufgrund der positiven Wirkung der ACE-Hemmer auf die Mortalität und die Hospitalisierungsrate in der Herzinsuffizienztherapie [1] wurde versucht, neue Therapieansätze in der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems zu finden. Mit der Kombination des direkten Renin-Inhibitors Aliskiren mit einem ACE-Hemmer erhofften sich die Autoren der *ATMOSPHERE-Studie*, die Mortalität und die Hospitalisierung bei chronischem Herzversagen weiter reduzieren zu können. In dieser aktuellen Studie konnte ein Vorteil der dualen Blockade jedoch nicht belegt werden.

Renin-Inhibitoren wirken ebenso wie die ACE-Hemmer und die Angiotensin-Rezeptorblocker hemmend auf das Renin-Angiotensin-System (RAS). Durch die Hemmung werden die blutdrucksteigenden Wirkungen des RAS wie Vasokonstriktion, Erhöhung der Aldosteronsekretion und die erhöhte renale Natrium- und Wasserretention vermindert. Durch die direkte Hemmung von Renin wird die Umwandlung von

zahl der notwendigen Defibrillationen nach Gabe des Medikaments als auch auf die Überlebensrate bis zur Einlieferung ins Krankenhaus nachgewiesen werden. Die Autoren der Studie vermuten, dass eine größere Anzahl an Studienteilnehmern erforderlich gewesen wäre, um signifikante Vorteile der Antiarrhythmika für die Überlebensrate bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nachweisen zu können.

Quelle

Kudenchuk PJ, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2016;374:1711–22.

Literatur

1. Dorian P, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002;346:884–90.
2. Kudenchuk PJ, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999;341:871–8.

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Tab. 1. Studiendesign von ATMOSPHERE [McMurray et al. 2016]

Erkrankung	Chronische Herzinsuffizienz NYHA II-IV
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Aliskiren sowie der Kombination Aliskiren/Enalapril bezüglich Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Studientyp/-phase	Interventionsstudie/Phase III
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, parallel
Eingeschlossene Patienten	Herzinsuffizienz NYHA II-IV, Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, BNP-Konzentration im Plasma > 150 pg/ml (n=7016)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Enalapril Monotherapie 5–10 mg zweimal täglich (n=2336) • Aliskiren Monotherapie 300 mg einmal täglich (n=2340) • Kombinierte Therapie (n=2340)
Primäre Endpunkte	Herztod oder Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz
Sekundärer Endpunkt	Eine Änderung innerhalb von zwölf Monaten im Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT00853658 (ClinicalTrials.gov)

NYHA: New York Heart Association

Duale RAS-Hemmung mit Komplikationen verbunden

Allerdings zeigte sich bereits in der *ALTITUDE-Studie* ein Anstieg von Komplikationen für bestimmte Patientengruppen bei einer dualen RAS-Hemmung mit Aliskiren und einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker.

Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I oder Typ II und bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfälle, Synkopen, Hyperkaliämien und Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen. Für diese beiden Patientengruppen hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Warnung vor der dualen RAS-Hemmung herausgegeben [2]. Novartis Pharma

Tab. 2. Ergebnisse von ATMOSPHERE [nach McMurray et al. 2016]

	Kombination (N=2340)	Aliskiren (N=2340)	Enalapril (N=2336)	Kombination vs. Enalapril	Aliskiren vs. Enalapril
	n (%)			HR/Unterschied (95%-KI); p-Wert	
Primärer Endpunkt: Kardiovaskulär bedingter Tod oder erste stationäre Aufnahme	770 (32,9)	791 (33,8)	808 (34,6)	0,93 (0,85–1,03); 0,17	0,99 (0,90–1,10); 0,91
Sekundärer Endpunkt: Änderung im KCCQ innerhalb von 12 Monaten	-5,04 \pm 0,56	-6,03 \pm 0,57	-5,01 \pm 0,55	-0,03 (-1,56; 1,50); 0,97	-1,02 (-2,56; 0,52); 0,20

HR: Hazard-Ratio; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Gesamtanzahl

brachte hierzu 2012 einen Rote-Hand-Brief heraus [4].

Studiendesign

Die *ATMOSPHERE-Studie* (Tab. 1) ist eine der größten Studien, die zur Therapie der Herzinsuffizienz bislang durchgeführt wurden. Die Daten dieser randomisierten Doppelblindstudie wurden über eine mediane Follow-up-Zeit von 36,6 Monaten in 43 Ländern erhoben. Eingeschlossen waren Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association) II–IV mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35%, die bereits mit einem ACE-Hemmer in stabiler Dosierung behandelt wurden. 7016 Patienten, die in der Run-in-Phase beide Medikamente gut vertragen hatten, wurden nun im Verhältnis 1:1:1 randomisiert in drei Behandlungsgruppen eingeteilt. 2336 Patienten bekamen zweimal täglich 5–10 mg Enalapril, weitere 2340 Patienten nahmen einmal täglich 300 mg Aliskiren und 2340 Patienten bekamen die kombinierte Therapie.

Als primärer Endpunkt wurde ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer verschlechterten Herzinsuffizienz oder der Tod durch Herzkreislaufversagen festgelegt.

Studienergebnisse

In den drei Studiengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Erreichen des primären Endpunktes (Tab. 2). In der Gruppe der kombinierten Therapie trat der primäre Endpunkt bei 32,9% der Studienteilnehmer auf, in der Gruppe der Enalapril-Monotherapie waren es 34,6%. Hieraus ergab sich ein Hazard-Ratio von

0,93 (Tab. 2). Im Vergleich der Enalapril-Gruppe mit der Gruppe der Aliskiren-Monotherapie, in der der primäre Endpunkt bei 33,8% auftrat, ergab sich ein Hazard-Ratio von 0,99.

Fazit

Ein signifikanter Vorteil sowohl der dualen RAS-Hemmung als auch der Aliskiren-Monotherapie konnte nicht nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte sich in der Gruppe der kombinierten Therapie ein höheres Risiko für symptomatische Blutdruckabfälle (13,8% vs. 11%, $p=0,005$), erhöhte Serum-Creatinin-Werte (4,1% vs. 2,7%, $p=0,009$) und ein erhöhter Kaliumspiegel (17,1% vs. 12,5%, $p<0,001$).

Der Erstautor der *ATMOSPHERE-Studie*, Professor John McMurray, hält einen therapeutischen Sättigungseffekt in der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems für wahrscheinlich, wodurch sich auch die Ergebnisse der *ATMOSPHERE-Studie* erklären ließen.

Aufnahme von Sacubitril/Valsartan in die aktuelle Leitlinie

Seit November 2015 ist ein neues Medikament zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion in der EU zugelassen. Hierbei handelt es sich um eine Kombination des AT₁-Blockers Valsartan mit dem Neprilysin-Hemmer Sacubitril. In der *PARADIGM-HF-Studie*, deren Erstautor ebenfalls McMurray ist, konnte eine Überlegenheit gegenüber dem ACE-Hemmer Enalapril nachgewiesen werden, sodass diese Studie vorzeitig abgebrochen wurde [3]. Die guten Er-

gebnisse dieser Studie führten dazu, dass die Kombination von Valsartan mit Sacubitril in die aktualisierte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology ESC aufgenommen wurde. Demgegenüber sahen die Leitlinienautoren nach den enttäuschenden Ergebnissen der *ATMOSPHERE-Studie* keine Indikation für den Renin-Inhibitor Aliskiren [5].

Quelle

McMurray JJV, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374:1521–32.

Literatur

1. CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
2. EMA. PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system. Online unter www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002066.jsp&mid=WC0b01ac058004d5 (Zugriff am 01.06.2016).
3. McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition vs. enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
4. Novartis Pharma: wichtige Informationen zu neuen Gegenanzeigen und Warnhinweisen bei der Anwendung Aliskiren-haltiger Arzneimittel in Kombination mit Inhibitoren des An-

- giotensin konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB). Online unter www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120227.pdf (Zugriff am 01.06.2016).
5. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehw128. Online unter <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/05/19/eurheartj.ehw128.full.pdf> (Zugriff am 01.06.2016).

Dr. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse
Cholesterol- und Blutdrucksenkung bei Personen mit intermediärem Risiko

Statine (HMG-CoA-Reductasehemmer) schützen vor kardiovaskulären Ereignissen bei Menschen mit bestehendem intermediärem Risiko. Eine Blutdrucksenkung mit Candesartan/Hydrochlorothiazid reduziert jedoch nicht die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, so das Ergebnis der kürzlich veröffentlichten HOPE-3-Studie. Ist damit das Konzept der „Polypille für alle“ gescheitert?

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen weltweit zu rund 18 Millionen Todesfällen pro Jahr und ebenso vielen nichttödlichen kardiovaskulären Ereignissen. Erhöhte LDL-Cholesterolverwerte und erhöhter Blutdruck spielen als Risikofaktoren dabei eine große Rolle, indem sie zusammen rund zwei Drittel des populationsbezogenen Gesamtrisikos ausmachen. In diversen Studien konnte eindeutig der Nutzen einer Blutdrucksenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie mit Endorganschäden oder mit vaskulären oder renalen Erkrankungen nachgewiesen werden. Aber auch Personen ohne diese Risiken mit einem systolischen Blutdruck ≥ 160 mm Hg profitieren von einer Blutdrucksenkung. Ähnlich sind die Daten zur Senkung von LDL-Cholesterol bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hypercholesterolemie, Hypertonie, vaskulären Erkrankungen oder erhöhten Entzündungsmarkern. Heute ist die kombinierte Therapie zur Blutdruck- und Cholesterolsenkung

bei Hochrisikopatienten allgegenwärtig und zeigt synergistische Effekte in der Risikoreduktion. Es ist bislang unklar, inwieweit eine Primärprävention bei Menschen mit mittlerem kardio-

vaskulärem Risiko und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung sinnvoll ist. Die Antwort auf diese Frage sollte die HOPE-3(Heart outcomes prevention evaluation)-Studie liefern, die in drei Teilen im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurde.

Studiendesign

Bei HOPE-3 (Tab. 1) handelt es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Langzeitstudie in einem 2x2-faktoriellen Design (Prüfung zweier unabhängiger Faktoren jeweils einzeln und die Kombination daraus). Eingeschlossen wurden 14 682 Männer ≥ 55 Jahre und Frauen ≥ 65 Jahre ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung und

Tab. 1. HOPE-3-Studie [www.clinicaltrials.gov]

Erkrankung	Primärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen bei Menschen mit intermediärem Risiko
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch, international
Studienphase	Phase IV
Studienteilnehmer	12 705
Intervention	2 x 2-faktorielles Design Rosuvastatin 10 mg; Candesartan/Hydrochlorothiazid 16 mg/12,5 mg; Placebo
Koprimärer Endpunkt	1. Tod durch kardiovaskuläres Ereignis, nichttödlicher Myokardinfarkt/Schlaganfall 2. Revaskularisierung, Herzinsuffizienz, Reanimation nach Herzstillstand (zusätzlich zu den Ereignissen unter 1.)
Sekundäre Endpunkte	Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Angina pectoris, Diabetes, andere
Sponsor/Mitarbeit	Canadian Institutes of Health Research Astra Zeneca (nicht an der Auswertung beteiligt)
Studienregisternummer	NCT00468923 (ClinicalTrials.gov)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Studienergebnisse

	Rosuvastatin 10 mg	Candesartan/HCT 16 mg/12,5 mg	Rosuvastatin 10 mg + Candesartan/HCT 16 mg/12,5 mg
1. Koprimärer Endpunkt	Verum: 3,7% (235 von 6361) Placebo: 4,8% (304 von 6344) HR 0,76 (95%-KI 0,64–0,91) p=0,002	Verum: 4,1% (260 von 6356) Placebo: 4,4% (279 von 6349) HR 0,93 (95%-KI 0,79–1,10) p=0,40	Verum: 3,6% (113 von 3180) Placebo: 5,0% (157 von 3168) HR 0,71 (95%-KI 0,56–0,90) p=0,005
2. Koprimärer Endpunkt	Verum: 4,4% (277 von 6361) Placebo: 5,7% (363 von 6344) HR 0,75 (95%-KI 0,64–0,88) p<0,001	Verum: 4,9% (312 von 6356) Placebo: 5,2% (328 von 6349) HR 0,95 (95%-KI 0,81–1,11) p=0,51	Verum: 4,3% (136 von 3180) Placebo: 5,9% (187 von 3168) HR 0,72 (95%-KI 0,57–0,89) p=0,003

HCT: Hydrochlorothiazid; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall

mit mindestens einem Risikofaktor (erhöhtes Taille/Hüft-Verhältnis, niedriges HDL, Nicotin-Abusus, Dysglykämie, frühzeitige familiäre Koronarerkrankungen in der Anamnese oder leichte Nierenfunktionseinschränkung). Frauen zwischen 60 und 64 Jahren mit mindestens zwei Risikofaktoren wurden ebenfalls eingeschlossen. Während einer vierwöchigen Run-in-Phase erhielten alle Teilnehmer 10 mg Rosuvastatin und eine Fixkombination aus 16 mg Candesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT). 12 705 Teilnehmer (86,5%) durchliefen die Run-in-Phase erfolgreich und wurden danach jeweils auf Verum oder Placebo randomisiert. Aufgrund des Studiendesigns entstanden vier unterschiedliche Arme:

- Candesartan/HCT 16 mg/12,5 mg + Rosuvastatin 10 mg (n=3180)
- Candesartan/HCT 16 mg/12,5 mg + Placebo (n=3176)
- Placebo + Rosuvastatin 10 mg (n=3181)
- Placebo + Placebo (n=3168)

Zusätzlich erhielten alle Teilnehmer eine individuelle Beratung über eine gesunde Lebensweise.

Das mediane Follow-up betrug 5,6 Jahre. Der erste koprimäre Endpunkt bestand aus Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, nichttödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall, der zweite koprimäre Endpunkt beinhaltete zusätzlich Revaskularisierung, Herzinsuffizienz und Reanimation nach Herzstillstand.

Studienergebnisse

Sowohl unter der Kombinationstherapie mit Candesartan/HCT und Rosuvastatin als auch unter der Statin-Monotherapie war der Eintritt der koprimären Endpunkte relativ zu Placebo signifi-

kant reduziert (erster koprimärer Endpunkt: -29% beziehungsweise -24%; zweiter koprimärer Endpunkt: -28% bzw. -25%; Tab. 2). Unter einer alleinigen blutdrucksenkenden Therapie konnte das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse jedoch nicht signifikant reduziert werden. Lediglich Patienten im oberen Drittel mit einem systolischen Ausgangswert von $\geq 143,5$ mmHg (im Mittel $154,1 \pm 8,9$ mmHg) profitierten von einer Blutdrucksenkung.

Die Therapien wurden allgemein gut vertragen. Unter Rosuvastatin traten erwartungsgemäß geringfügig mehr Muskelschmerzen auf als unter Placebo (5,8% vs. 4,7%; p=0,005). Katarakt-Operationen waren unter dem Statin ebenfalls signifikant häufiger als unter Scheinmedikation (3,8% vs. 3,1%; p=0,02). Unter Candesartan/HCT traten Hypotension, Schwindel und Benommenheit häufiger auf als unter Placebo (3,4% vs. 2,0%; p<0,001). Ähnliche Raten an unerwünschten Wirkungen traten in der Kombinationstherapie auf.

Diskussion

Die HOPE-3-Studie zeigt, welchen Stellenwert eine medikamentöse Primärprävention bei Menschen mit intermediärem kardiovaskulärem Risiko hat. Die Wirkung von Statinen (Rosuvastatin) ist belegt, jedoch liegt die NNT (Number needed to treat) beim ersten koprimären Endpunkt bei 91. In Relation zur Dauer der Studie müssten also pro Jahr 510 Menschen mit mittlerem Risiko behandelt werden, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern. Ein protektiver Effekt einer Blutdrucksenkung ist in dieser Population nicht zu erkennen, lediglich Teilnehmer mit einem Ausgangswert von $\geq 143,5$ mmHg können von einer an-

tihypertensiven Therapie profitieren. Der Unterschied zu den blutdrucksenkenden Ergebnissen der ACCORD-Studie bzw. der kürzlich veröffentlichten SPRINT-Studie ist wohl damit zu erklären, dass in diese Typ-2-Diabetiker beziehungsweise Patienten mit höherem Ausgangsrisiko eingeschlossen waren. Im Gegensatz dazu war die HOPE-3 auch keine Treat-to-target-Studie. Der fehlende Effekt der Blutdrucksenkung könnte auch der relativ niedrigen Dosis der antihypertensiven Kombination geschuldet sein. Eine stärkere Blutdrucksenkung hätte man sich aber wahrscheinlich mit einer erhöhten Rate an unerwünschten Wirkungen erkaufte.

Das Prinzip der „Polypille für alle“ ist damit nur teilweise belegt. Einer individuellen Therapie (insbesondere bei der Blutdruckeinstellung), auch unter Berücksichtigung von nicht pharmakologischen Maßnahmen, sollte in der Prävention bei niedrigem Risiko der Vorzug gegeben werden.

Quellen

- Yusuf S, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2032–43.
- Yusuf S, I. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2021–31.
- Lonn EM, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2009–20.

Dr. Matthias Desch,
Wien

Ischämischer Schlaganfall

Sichere Therapie auch mit reduzierter Alteplase-Dosis möglich?

Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall wird bis zu viereinhalb Stunden nach Symptombeginn eine intravenöse Lyse durchgeführt. Dafür wird das Thrombolytikum Alteplase (rt-PA) in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht gegeben. Eine gefürchtete Komplikation dieser Therapie sind intrazerebrale Blutungen, weshalb in vielen asiatischen Ländern die Alteplase-Dosis auf 0,6 mg/kg Körpergewicht reduziert wurde. Die ENCHANTED-Studie zeigt nun, dass diese niedrige Dosierung mit einer höheren Überlebensrate einhergeht.

Aufgrund der Ergebnisse der Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) [1] wird in Japan und anderen asiatischen Ländern Alteplase in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls verwendet, während in Europa und den USA eine Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht üblich ist. In J-ACT traten weniger intrazerebrale Blutungen auf, als bei japanischen Patienten zu erwarten gewesen wären. Allerdings gab es keine randomisierte Vergleichsgruppe, sodass die Aussagekraft der Studie begrenzt ist.

Internationale Studie

Mit ENCHANTED (Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) (Tab. 1) wurde nun eine randomisierte Studie durchgeführt, um zu

zeigen, dass eine niedrige Alteplase-Dosierung mindestens so effektiv ist wie die Standarddosis bei gleichzeitiger Reduzierung der Risiken. Dafür wurden 3310 Patienten mit akutem Schlaganfall auf die zwei verschiedenen Alteplase-Dosierungen (0,6 vs. 0,9 mg/kg Körpergewicht) randomisiert. 63% der Patienten stammten aus einem asiatischen Land, die weiteren Patienten aus Südamerika (10%) oder Europa und Australien (27%). Alle Patienten wurden innerhalb von 4,5 Stunden lysiert, nachdem eine intrazerebrale Blutung durch Computer- oder Kernspintomographie ausgeschlossen worden war. Das primäre Ziel der Studie war, eine Nichtunterlegenheit der niedrigen Alteplase-Dosis gegenüber der höheren Dosis nachzuweisen. Der primäre Endpunkt war ein Score zwi-

Tab. 2. Modifizierte Rankin-Skala [3]

Schweregrad	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit
2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
3	Mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	Schwerer Apoplex. Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
5	Invalidisierender Apoplex. Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
6	Apoplex mit tödlichem Ausgang

schen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin-Skala (Tab. 2) 90 Tage nach Therapie.

Studienziel verfehlt

Unter der niedrigen Alteplase-Dosierung zeigten 855 von 1607 Patienten (53,2%) einen Score zwischen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin-Skala. Nach Gabe der Standarddosis waren dies 817 von 1599 Patienten (51,1%). Der numerische Vorteil der niedrigen Dosierung war zu klein, um deren Nichtunterlegenheit in der modifizierten Rankin-Skala zu belegen (Odds-Ratio [OR] 1,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,95–1,25; p=0,51 für Nichtunterlegenheit).

Nach den Ergebnissen einer Post-hoc-Analyse scheinen von der niedrigen Alteplase-Dosis insbesondere Patienten zu profitieren, die mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt sind.

Aber weniger intrazerebrale Blutungen

Dem verfehlten Studienziel steht die niedrigere Rate intrazerebraler Blutungen gegenüber. Im Vergleich zur Standarddosis führte die niedrigere Dosis von Alteplase bei nur 17 von 1654 Patienten (1,0%) zu einer intrazerebralen Blutung, während unter der Standarddosis 35 von 1643 Patienten (2,1%) betroffen waren (OR 0,48; 95%-KI 0,27–0,86; p=0,01).

Tab. 1. Studiendesign von ENCHANTED (Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) [nach Anderson CS, et al.]

Erkrankung	Ischämischer Schlaganfall
Studienziel	Nachweis der Nichtunterlegenheit einer Alteplase-Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht gegenüber einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht
Studientyp	Nichtunterlegenheitsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, international, randomisiert, prospektiv, offen
Eingeschlossene Patienten	3310 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Alteplase 0,6 mg/kg Körpergewicht (n = 1654) Alteplase 0,9 mg/kg Körpergewicht (n = 1643)
Primäre Endpunkte	Modifizierter Rankin Score zwischen 2 und 6 am 90. Tag nach der Therapie
Sekundäre Endpunkte	Symptomatische intrazerebrale Blutung, Nachweis einer intrazerebralen Blutung in der Computertomographie, Tod, Behinderung, neurologische Verschlechterung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Einzug in ein Seniorenheim, Beanspruchung eines Pflegedienstes
Sponsor	National Health and Medical Research Council of Australia, the Stroke Association of the United Kingdom, the National Council for Scientific and Technological Development of Brasil, the Ministry for Health, Welfare, and Family Affairs of South Korea

Und niedrigere Mortalität

Auch die Mortalität lag bei Patienten, welche die Standarddosis erhalten hatten, höher. Nach sieben Tagen waren 5,3% von ihnen verstorben, in der Patientengruppe mit niedriger Dosierung lediglich 3,6% (OR 0,67; 95%-KI 0,48–0,94; p=0,02). Nach 90 Tagen konnte dieser Vorteil noch tendenziell nachgewiesen werden. Es waren 8,5% der Patienten, die mit der niedrigen Alteplase-Dosis lysiert worden waren, verstorben – im Gegensatz zu 10,3% der Empfänger der Standarddosis (OR 0,80; 95%-KI 0,63–1,01; p=0,07). Alle weiteren sekundären Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen.

Fazit der Studienautoren

Nach Ansicht der Studienautoren ist die niedrigere Mortalität unter der niedrigen Alteplase-Dosis ein deutlicher Vorteil dieser Therapie. In einer Presseerklärung [2] zur Studie erklärt Prof. Craig Anderson: „Wenn wir die Dosis reduzieren, bleiben die meisten Vorteile der Therapie unter Standarddosis erhalten, aber wir haben signifikant weniger Blutungen und eine bessere Überlebensrate. Insgesamt könnte dieser Ansatz tausenden von Menschen das Leben retten.“

Quelle

Anderson CS, et al. Low-dose versus standard dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 2016;374:2313–23.

Literatur

1. Yamaguchi T, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006;37:1810–5.
2. Presseerklärung des George Institute for Global Health, Australia vom 10.05.2016: Major new global study identifies a safer treatment of acute stroke. Online unter <http://www.georgeinstitute.org.au/media-releases/major-new-global-study-identifies-a-safer-treatment-of-acute-stroke> (Zugriff am 07.07.2016).
3. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60, II: prognosis. Scot Med J 1957;2:200–15.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Diabetes mellitus

Erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die Kombination von DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen

Um langfristig Komplikationen bei Typ-2-Diabetikern zu vermeiden, sollte eine normnahe Einstellung des Blutzuckers erfolgen. Gerade ältere Diabetiker erleiden jedoch häufig Hypoglykämien, die zu Krankenhauseinweisungen führen, die Lebensqualität einschränken und für Stürze mit nachfolgenden Frakturen verantwortlich sind. DPP-4-Inhibitoren haben ein geringes Hypoglykämie-Risiko. Werden sie allerdings mit Sulfonylharnstoffen kombiniert, erhöht sich das Hypoglykämie-Risiko um 50 %, wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt.

DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe unterscheiden sich im Wirkungs-

mechanismus (Abb. 1) und bezüglich ihres Einflusses auf die Insulinsekre-

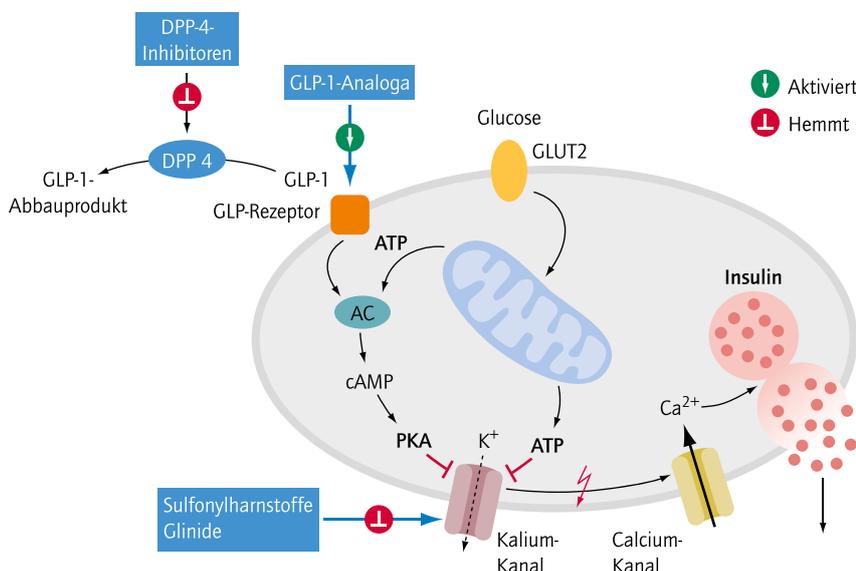


Abb. 1. DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen nur bei erhöhten Blutzuckerwerten die Insulinausschüttung

Tab. 1. Studiendesign [nach Salvo F, et al.]

Erkrankung	Diabetes mellitus Typ 2
Studienziel	Risiko des Auftretens von Hypoglykämien
Studientyp	Metaanalyse
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, parallel
Eingeschlossene Patienten	6546 Patienten
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • DPP-4-Inhibitor + Sulfonylharnstoff (n=4020) • DPP-4-Inhibitor + Placebo (n=2526)
Sponsor	-

tion. DPP-4-Inhibitoren hemmen nach Nahrungsaufnahme das Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4), weshalb die im Darm gebildeten Inkretine ihre physiologische blutzuckerregulierende Wirkung länger entfalten können. Während DPP-4-Inhibitoren nur bei erhöhten Blutzuckerwerten wirken, erhöhen Sulfonylharnstoffe die Insulinfreisetzung unabhängig vom Blutzuckerspiegel und steigern damit auch das Hypoglykämie-Risiko.

Zehn RCT wurden ausgewertet

In der vorliegenden Metaanalyse (Tab. 1) wurden zehn randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ausgewertet, um das Ausmaß von Hypoglykämien unter einer Kombinationstherapie mit DPP-4-Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen zu bestimmen. Eingeschlossen wurden 6546 Typ-2-Diabetiker, von denen 4020 einen DPP-

4-Inhibitor (Alogliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin oder Vildagliptin) plus Sulfonylharnstoff erhalten hatten und 2526 Typ-2-Diabetiker statt des DPP-4-Inhibitors ein Placebo. In vier Studien wurde zusätzlich mit Metformin therapiert, in zwei Studien war die Gabe von Insulin möglich. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 12 und 76 Wochen.

Absolutes Risiko von 12 %

In der Sulfonylharnstoff-Gruppe entwickelten 479 Diabetiker eine Hypoglykämie, entsprechend einem absoluten Risiko von 11,9%. Von den 479 Patienten hatten 311 die volle DPP-4-Inhibitor-Dosis erhalten, 67 eine niedrige Dosis, bei 101 war die Dosierung nicht bekannt. Im Gegensatz dazu entwickelten in der Placebo-Gruppe nur 169 Diabetiker eine Hypoglykämie, entsprechend einem absoluten Risiko von 6,7%. Die Kombinationstherapie hatte damit ein um 52% erhöhtes Risiko für Hypoglykämien.

Die Number needed to harm (NNH) – also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden muss, damit eine zusätzliche Hypoglykämie auftritt –

betrug 17 (95%-Konfidenzintervall [KI] 11–30) bei einer Behandlungsdauer von sechs Monaten oder weniger. Bei einer Therapiedauer von über sechs bis zwölf Monaten lag die NNH bei 15 (95%-Konfidenzintervall [KI] 9–26), bei einer Therapiedauer über einem Jahr bei 8 (95%-KI 5–15).

Wurden nur die Typ-2-Diabetiker betrachtet, die die volle Dosis DPP-4-Inhibitoren einnahmen, stieg das Risiko einer Hypoglykämie bei gleichzeitiger Therapie mit Sulfonylharnstoffen um 66% (Risk-Ratio 1,66; 95%-KI 1,34–2,06). Die NNH betrug dann je nach Einnahmezeitraum 13 (95%-KI 8–15), 11 (95%-KI 7–22) und 7 (95%-KI 4–13). Eine niedrige DPP-4-Dosierung zeigte ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko von 33%, dieses war jedoch nicht signifikant (Risk-Ratio 1,33; 95%-KI 0,92–1,94).

Fazit

Das Risiko von Hypoglykämien steigt um über 50%, wenn sowohl Sulfonylharnstoffe als auch DPP-4-Inhibitoren zur Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2 eingenommen werden gegenüber der alleinigen Therapie mit Sulfonyl-

harnstoff. Dies entspricht einer Hypoglykämie unter 17 behandelten Typ-2-Diabetikern innerhalb der ersten sechs Therapiemonate. Auch milde bis moderate Hypoglykämien sollten ernst genommen werden. Zwar sind diese nicht lebensbedrohlich, führen aber zu häufigeren kardiovaskulären Erkrankungen, vermehrten Krankenhauseinweisungen sowie einer erhöhten Mortalität der Patienten. Die Autoren der Studie raten ausdrücklich dazu, die bereits bestehende Empfehlung zu beachten, Sulfonylharnstoffe in ihrer Dosierung zu reduzieren, wenn gleichzeitig DPP-4-Inhibitoren eingenommen werden. Eine gute HbA_{1c}-Kontrolle sollte nicht mit dem Risiko vermehrter Hypoglykämien erkauf werden.

Quelle

Salvo F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulfonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i2231.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Lang wirkende Opioide

Sterblichkeit durch unerwünschte Wirkungen erhöht

Die Verordnung lang wirkender Opioide für nicht durch Krebs bedingte chronische Schmerzen geht im Vergleich zur Verordnung von analgetisch wirkenden Antiepileptika und zyklischen Antidepressiva mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit einher. Dies ergab eine retrospektive Kohortenstudie mit Versicherungsdaten aus Tennessee.

Schon länger ist bekannt, dass eine Zunahme von Opioid-Verordnungen mit einem Anstieg an Todesfällen durch Überdosierung einhergeht. Aber nicht nur Überdosierungen, sondern auch verschiedene unerwünschte Wirkungen wie Atmungsstörungen, kardiovaskuläre Reaktionen, psychomotorische, endokrine, gastrointestinale oder immunologische Effekte können das Sterberisiko der Patienten erhöhen.

Daher wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie mit Versicherungsdaten aus Tennessee das Sterberisiko von

Patienten untersucht, die wegen nicht durch Krebserkrankungen bedingten chronischen Schmerzen lang wirkende Opioide, analgetisch wirkende Antikonvulsiva oder niedrig dosierte zyklische Antidepressiva erhielten (Tab. 1). In der Studie wurden die Daten der Patienten analysiert, die zwischen 1999 und 2012 eine Therapie mit lang wirkenden Opioiden, Antiepileptika oder zyklischen Antidepressiva begonnen hatten. Um Medikations-assoziierte Todesfälle besser erkennen zu können, waren Patienten mit Krebserkrankun-

Tab. 1. Studiendesign [Ray WA, et al. 2016]

Erkrankung	Chronische, nicht Krebsbedingte Schmerzen
Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie
Studienteilnehmer	Patienten, die zwischen 1999 und 2012 eine Therapie mit lang wirkenden Opioiden, Antiepileptika oder zykl. Antidepressiva begonnen hatten
Kohorten (gematcht)	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid-Verschreibung (n=22 912) • Vergleichsverordnung (n=22 912)
Endpunkt	Gesamtsterblichkeit

gen ausgeschlossen. Die Todesursachen wurden anhand der Totenscheine analysiert.

Im Untersuchungszeitraum gab es 23 308 neue Verschreibungen für lang wirkende Opioide und 131 883 neue Verschreibungen für die Vergleichsmedikamente. Nach dem Matching enthielt die analysierte Kohorte 22 912 neue Verschreibungen für Opioide und eine gleiche Zahl an Vergleichsverordnungen.

Tab. 2. Sterblichkeit [nach Ray WA, et al. 2016]

	Opioid-Gruppe		Vergleichsgruppe		Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall); p-Wert
	Todesfälle	Inzidenz ¹	Todesfälle	Inzidenz ¹	
Gesamt	185	167,1	87	107,9	1,64 (1,26-2,12); p<0,001
Außerhalb Krankenhaus	154	139,1	60	74,4	1,9 (1,40-2,58); p<0,001
Überdosierung (unbeabs.)	34	30,7	7	8,7	3,37 (1,47-7,70); p=0,004
Andere Ursache	120	108,4	53	65,7	1,72 (1,24-2,39); p=0,001
Kardiovaskulär	79	71,4	36	44,6	1,65 (1,10-2,46); p=0,02
Respiratorisch	10	9,0	3	3,7	3,00 (0,81-11,09); p=0,10
Äußere Ursache (außer Überdosierung)	19	17,2	11	13,6	1,15 (0,54-2,47); p=0,72
Andere	12	10,8	3	3,7	3,72 (1,04-13,30); P=0,04
Im Krankenhaus	31	28,0	37	33,5	1,00 (0,59 - 1,69); p>0,99

¹ pro 10 000 Personenjahre

Häufigste Indikation chronische Rückenschmerzen

Die Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt, 60% waren Frauen. Die meisten litten unter chronischen Rückenschmerzen (75%), anderen muskuloskeletalen Schmerzen (63%) und abdominalen Schmerzen (18%). Viele Patienten waren zuvor mit kurz wirkenden Opioiden behandelt worden. Am häufigsten wurden Morphin SR, Gabapentin und Amitriptylin verordnet.

Bei Patienten in der Opioid-Gruppe waren nach einer Nachbeobachtungszeit von 176 Tagen 185 Todesfälle

aufgetreten, unter der Vergleichsmedikation war es nach einer Nachbeobachtungszeit von 128 Tagen zu 87 Todesfällen gekommen (Tab. 2). Das Hazard-Ratio für die Gesamtsterblichkeit betrug 1,64 mit einer Risikodifferenz von 68,5 zusätzlichen Todesfällen pro 10 000 Personenjahren bei Opioidgebrauch. Das erhöhte Sterberisiko unter Opioiden war vor allem auf die außerhalb des Krankenhauses aufgetretenen Todesfälle zurückzuführen, wovon 120 versus 53 Todesfälle nicht auf einer Überdosierung beruhten (Tab. 2). An kardiovaskulären Ursachen starben 79 Patienten der Opioid-

und 36 Patienten der Kontrollgruppe. Das Sterberisiko unter Opioiden war vor allem in den ersten 30 Tagen der Therapie mit einer HR von 4,16 hoch (53 vs. 13 Todesfälle).

Fazit

Die Studienergebnisse unterstützen die vor Kurzem publizierten Leitlinien der Centers for Disease Control and Prevention, dass für chronische nicht Krebs-bedingte Schmerzen bevorzugt nichtopioid-haltige Analgetika eingesetzt werden sollten. Bei einem Teil der Patienten überwiegt jedoch der Nutzen einer Therapie mit lang wirkenden Opioiden das leicht erhöhte Sterberisiko. Die Therapieentscheidung muss daher auf einer sorgfältigen Prüfung von Ursachen und Schwere der Schmerzen sowie einer Diskussion mit dem Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie basieren.

Quelle

Ray WA, et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. JAMA 2016;315:2415-23.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Geburtshilfe

Atosiban und Nifedipin mit vergleichbarer Wirksamkeit in der Geburtsmedizin

Bei einer drohenden Frühgeburt hat es sich bewährt, die Geburt um mindestens 48 Stunden zu verzögern, um eine fetale Lungenreife mit Glucocorticoiden für ein verbessertes neonatales Outcome einzuleiten. Für eine Tokolyse können verschiedene Arzneimittel verwendet werden. Uneinigkeit herrscht jedoch bislang über das Mittel der Wahl, das sowohl das beste maternale als auch das beste neonatale Outcome bietet. In der APOSTEL-III-Studie haben die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit des Calciumkanalblockers Nifedipin mit dem Oxytocininhibitor Atosiban verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Eine Frühgeburt, definiert als eine Geburt vor der 37. + 0. Schwangerschaftswoche (SSW), kann erhebliche Auswirkungen auf das Kind und die gesamte Familie haben. Sie trägt mit 50% zur neonatalen Morbidität und mit 50 bis 75% zur perinatalen Mortalität bei. In

den Industriestaaten mit hohem Einkommen liegt die Inzidenz der Frühgeburt bei 5 bis 13%, weltweit werden jährlich etwa 15 Millionen Kinder zu früh geboren.

Die Ursachenbekämpfung der drohenden Frühgeburt ist problematisch, da

es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Um das neonatale Outcome zu verbessern, wird vor der 34. + 0. SSW versucht, die Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden zu verlängern, damit eine Lungenreifeinduktion durchgeführt werden kann. Zur Tokolyse können fünf verschiedene Wirkstoffgruppen verwendet werden. Davon haben Beta-Sympathomimetika und Prostaglandinsynthesehemmer an Bedeutung verloren, da sie ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil haben. Magnesiumsulfat wirkt zwar neuroprotektiv, die tokolytische Wirksamkeit wird aber angezweifelt. Die Behandlung mit einem Calciumkanalblocker wird off Label durchgeführt, da die Wirkstoffgruppe trotz nachgewiesener Wirksamkeit nicht zur Behandlung von vorzeitiger Wehentätigkeit zugelassen ist. Oxytocinantagonisten sind in der EU zugelassen und werden aufgrund geringer Nebenwirkungen

Tab. 1. Studiendesign von APOSTEL III (Assessment of perinatal outcome after specific tocolysis in early labour) [nach 1]

Erkrankung	Drohende Frühgeburt
Studienziel	Vergleich der Wirksamkeit einer Tokolyse mit Nifedipin oder Atosiban
Studientyp	Interventionsstudie, Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert
Eingeschlossene Patienten	Volljährige Schwangere mit drohender Frühgeburt in der 25. bis 34. SSW (n=503 Frauen)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin-Gruppe (n=248 Frauen, n=297 Babys): initial 20 mg per os in der ersten Stunde, danach 20 mg alle 6 Stunden für die nächsten 47 Stunden • Atosiban-Gruppe (n=255 Frauen, n=294 Babys): Bolusinjektion 6,75 mg i.v. in einer Minute, danach 18 mg/Std. für 3 Stunden, danach Erhaltungsdosis von 6 mg/Std. für 45 Stunden
Primärer Endpunkt	Zusammengesetzt aus verschiedenen Markern für neonatale Morbidität
Sekundäre Endpunkte	Zeit bis zur Geburt, Gestationsalter bei Geburt, Anzahl der Tage mit Beatmungshilfe und auf der neonatalen Intensivstation, Überlebenszeit des Kindes außerhalb des Krankenhauses (gezählt ab einem Gestationsalter von 37 Wochen), mütterliche Nebenwirkungen
Sponsor	ZonMw (the Netherlands Organisation for Health Research and Development)
Studienregisternummer	NTR2947 (Dutch Clinical Trial Registry)

eingesetzt. In Deutschland wird die Leitlinie zur drohenden Frühgeburt derzeit überarbeitet.

Die APOSTEL-III-Studie vergleicht die Wirksamkeit des Oxytocin-inhibitors Atosiban mit der des Calciumantagonisten Nifedipin, da diese beiden Wirkstoffe die beste Effizienz im Verhältnis zu Nebenwirkungen besitzen sollen. In drei kleineren Studien, die ebenfalls Atosiban und Nifedipin verglichen haben, zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse.

Studiendesign

In die APOSTEL-III-Studie (Tab. 1) wurden 503 volljährige Patientinnen mit einer Einlings- oder Mehrlingschwangerschaft eingeschlossen, die in der 25. bis 34. SSW Zeichen einer drohenden Frühgeburt zeigten. Hierzu gehörten eine verkürzte Zervixlänge von ≤ 10 mm, die Kombination aus einer verkürzten Zervixlänge < 30 mm und einem positiven Fibronectin-Test sowie ein vorzeitiger Blasensprung. Zu den Ausschlusskriterien gehörten unter anderem Anzeichen von fetalem Stress oder Zeichen fetaler Pathologien. Die primären Endpunkte setzen sich aus verschiedenen Komplikationen zusammen, die zu einem schlechten neonatalen Outcome führen. Hierzu zählen die bronchopulmonale Dysplasie, die periventrikuläre Leukomalazie $> \text{Grad } 1$, intrazerebrale Blutungen $> \text{Grad } 2$, nekrotisierende Enterokolitis

$> \text{Stufe } 1$, klinisch nachgewiesene Sepsis und Todesfälle im Krankenhaus.

Studienergebnisse

Von 297 Kindern in der Nifedipin-Gruppe erfüllten 42 (14%) die Kriterien des primären Endpunkts, in der Atosiban-Gruppe waren es 45 (15%) von insgesamt 294 Kindern (relatives Risiko [RR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,61–1,37). Hierbei kamen die einzelnen Komplikationen etwa gleich oft in den beiden Gruppen vor. Lediglich bei der bronchopulmonalen Dysplasie und der Todesrate zeigten sich geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Nifedipin-Gruppe waren 11 Kinder von einer bronchopulmonalen Dysplasie betroffen, in der Atosiban-Gruppe dagegen 21 Kinder (RR 0,55; 95%-KI 0,27–1,15). 16 Kinder starben in der Nifedipin-Gruppe, sieben Kinder in der Atosiban-Gruppe (RR 2,2; 95%-KI 0,91–5,33). Eine unabhängige Expertengruppe konnte keinen direkten Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den Todesfällen feststellen.

155 Kinder aus der Nifedipin-Gruppe mussten auf der neonatalen Intensivstation versorgt werden, im Vergleich dazu waren es in der Atosiban-Gruppe 182 Kinder (RR 0,85; 95%-KI 0,73–0,99). In der Nifedipin-Gruppe wurden 42 Kinder beatmet, in der Atosiban-Gruppe 53 Kinder (RR 0,76; 95%-KI 0,51–1,12). Im perinatalen Outcome gab es keinen

signifikanten Unterschied bei vorhandenem oder fehlendem vorzeitigem Blasensprung zwischen beiden Gruppen (RR 0,9; 95%-KI 0,56–1,43).

Bei der Mutter gab es hinsichtlich Nebenwirkungen und Komplikationen in beiden Gruppen ebenfalls nur geringe Unterschiede.

Diskussion

In der APOSTEL-III-Studie konnte gezeigt werden, dass eine 48-stündige Tokolyse mit Nifedipin oder Atosiban ähnliche Resultate liefert. Ein wenig unerwartet fiel allerdings eine nicht signifikant erhöhte Mortalitätsrate in der Nifedipin-Gruppe auf. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich. Nahezu alle neonatalen und maternalen Komplikationsraten der sekundären Endpunkte waren in beiden Gruppen ähnlich, lediglich die Versorgungsrate auf der neonatalen Intensivstation war in der Atosiban-Gruppe höher.

Die Studienautoren legten besonderen Wert auf die richtige Zielsetzung der Tokolyse. Sie soll zu einem verbesserten neonatalen Outcome führen und nicht zu einer möglichst langen Geburtsverzögerung.

Die fehlende Möglichkeit zur Maskierung der Arzneimittel aufgrund unterschiedlicher Verabreichungsformen wird von den Autoren als problematisch bewertet. Dies gilt ebenfalls für die Zusammenfassung der verschiedenen Komplikationen als primärer Endpunkt. Hier werden unterschiedliche Komplikationen auf eine Stufe gestellt, die verschieden schwerwiegend sind.

Weitere Studien erforderlich

Um zukünftig genauere Ergebnisse bezüglich des perinatalen Outcomes zu erhalten, fordern die Autoren der APOSTEL-III-Studie weitere größere Placebo-kontrollierte Studien. Diese Ansicht teilen auch Kate Walker und Jim Thornton in ihrem Kommentar zur APOSTEL-III-Studie [2]. Sie weisen darauf hin, dass der Vergleich von Nifedipin mit Atosiban auch durch Zulassungsbeschränkungen und Kostenunterschiede geprägt ist. Atosiban ist in der EU als Tokolytikum zugelassen und kostet etwa 70 Pfund für eine 48-stündige Behandlung. Im Vergleich dazu kostet Nifedipin für die gleiche Behandlungszeit etwa 1,30 Pfund und

ist in den USA, wo Atosiban keine Zulassung besitzt, sowie in ärmeren Ländern das Mittel der Wahl.

Laut Walker und Thornton ist bislang noch in keiner Studie signifikant belegt worden, dass Tokolytika generell komplikative Verläufe günstig beeinflussen würden. Es fehlen groß angelegte Studien, die im Outcome

zwischen perinatalen Todesfällen und klinisch relevanter Morbidität unterscheiden. Weltweit bleibt die Frühgeburtlichkeit ein großes Problem und große Placebo-kontrollierte Studien zu diesem Thema sind längst überfällig.

Quellen

1. Van Vliet EOG, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL

III): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, published online March 1, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1).

2. Walker KF, Thornton JG. Tocolysis and preterm labour. *The Lancet*, published online March 1, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00590-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00590-0).

Britta Novak,
Nordhorn

— Bücherforum —

CRM Handbuch Reisemedizin 2016

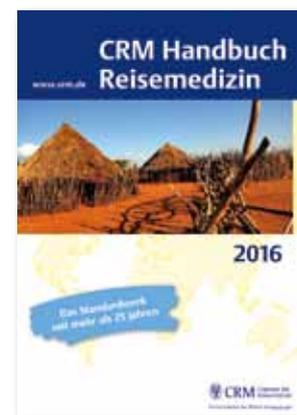
Herausgegeben vom CRM Centrum für Reisemedizin, Düsseldorf. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2015. 52. Auflage, 530 Seiten. Kartoniert 49,90 Euro. ISBN 978-3-941386-20-4.

Seit mehr als 25 Jahren gilt das jetzt in 52. Auflage vom Zentrum für Reisemedizin herausgegebene Handbuch als Standardwerk. Es soll bei optimaler Nutzerfreundlichkeit praxisnahe, aktuelle Informationen liefern. Kernstück ist der Länderteil mit länderspezifischen Informationen zu Impfungen, Malaria und sonstigen Infektionsrisiken. Von Afghanistan bis Zypern werden auf 360 Seiten gegliederte Informationen mit Kartenillustrationen zu Klima, Zeitdifferenz, Hilfe in Notfällen, Impfvorschriften, Impfeempfehlungen, Malaria und besonderen Infektionsrisiken übersichtlich dargestellt.

Das 2. Hauptkapitel gibt eine alphabetische Übersicht zu Reiseimpfungen von Cholera bis Typhus mit Unterkapiteln über Kinder und Schwangere. Wiedergegeben werden die aktuellen Empfehlungen der ständigen Impfkommission für Deutschland sowie die Impfkalender des Impfplans Österreich. Auch Impfeempfehlungen für Aussiedler, Flüchtlinge oder Asylbewerber in Gemeinschaftsunterkünften sowie eine Tabelle zu postexpositionellen Impfungen werden gegeben. Teil 3 umfasst die Malaria-Prophylaxe mit einem aktuellen Bericht der WHO zur Epidemiologie der Malaria. Zusammengefasst findet sich die Chemoprophylaxe mit einzelnen Substanzen einschließlich Dosierung, Beginn und Ende sowie Hinweise zur notfallmäßigen Selbstbehandlung, für Kinder, Schwangere und Langzeitreisende.

Für den beratenden Arzt werden Medikamentenprofile zur individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung einer medikamentösen Malaria-Prophylaxe mit Präparaten/Handelsnamen aufgeführt. Aufgrund der Resistenzlage wurde Chloroquin aus den länderspezifischen Empfehlungen zur regelmäßigen Chemoprophylaxe herausgenommen. Im Serviceteil findet sich eine alphabetische Auflistung reisemedizinisch relevanter Erkrankungen oder Risiken. In tabellarischer Form zur raschen Orientierung werden Basisinformationen zur Ätiologie, Verbreitung, Übertragung, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe sowie gegebenenfalls zur Meldepflicht geboten – alphabetisiert von AIDS- bis Zika-Virusinfektion.

Im Anschluss sind nationale Laborreferenzzentren sowie Kompetenz- und Behandlungszentren für hochkontagiose Krankheiten in Deutschland, Österreich und der Schweiz einschließlich Gelbfieber-Impfstellen aufgeführt. Nachfolgend finden sich Hinweise für einen Arbeitsaufenthalt im Ausland sowie Einreisebestimmungen und Muster-Gesundheitszeugnisse. Auf 30 Seiten werden Checklisten zu Bluttransfusion, Fliegen, Gifttieren, Haut, Hitze, Höhe/Bergsteigen, Hygiene-Nahrungsmittel-Trinkwasser, Psychologie, Schiffsreisen, Sporttauchen und zu Wasser und Freizeit mit den Rubriken Problem und Management dargestellt. Besonders wertvoll sind hier Muster-Formulare zur Flug-Reisetauglichkeit, auch auf eine Checkliste Tauchtauglichkeit wird verwiesen. Der Abschnitt Psychologie umfasst verschiedene psychische Störungen und psychiatrische Krankheiten, er bedarf einer fachlichen Überarbeitung.



Kurze Kapitel sind den Themen Reisen mit Tieren, Krankenversicherung bei Auslandsreisen, Reiseapotheke, Mitnahme von Medikamenten (mit Muster-Attest) und Sicherheitshinweisen gewidmet. Das Paperback-Buch schließt mit Literaturhinweisen für Ärzte/Apotheker und Reisende sowie sehr guten Karten zur Verbreitung ausgewählter infektiöser und parasitärer Krankheiten und einer Zeitzonen-Übersicht. In der Umschlagklappe ist der allgemein zu empfehlende Impfschutz zusammengefasst.

Das Handbuch bietet eine sehr übersichtliche, aktuelle Basis zur reisemedizinischen Beratung in gelungem Layout. Für die Praxis sei eine Zusammenfassung der Meldebögen und Muster-Formulare angeregt, auch Hinweise zur Einnahme von Medikamenten bei Zeitverschiebung (insbesondere Psychopharmaka einschließlich Depot-Antipsychotika) wären hilfreich. Dem Werk ist angesichts der deutschen Reisefreudigkeit und der Zunahme von beruflichen Auslandsaufenthalten eine weite Verbreitung zu wünschen.

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Haag i.OB/München

Pressekonferenz

Pulmonale Hypertonie

Auch langfristige Therapieeffekte durch Riociguat

Der sGC-Stimulator Riociguat konnte im Rahmen der Zulassungsstudien PATENT 1 und CHEST 1 sein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei pulmonal arterieller (PAH) und chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) unter Beweis stellen. Dieses günstige Nutzen-Risiko-Profil bestätigte sich auch bei einer Langzeittherapie über zwei Jahre, so das Fazit eines von der Firma MSD veranstalteten Pressegesprächs.

Von einer pulmonalen Hypertonie (PH) spricht man, wenn der mittlere Druck in der Pulmonalarterie (mPAP) ≥ 25 mmHg beträgt. Bei den meisten betroffenen Patienten wird die Diagnose verzögert gestellt, nämlich erst dann, wenn der mPAP um mehr als das Doppelte erhöht ist. Verantwortlich dafür ist, dass das Leitsymptom der Erkrankung – die Dyspnoe – sehr unspezifisch ist und deshalb die Erkrankung häufig zunächst als Asthma bronchiale, COPD oder hypertensive Herzerkrankung fehldiagnostiziert wird. Hinweise auf das Vorliegen einer PH sind Zeichen der Rechtsherzbelastung im EKG und/oder Röntgenthorax. Am aussagekräftigsten ist jedoch die Farbdoppler-Echokardiographie, die eine zuverlässige Bestimmung des PAP auf nichtinvasivem Weg erlaubt. Endgültig gesichert wird die Diagnose mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Bei Verdacht auf eine CTEPH (chronisch-thromboembolische PH) ist auch immer eine kombinierte

Perfusions-/Ventilationsszintigraphie indiziert, um das für diese Erkrankung typische Perfusions-Ventilations-Mismatch nachweisen zu können.

Verschiedene Formen der PH

Die klinische Klassifikation der PH umfasst fünf verschiedene Formen:

- Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- PH auf dem Boden von Linksherzerkrankungen
- PH auf dem Boden von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
- Chronisch-thromboembolische PH (CTEPH)
- PH auf dem Boden unklarer multifaktorieller Mechanismen

Nur bei der PAH und der CTEPH spielt sich die Erkrankung primär in den Gefäßen ab (Abb. 1). Die PAH ist eine idiopathische Erkrankung, die vorwiegend bei jüngeren Patienten auftritt und innerhalb weniger Jahre zum Tod führt. Für sie stehen heute eine Reihe medikamentöser Therapieverfahren zur Verfügung. Die Therapie der Wahl bei der CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie. Eine medikamentöse Therapie kommt nur bei nicht operablen Patienten oder bei solchen mit einem Rezidiv oder Persistenz der Symptome nach der Operation zum Einsatz. Gemäß der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Prostacyclin-Analoga und Riociguat (Adempas®) empfohlen.

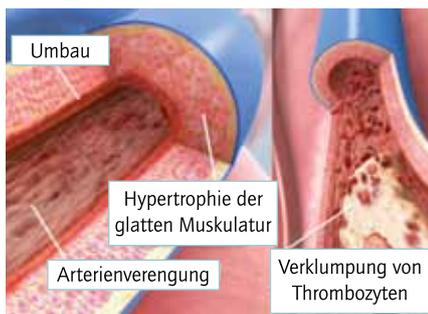


Abb. 1. Gefäßveränderung bei Lungenhochdruck (PAH)

Riociguat: Ein sGC-Stimulator

Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, die die lösliche Guanylatcyclase (sGC) stimuliert. Die sGC ist ein im Herz-Kreislauf-System weit verbreitetes Enzym, das an Stickstoffmonoxid (NO) bindet und die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. cGMP reguliert verschiedene zelluläre Funktionen wie Gefäßtonus, Zellvermehrung, Fibrose und Entzündung. Bei Patienten mit einer PH ist die körpereigene NO-Bildung vermindert und der NO-sGC-cGMP-Signalweg unzureichend stimuliert. Riociguat hat einen dualen Wirkungsmechanismus, es stimuliert die sGC sowohl NO-synergistisch als auch NO-unabhängig.

PATENT- und CHEST-Studie

Riociguat ist zugelassen für PAH-Patienten der WHO-Funktionsklassen II und III als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten und für Patienten mit einer CTEPH der WHO-Funktionsklassen II und III, wenn eine pulmonale Endarteriektomie nicht möglich ist oder die CTEPH postoperativ persistiert oder rezidiert.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der PATENT-1-Studie [1] bei Patienten mit einer PAH und der CHEST-1-Studie [2] bei CTEPH-Patienten. In beiden Studien führte die Substanz in einer Dosierung von bis zu 2,5 mg dreimal täglich zu einer signifikanten Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke, und zwar bei PAH-Patienten um 36 Meter nach 12 Wochen und bei CTEPH-Patienten um 46 Meter nach 16 Wochen im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$). Bei etwa 10% der behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf, wobei am häufigsten Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspepsie, periphere Ödeme, Übelkeit, Diarrhöen und Erbrechen angegeben wurden.

Effektiv auch bei Langzeittherapie

Um Riociguat in der Langzeittherapie prüfen zu können, wurden diese beiden Studien offen als PATENT-2- und

CHEST-2-Studie weitergeführt. In die PATENT-2-Studie [3] wurden 396 Patienten mit einer PAH eingeschlossen, von denen 84% das Arzneimittel über mindestens zwei Jahre erhalten hatten. Die mediane Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke lag bei 47 Metern; 33% der Patienten hatten ihre WHO-Klasse verbessert und bei 58% war eine Stabilisierung eingetreten. Auch kam es zu einer Abnahme der NT-proBNP-Konzentration und einer Verbesserung des Borg-Dyspnoe-Scores. In Kaplan-Meier-Analysen ergab sich über den 2-Jahres-Zeitraum eine Rate von 93% für das Gesamtüberleben und von 79% für das Überleben ohne klinische Verschlechterung.

In der CHEST-2-Studie [4] konnte auch bei CTEPH-Patienten nach zwei Jahren die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bestätigt werden. Die 6-Minuten-Gehstrecke hatte gegenüber dem Ausgangswert um 50 Meter zugenommen; 54% der Patienten waren zuletzt in der WHO-Funktionsklasse II im Vergleich zu 35% zu Beginn der Studie. Auch beim Dyspnoe-Score, der Lebensqualität und dem NT-proBNP-Spiegel konnte nach zwei Jahren eine Verbesserung dokumentiert werden. Das Gesamtüberleben nach zwei Jahre betrug 93%, das Überleben in dieser Zeit ohne klinische Verschlechterung 82%.

Fazit

Riociguat ist der erste Vertreter einer neuen Substanzgruppe für die Behandlung von Patienten mit einer PAH oder CTEPH, wenn eine pulmonale Endarteriektomie nicht möglich oder nicht erfolgreich ist. Die Substanz ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, was zu einer vermehrten Bildung von vasoprotektivem cGMP führt. Die günstigen Ergebnisse der PATENT-1- und CHEST-1-Studie mit einer signifikanten Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke und das Sicherheitsprofil konnten auch im Langzeitverlauf über zwei Jahre dokumentiert werden.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Hanno Leuchte, München, Prof. Dr. med. H. Ardeschir Ghofrani, Gießen/Bad Nauheim; Pressekonferenz: „Wirksam hoch² – Zwei Jahre Therapieerfahrung mit Adempas® bei zwei Formen des Lungenhochdrucks“, Ham-

burg, 16. Juni 2016, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme GmbH.

Literatur

1. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
2. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
3. Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data

from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:361–71.

4. Simonneau G, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:372–80.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Pulmonal arterielle Hypertonie

Erster oraler Prostacyclin-IP-Rezeptoragonist

Zur Behandlung der lebensbedrohlichen pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) wurde mit Selexipag erstmals ein oraler Prostacyclin-IP-Rezeptoragonist von der Europäischen Kommission zugelassen. Bislang konnte der für die Pathogenese der PAH bedeutsame Prostacyclin-Signalweg nicht oral genutzt werden. Wie zulassungsrelevante Daten einer Langzeitstudie erkennen lassen, kann Selexipag die Progression der PAH bei Erwachsenen signifikant verzögern. Die Ergebnisse wurden auf einer von Actelion veranstalteten Pressekonferenz vorgestellt. Die Filmtabletten sind in acht Wirkstärken seit dem 15. Juni 2016 in Deutschland im Handel.

Die unspezifischen Symptome der PAH – die durch erhöhten arteriellen Blutdruck zwischen Herz und Lunge gekennzeichnet ist – erschweren ihre rechtzeitige Diagnose. Die Beschwerden reichen von leichter Atemnot und Müdigkeit bei Alltagsaktivitäten bis hin zu Rechtsherzinsuffizienz, massiven Beeinträchtigungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und zum frühen Tod. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose vergehen im Durchschnitt fast drei Jahre. Zudem ist die Prognose schlecht. Unbehandelt bleiben den meisten Patienten nur wenige Jahre.

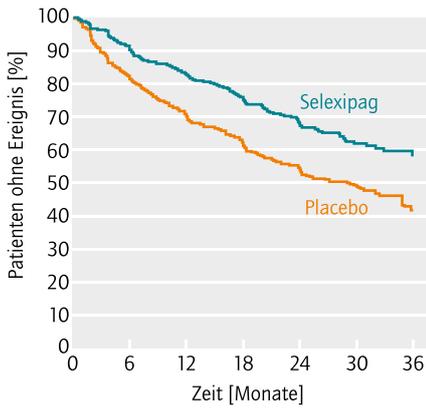
Verschiedene Signalwege in der PAH-Therapie nutzen

Zu den Arzneimitteln, die auf die drei in die PAH-Pathogenese involvierten Signalwege ausgerichtet sind, zählen Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERAs), Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren und Prostacycline. Letztere wurden bislang in Deutschland nur wenig genutzt, weil Prostacyclin-Analoga nur in subkutanen, intravenösen oder aufwendigen, inhalativen Appli-

kationsformen zur Verfügung standen. Mit dem *Prostacyclin-IP-Rezeptoragonisten* Selexipag (Uptravi®) als Tablette könnte sich dies nun ändern.

Es ist indiziert zur Langzeitbehandlung der PAH Erwachsener der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, die mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) und/oder einem PDE-5-Inhibitor unzureichend behandelt sind, oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen [3]. Die aktuellen Leitlinien der ESC/ERS (European Society of Cardiology und European Respiratory Society) empfehlen Selexipag mit dem Empfehlungsgrad IB sowohl zur Mono- als auch für die sequenzielle Zweifach- bzw. Tripel-Kombinationstherapie in den WHO-Funktionsklassen II und III [1].

Selexipag gehört nicht zur Stoffklasse der Prostacycline, bindet jedoch hochselektiv an den Prostacyclin-IP-Rezeptor und löst vasodilatatorische, antiinflammatorische und antifibrotische Effekte aus. Es ist als IP-Rezeptoragonist strukturell neu und dürfte andere,



Patienten unter Risiko							
Placebo	582	433	347	220	149	88	28
Selexipag	574	455	361	246	171	101	40

Abb. 1. Eintritt des ersten kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignisses (primärer Endpunkt) unter Selexipag im Vergleich zu Placebo [mod. nach 2]

gegensätzlich wirkende Prostanoid-Rezeptoren nicht aktivieren. Somit erscheint es als idealer Kombinationspartner. Ob sich daraus additive Effekte ergeben, wird in laufenden Studien geprüft.

GRIPHON-Langzeitstudie belegt Wirksamkeit und Verträglichkeit

Wie wirksam und sicher die Behandlung mit Selexipag ist, wurde in der GRIPHON-Studie (Prostacyclin receptor [PGI2] agonist in pulmonary arterial hypertension) geprüft [2] („Es stand in der AMT“). Nach Randomi-

sierung erhielten die Patienten im Durchschnittsalter von 48,1 Jahren zweimal täglich entweder Selexipag (n=574) oder Placebo (n=582). 80% der Studienteilnehmer waren bereits auf eine PAH-Therapie eingestellt, 47% erhielten einen Endothelin-Rezeptorantagonisten oder PDE-5-Inhibitor, 33% eine Kombination aus beiden. Die mediane Gesamtdauer der Doppelblindbehandlung betrug 63,7 Wochen in der Placebo-Gruppe und 70,7 in der Selexipag-Gruppe.

Primärer Studienendpunkt war eine Kombination aus Todesfällen aufgrund jedweder Ursache und Komplikationen, die sich auf PAH bis zum Ende der Behandlungsperiode zurückführen ließen.

Studienergebnisse

Unter Selexipag zeigte sich eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für das Auftreten des zusammengesetzten primären Endpunkts um 40% (p<0,0001 vs. Placebo, Abb. 1).

Auch das Risiko für PAH-bedingte Todesfälle oder Hospitalisierungen reduzierte sich unter Selexipag um 30% gegenüber Placebo (p=0,0031). Der Behandlungseffekt erwies sich als konsistent – unabhängig von der Ätiologie und WHO-Funktionsklasse der PAH, Alter, Geschlecht oder Vorbehandlung; ohne Hinweise auf eine Tachyphylaxie. Zugleich wurde die Leistungsfähigkeit gesteigert: Unter Selexipag-Therapie stieg die 6-Minuten-Gehstrecke Place-

bo-korrigiert im Mittel um 12 Meter bis zur 26. Studienwoche (p=0,0027). Eine noch deutlichere Verbesserung zeigte sich bei Patienten ohne vorbestehende PAH-spezifische Therapie. Ihre Gehstrecke verlängerte sich im Mittel um 34 Meter.

Quelle

Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani, Gießen, Prof. Dr. Marius M. Hoeper, Hannover, Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln; Einführungspresskonferenz „Selexipag (Uptravi®) – More is possible!“, Frankfurt/M., 6. Juni 2016, veranstaltet von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH.

Literatur

1. Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Eur Heart J 2016;37:67–1193.
2. Sitbon O, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2015;373:2522–33.
3. Fachinformation Uptravi®; Stand: Mai 2016.

Red. AMT

Es stand in der AMT

Pulmonale arterielle Hypertonie – Behandlungserfolge mit Selexipag Arzneimitteltherapie 2016;34:215–6.



Diesen Beitrag finden Sie als Abonnent auch auf der **AMT-Website** [www.arzneimitteltherapie.de!](http://www.arzneimitteltherapie.de)

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst.

Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid** (Odefsey, Gilead) als fixe Kombination zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektion (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Migalastat** (Galafold, Amicus Therapeutics) als orale Therapie bei Fabry-Krankheit (siehe Notizen Nr. 5/2016)
- **Ceftazidim/Avibactam** (Zavicefta, AstraZeneca) bei komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen, einschließlich Pyelonephritis, im Krankenhaus erworbenen Lungenentzündungen, einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Daclizumab** (Zinbryta, Biogen Idec) zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender multipler Sklerose (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Opicapone** (Ongentys, Bial) als zusätzliche Therapie zur Kombination von Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer bei Parkinson-Krankheit mit motorischen Fluktuationen (siehe Notizen Nr. 6/2016)
- **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa, Gilead) bei chronischer Hepatitis-C-Infektion (siehe Notizen Nr. 7-8/2016)

Bedingte Zulassungsempfehlung für genetisch verändertes **T-Zell-Präparat eines Stammzelldonors** (Zalmoxis, MolMed): Das neuartige Arzneimittel (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) soll als Zusatztherapie eingesetzt werden im Rahmen einer haploidenten Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit bestimmten Formen von Blutkrebs. Bei einer haploidenten Stammzelltransplantation erhält der Patient hämatopoetische Stammzellen von einem nur teilweise passenden Donor. Diese Stammzellen sind leichter zu finden als perfekt passende, es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Graft-versus-Host-Reaktion.

Durch die genetische Modifikation der Stammzellen soll das Risiko für eine Abstoßungsreaktion wiederum verringert werden, indem ein sogenanntes Suizid-Gen (HSV-TK) eingebaut wird. Bei Entwicklung einer Graft-versus-

Host-Reaktion können die T-Zellen durch die Gabe von Ganciclovir zerstört werden.

„Bedingte Zulassung“ bedeutet, dass der Hersteller Daten aus einer noch laufenden Phase-III-Studie nachliefern muss. Bis die vollständigen Daten vorliegen, muss die bedingte Zulassung jährlich erneuert werden.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungsempfehlung für **Reslizumab** (Cinquaero, Teva): Der gegen Interleukin 5 gerichtete monoklonale Antikörper soll zugelassen werden als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma bronchiale, das trotz Anwendung hoch dosierter inhalierbarer Glucocorticoide und eines anderen Arzneimittels zur Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert wird.

Reslizumab bindet spezifisch an Interleukin 5, das eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen spielt. Dadurch werden Aktivität und Lebenszeit der Eosinophilen reduziert. Auf diese Weise sollen die Exazerbationsrate verringert und die Lungenfunktion und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungsempfehlung für **Cabozantinib** (Cabometyx, Ipsen Pharma): Der orale Tyrosinkinasehemmer soll als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht operablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingesetzt werden, die bereits mit einem VEGF-Hemmer vorbehandelt sind. Cabozantinib ist seit Ende 2013 bereits als Orphan-Drug zur Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Die Zulassungsempfehlung wurde nach Durchlaufen der sogenannten „accelerated assessment procedure“ ausgesprochen, die Indikationen vorbehalten ist, für die es bisher keine Therapie gab.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für **Eluxadolin** (Truberzi, Aptalis Pharma): Der lokal und lang wirksame gemischte Opioid-Agonist/Antagonist soll als orale Therapie für erwachsene Patienten mit Reizdarmsyndrom und Durchfall zugelassen werden. Die Substanz wirkt

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

EMA www.ema.europa.eu

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

FDA www.fda.gov

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

BfArM www.bfarm.de

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

AkdÄ www.akdae.de

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

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

erstellt Gutachten, auf deren Basis der **Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)** den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

als Agonist an My-Opioid-Rezeptoren und als Antagonist an Delta-Opioid-Rezeptoren.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für **Glycopyrroniumbromid** (Sialanar, Proveca): Das Parasympatholytikum soll als orale Lösung zur Behandlung von schwerer persistierender Sialorrhö bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassen werden. Im April dieses Jahres hatte die EMA zunächst ein negatives Votum erteilt, allerdings galt der Antrag auch für weniger schwere Fälle. Nach erneuter Prüfung soll der Muscarinrezeptor-Antagonist nun bei schwerer Sialorrhö zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für pegyliertes liposomales Irinotecan (Onivyde, Baxalta): Der Topoisomerase-I-Hemmer wurde als Orphan-Drug zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in Kombination mit Fluorouracil und Leucovorin zur Zulassung empfohlen. Die Erkrankung muss nach einer Gemcitabin-basierten Therapie bereits fortgeschritten sein.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungsempfehlung für Lenvatinib (Kisplyx, Eisai): Der orale Tyrosinkinasehemmer soll in Kombination mit Everolimus angewendet werden zur Therapie des nicht operablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die bereits mit einem VEGF-Hemmer vorbehandelt sind. Lenvatinib ist in Europa bereits als Orphan-Drug zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms zugelassen. Es hat ebenfalls die „accelerated assessment procedure“ durchlaufen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für Canakinumab (Ilaris, Novartis) *empfohlen*: Zukünftig ist das Immuntherapeutikum neben der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis auch bei aktivem Still-Syndrom einschließlich adultem Morbus Still zugelassen. Außerdem ist der Antikörper bereits zugelassen bei Cryopyrin-assoziierten Syndromen und Gicht-Arthritis.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für HPV-Impfstoff (Cervarix, GlaxoSmithKline) *empfohlen*: Der gegen das humane Papilloma-Virus Typ 16 und 18 gerichtete Impfstoff soll zukünftig auch zur Prophylaxe prä-maligner Läsionen im Analbereich eingesetzt werden, bisher galt die Zulassung für die Prophylaxe im Genitalbereich.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Insulin degludec/Insulin aspart (Ryzodeg, Novo-Nordisk) *empfohlen*: Das Insulin-Präparat soll nun auch bei Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren zugelassen werden. Bisher war die Anwendung auf Erwachsene beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Nepafenac 3 mg/ml (Nevanac, Alcon Laboratories) *empfohlen*: Die Augentropfen mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum sind indiziert zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit einer Katarakt-Operation. Zudem soll sich die Zulassung nun auch auf Verminderung des Risikos postoperativer Makulaödeme in Zusammenhang mit einer Katarakt-Operation bei Diabetikern erstrecken (In der Dosierung 1 mg/ml ist Nepafenac dafür bereits zugelassen).

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Pembrolizumab (Keytruda, MSD) *empfohlen*: Der PD-1-Hemmer soll zukünftig auch bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet werden bei erwachsenen Patienten, deren Tumor PD-L1 exprimiert und die bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten, die nachgewiesene Mutationen von EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) oder ALK (anaplastische Lymphomkinase) aufweisen, sollte zuvor bereits eine Therapie durchgeführt worden sein, die sich gegen diese Mutationen richtet.

Bisher war Pembrolizumab nur bei fortgeschrittenem Melanom zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Tocilizumab (RoActemra, Roche) *empfohlen*: Der Interleukin-Inhibitor soll in Kombination mit Methotrexat zugelassen werden bei erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver progressiver rheumatoider Arthritis, auch wenn diese zuvor noch kein Methotrexat bekommen haben. Bisher galt eine Vorbehandlung mit Methotrexat oder anderen DMARD auch bei schweren Formen als Voraussetzung.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Vorapaxar (Zontivity, MSD) *empfohlen*: Der Thrombozytenaggregationshemmer soll zukünftig zur Reduktion thrombotischer Ereignisse auch bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit in Kombination mit ASS und ggf. Clopidogrel angewendet werden. Bisher galt die

Indikation für die Anwendung zur Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Zulassungserweiterung für Abatacept (Orencia, Bristol-Myers Squibb): Das selektive Immunsuppressivum soll nun in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung von Patienten mit hoch aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis eingesetzt werden können, die nicht mit Methotrexat vorbehandelt wurden. Bisher wurde die Vorbehandlung mit Methotrexat vorausgesetzt.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für 5-Aminolävulinsäure (Ameluz, Biofrontera): Der Sensibilisator für eine photodynamische Therapie soll bei leichter bis mäßig schwerer aktinischer Keratose und bei flächigen karzinogenen Veränderungen eingesetzt werden können. Bisher war die Anwendung auf Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für Crizotinib (Xalkori, Pfizer): Der Tyrosinkinasehemmer soll künftig für die Behandlung von Erwachsenen mit ROS1-positivem fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Truvada, Gilead): Das kombinierte Virustatikum, das bereits 2005 in der EU zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen wurde, soll nun als erstes Präparat in der EU zur HIV-Präexpositionsprophylaxe eingesetzt werden können. Bei Personen, die ein hohes Risiko für eine sexuelle Ansteckung haben, aber nicht infiziert sind, soll so das Risiko einer Ansteckung verringert werden. Die Anwendung versteht sich zusätzlich zum Gebrauch von Kondomen.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Zulassungserweiterung für Ibrutinib (Imbruvica, Janssen-Cilag): Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (r/r CLL) oder als Mo-

notherapie und in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL-Patienten mit einer Vortherapie oder als Monotherapie bei Waldenström-Patienten eingesetzt werden können.

Mitteilung der EMA vom 22.7.2016

Nutzen-Risiko-Bewertung für Idelalisib (Zydelig, Gilead): Nach einem Review der Daten zu Idelalisib kommt das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zum Ergebnis, dass der Nutzen der Substanz bei der Behandlung der chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und des follikulären Lymphoms die Risiken überwiegt. Das PRAC bestätigte allerdings ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen unter der Therapie, einschließlich einer Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und empfiehlt aktualisierte Handlungsanweisungen.

Laut Meldung vom CHMP am 21. Juli wird die Indikation angepasst: Zukünftig können Patienten mit Idelalisib behandelt werden, wenn sie entweder eine Vortherapie erhalten haben oder eine 17p-Depletion oder eine TP53-Mutation aufweisen und für eine andere Therapie nicht infrage kommen.

Mitteilung der EMA vom 8. und 22.7.2016

Sicherheitshinweis zu Posaconazol (Noxafil, MSD) – *Austausch von Saft und Tabletten*: Die Tabletten sind in einer Dosierung von 100 mg/Tablette und die orale Suspension in einer Dosierung von 40 mg/ml verfügbar. Die empfohlene Dosierung für die beiden oralen Darreichungsformen ist jedoch unterschiedlich. Für die Tabletten wird eine einmal tägliche Dosis von 300 mg nach einer Initialdosis von zweimal 300 mg an Tag 1 empfohlen, für die orale Suspension wird eine Dosierung von 200 mg drei- bis viermal täglich (=600 bis 800 mg/Tag) empfohlen. Bei einem einfachen Austausch der oralen Darreichungsformen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosierung kann es zu einer Über- oder Unterdosierung kommen. Deshalb müssen die Darreichungsform und die Dosierung auf der Verordnung angegeben sein und der Apotheker muss sicherstellen, dass die korrekte orale Form und Dosierung abgegeben wird. Die Fachinformation wird mit einem entsprechenden Warnhinweis versehen.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Sicherheitshinweis zu Riociguat (Adempas, Bayer): Das Antihypertonikum soll nicht bei Patienten mit einer symptomatischen pulmonalen Hypertonie bei idiopathischer interstitieller Pneumonie (PH-IIP) eingesetzt werden. Riociguat ist bei Patienten mit PH-IIP nicht zugelassen. Diese wird zukünftig als Kontraindikation in die Produktinformation aufgenommen. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der vorzeitig beendeten Phase-II-Studie RISE-IIP, in der Riociguat bei PH-IIP-Patienten untersucht wurde. Es zeigten sich eine erhöhte Sterblichkeit und schwere unerwünschte Wirkungen einschließlich Atemproblemen und Lungeninfektionen im Vergleich zu Placebo.

Mitteilung der EMA vom 24.6.2016

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Cholera-Impfstoff für Reisende (Vaxchora, PaxVax Bermuda): Der Impfstoff wurde zur Vorbeugung von Cholera verursacht durch Serogruppe O1, bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 64 Jahren zugelassen. Vaxchora ist der einzige von der FDA zugelassene Impfstoff zur Prävention von Cholera.

Mitteilung der FDA vom 10.6.2016

Zulassung für Obeticholsäure (Ocaliva, Intercept Pharmaceuticals): Das Arzneimittel wurde beschleunigt zugelassen für die Behandlung von primärer biliärer Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA oder als Monotherapie bei Erwachsenen, die UDCA nicht vertragen.

Mitteilung der FDA vom 31.5.2016

Zulassung für Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa, Gilead Sciences): Die orale fixe Virustatika-Kombination wurde zugelassen zur Therapie erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C mit oder ohne Leberzirrhose. Bei Patienten mit moderater oder schwerer Zirrhose ist die Kombination mit Ribavirin indiziert. Sofosbuvir ist als Monotherapie bereits seit Jahr 2013 zugelassen, Velpatasvir wurde nun in dieser Kombination neu zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.6.2016

Zulassung für Lifitegrast (Xiidra, Shire): Die Tropflösung ist zur zweimal täglichen Anwendung zur Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca, also bei trockenem Auge, bei erwachsenen Patienten zugelassen. Lifitegrast ist ein Integrin-Antagonist, der an das Leukozyten-Funktions-Antigen LFA bindet und so beteiligte Entzündungsprozesse hemmt.

Mitteilung der FDA vom 12.7.2016

Entlassung aus der Verschreibungspflicht für 0,1%iges Adapalen-Gel (Differin, Galderma): Das topische Retinoid ist in den USA zukünftig als OTC-Arzneimittel zur Behandlung der Akne vulgaris verfügbar. Bereits seit 1996 ist es als verschreibungspflichtiges Arzneimittel im Handel. Das Präparat kann ab einem Alter von 12 Jahren angewendet werden. Frauen, die schwanger sind, schwanger werden wollen oder stillen, sollten die Anwendung ärztlich abklären.

Mitteilung der FDA vom 8.7.2016

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Rote-Hand-Brief zu Etonogestrel zur s.c. Anwendung (Implanon NXT, MSD) wegen möglichen Risiken und Komplikationen bei der *Einlage, Lokalisation, Entfernung und Migration*:

Das röntgendichte (d.h. für Röntgenstrahlen undurchlässige und damit im Röntgenbild sichtbare) Implantat zur hormonellen Kontrazeption wird mithilfe eines Applikators für einen Zeitraum von drei Jahren subkutan auf der Innenseite des Oberarms eingelegt. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über die Ergebnisse einer kumulativen Recherche in der globalen Sicherheitsdatenbank (August 1998 bis April 2015). Es wurden Berichte über Implantate (röntgendicht und nicht röntgendicht) identifiziert, die in Gefäßen, in der Lunge und im Brustkorb lokalisiert wurden. Die ermittelte Inzidenz von Fällen einer Implantatmigration lag bei 1,3 pro eine Million verkaufter röntgendichtere Implantate mit Etonogestrel.

Die Fach- und Gebrauchsinformation wurden um wichtige Informationen zur Einlage, Lokalisation, Entfernung und Migration ergänzt. Es wird drin-

gend empfohlen, dass nur Ärzte das Implantat einlegen und entfernen, die ein Training zur Anwendung des Applikators und den Techniken der Einlage und der Entfernung des Implantats absolviert haben. Vor der Einlage oder Entfernung des Implantats ist gegebenenfalls um Supervision zu bitten.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 22–2016 vom 27.6.2016

UAW-Meldung zu Loperamid wegen Risiko von *schwerwiegenden kardialen Ereignissen* nach hohen Dosen, unter anderem nach Fehlgebrauch oder Missbrauch:

Die FDA warnt aktuell vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen/Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen, beispielsweise im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Das Risiko kann auch erhöht sein, wenn hohe Dosen von Loperamid gleichzeitig mit interagierenden Arzneimitteln (über das CYP-System oder p-Glycoprotein) eingenommen werden, beispielsweise Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin, Gemfibrozil, Itraconazol, Ketoconazol, Chinidin und Chinin (auch in Tonic-Wasser enthalten), Ranitidin und Ritonavir. Die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse trat bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren.

Bei anderweitig nicht erklärbaren kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Einnahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf eine korrekte Dosierung hingewiesen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 19–2016 vom 8.6.2016

Rote-Hand-Brief zu Thalidomid (Thalidomide Celgene) wegen neuen wichtigen Hinweisen zur *Virus-Reaktivierung* und *pulmonaler Hypertonie*:

Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage

kommt. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von Virus-Reaktivierung unter Behandlung mit Thalidomid, darunter schwerwiegende Fälle (z. B. disseminierter Herpes Zoster sowie Hepatitis-B-Virus[HBV]-Reaktivierung mit Fortschreiten bis zum akutem Leberversagen). Vor Behandlung mit Thalidomid ist der HBV-Status abzuklären. Bei positiv getesteten Patienten sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Zuvor infizierte Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Virus-Reaktivierung, einschließlich einer aktiven HBV-Infektion, überwacht werden.

Darüber hinaus wurden unter Thalidomid-Behandlung Fälle von pulmonaler Hypertonie mit teilweise tödlichem Ausgang berichtet. Patienten sollten daher vor und während einer Thalidomid-Therapie auf Anzeichen und Symptome einer kardiopulmonalen Erkrankung untersucht werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 21–2016 vom 20.6.2016

UAW-Meldung zu Vismodegib (Erivedge, Roche) wegen Risiko für *vorzeitigen Epiphysenschluss*:

Vismodegib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist. Es ist für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.

Der Hersteller informiert über drei kürzlich berichtete Fälle von vorzeitigem Epiphysenschluss unter Vismodegib bei pädiatrischen Patienten mit Medulloblastom: zwei im Rahmen einer klinischen Studie und ein Fall bei Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches. Postnatale Entwicklungsstörungen – einschließlich vorzeitigem Epiphysenschluss – wurden auch im Tierversuch unter Vismodegib beobachtet.

Ärzte und Prüfarzte müssen Patienten, bei denen die Skelettreife noch nicht abgeschlossen ist, und deren gesetzliche Vertreter über das Risiko eines vorzeitigen Epiphysenschlusses bei Anwendung von Vismodegib informieren.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 20–2016 vom 9.6.2016

Rote-Hand-Brief zu Etoricoxib (Arcoxia, Grünenthal) wegen geänderter Dosierungsempfehlung für Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans:

Der selektive COX-2-Hemmer ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. Es wird darüber hinaus zur Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen nach Zahnoperationen angewendet.

Bei rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans gelten aufgrund neuer Studienergebnisse folgende neue Empfehlungen: Die aktuell empfohlene Dosis in diesen Indikationen beträgt 60 mg einmal täglich. Bei manchen Patienten mit unzureichender Linderung der Symptome kann eine höhere Dosis von 90 mg einmal täglich die Wirksamkeit verbessern. Sobald sich der Patient klinisch stabilisiert hat, kann eine Dosisreduzierung auf 60 mg einmal täglich angezeigt sein. Bei Ausbleiben einer Steigerung des therapeutischen Nutzens sollten andere Behandlungsoptionen erwogen werden.

Zusammenfassend zeigen die Studien, dass bereits die 60-mg-Dosis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans wirksam ist, dass jedoch bei einigen Patienten die 90-mg-Dosis wirksamer ist. Es lässt sich jedoch nicht vorhersagen, welche Patienten von einer höheren Dosierung profitieren werden. Fach- und Gebrauchsinformation wurden überarbeitet.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 25–2016 vom 19.7.2016

Warnhinweis für Fluorchinolone (oral, injizierbar) aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (Warnhinweis der FDA). In Deutschland verfügbar sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin.

Die FDA hat die Warnhinweise für systemisch verabreichte Fluorchinolone aktualisiert, da diese zu schwerwiegenden Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden führen können, unter anderem am Bewegungsapparat sowie am peripheren und zentralen

Nervensystem. Hierzu zählen Sehnenentzündung und -ruptur, periphere Neuropathie, Psychose, Depression, Halluzinationen, Suizidgedanken und Verwirrtheit. Weitere potenzielle Nebenwirkungen von Fluorchinolonen sind unter anderem Exazerbation einer Myasthenia gravis, QT-Zeit-Verlängerung, anaphylaktische Reaktionen, Störungen des Blutzuckerspiegels und Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö. Es ist auch möglich, dass mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig bei einem Patienten auftreten.

Nach Empfehlung der FDA sollen Ärzte Fluorchinolone bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis, akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder unkomplizierten Harnwegsinfektionen nur dann verschreiben, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Nach Auffassung der FDA überwiegt in diesen Indikationen das Risiko schwerer Nebenwirkungen den Nutzen von Fluorchinolonen. Für einige schwere Infektionen durch Fluorchinolonsensible Bakterien, wie Pneumonien oder intraabdominelle Infektionen, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis aber weiterhin positiv eingeschätzt. Die Behandlung mit Fluorchinolonen ist sofort abzubrechen, wenn erste Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Nebenwirkung auftreten. Die Behandlung sollte dann mit einem Antibiotikum aus einer anderen Gruppe fortgeführt werden. Patienten, die bereits eine schwerwiegende Nebenwirkung unter Fluorchinolonen erlitten haben, sollten nicht mehr damit behandelt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2016 vom 27.7.2016

Mitteilungen zur Nutzenbewertung des IQWiG

Osimertinib (Tagrisso, AstraZeneca) bei NSCLC: *Zusatznutzen nicht belegt.*

Osimertinib ist seit Februar 2016 zur Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer T790M-Mutation des EGF-Rezeptors zugelassen.

Bei der Prüfung, ob ein Zusatznutzen besteht, war je nach Vorbehandlung und Mutationsstatus der Patienten zwischen mehreren Fragestellungen und entsprechenden zweckmäßigen

Vergleichstherapien zu unterscheiden. Ein Zusatznutzen ist jedoch für keine der Fragestellungen belegt, da der Hersteller keine für eine frühe Nutzenbewertung geeigneten und aussagekräftigen Studiendaten vorgelegt hat. Die Effekte in den vorgelegten historischen Vergleichen sind zu klein, um daraus Aussagen über einen Zusatznutzen abzuleiten.

Mitteilung des IQWiG vom 15.6.2016

Sacubitril/Valsartan (Entresto, Novartis Pharma): *Effektmodifikation – mit Diabetes Hinweis auf geringen, ohne Diabetes Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.* In seiner frühen Nutzenbewertung hatte das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Enalapril abgeleitet (siehe Notizen Nr. 5/2016): Die positiven Effekte im Hinblick auf Sterblichkeit, Klinikaufenthalte und Lebensqualität überwogen den negativen Effekt bei den nicht schweren Nebenwirkungen deutlich.

Im anschließenden Stellungnahmeverfahren reichte der Hersteller Sensitivitätsanalysen und Daten nach, und es wurde auf eine mögliche Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Diabetes mellitus hingewiesen. In einem Addendum ist das IQWiG dem nachgegangen und zu dem Schluss gekommen, dass es für Diabetiker einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gibt. Für Betroffene ohne Diabetes mellitus bleibt es dagegen bei einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen der Wirkstoffkombination.

Mitteilung des IQWiG vom 16.6.2016

Idelalisib (Zydelig, Gilead Sciences) in der Zweitlinientherapie bei CLL: *Zusatznutzen erneut nicht belegt.*

Bereits 2014 bewertete das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt, da der Hersteller keine geeigneten Daten vorgelegt hatte. Wegen der Befristung des G-BA-Beschlusses legt das IQWiG nun eine erneute Bewertung vor, die unter veränderten Bedingungen erfolgte: Nach Berichten über schwere Komplikationen und Todesfälle, meist wegen Infektionen des Respirationstrakts, hat die EMA im März 2016 das Anwendungsgebiet eingeschränkt. Mit Idelalisib darf keine neue Erstlinientherapie mehr begonnen werden. Als Zweitlinientherapeutikum ist der Wirkstoff

weiterhin zugelassen, ebenso zur Fortsetzung einer bereits begonnenen Erstlinientherapie. Auch in der neuen Bewertung kommt das Institut zu dem Schluss: Ein Zusatznutzen von Idelalisib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

Necitumumab (Portrazza, Lilly) bei NSCLC: *Hinweis auf geringen Zusatznutzen bei Patienten mit Metastasen.*

Der monoklonale Antikörper Necitumumab ist seit Februar 2016 zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierendem NSCLC, die bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium ihrer Erkrankung erhalten haben. Der Wirkstoff wird mit Gemcitabin und Cisplatin kombiniert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bestimmt.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen der Kombinationstherapie mit Necitumumab gegenüber der Vergleichstherapie. Beim Morbiditätsendpunkt Symptomatik wird der Effekt von der Ethnie beeinflusst. Für die im Versorgungsbereich maßgebliche Ethnie (Kaukasier) gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen geht die neue Therapie mit Nachteilen unterschiedlichen Ausmaßes einher, die zum Teil nur für Subgruppen gelten. In der Gesamtschau heben diese negativen Effekte den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht auf, sie führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes. Somit verbleibt für Patienten mit metastasiertem NSCLC ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Necitumumab. Inwieweit diese Aussagen auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem, noch nicht metastasiertem NSCLC übertragbar sind, bleibt offen.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

Ticagrelor (Brilique, AstraZeneca) zur Prävention nach Myokardinfarkt: *Hinweis auf geringen Zusatznutzen.*

Den Zusatznutzen von Ticagrelor für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom hat das IQWiG bereits 2011

bestätigt. Damals zeigte sich, dass der Wirkstoff Betroffenen mit einem leichteren Herzinfarkt ohne typische EKG-Veränderungen oder mit einer instabilen Angina pectoris einen beträchtlichen Zusatznutzen bietet. Für schwerere Herzinfarkte fehlten entsprechende Belege.

Nun wurde die Zulassung erweitert: Ticagrelor darf gemeinsam mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) auch bei bestimmten Patienten eingesetzt werden, deren Myokardinfarkt mindestens ein Jahr zurückliegt, und zwar zur Prävention arteriothrombotischer Ereignisse nach einer einjährigen Anfangstherapie. Das IQWiG bestätigt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „gering“ für dieses Anwendungsgebiet gegenüber einer alleinigen ASS-Gabe.

Mitteilung des IQWiG vom 1.7.2016

G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Blinatumomab** (Blincyto, Amgen) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (ALL).

■ Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

■ Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Cobimetinib** (Cotellic, Roche) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

■ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe Notizen Nr. 5/2016).

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

■ Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA-Beschluss vom 2.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Efmoroctocog alfa** (Elocta, Swedish Orphan) ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

■ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (siehe Notizen Nr. 5/2016).

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid**

(Genvoya, Gilead Sciences) wird zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) eingesetzt. Die HI-Viren dürfen keine mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war abhängig von der Patientengruppe:

■ nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

■ nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

■ antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

(siehe Notizen Nr. 5/2016)

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Sacubitril/Valsartan** (Entresto, Novartis Pharma) wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet bei

■ Patienten ohne Diabetes mellitus:

– Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

■ Patienten mit Diabetes mellitus:

– Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

(siehe Meldungen des IQWiG)

G-BA-Beschluss vom 16.6.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) ist bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der CLL, dem rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL) und von Morbus Waldenström indiziert:

■ Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

■ Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

– Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen

■ Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind:

– Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

■ Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

– Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

■ Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

■ Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

(siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Mepolizumab** (Nucala, GSK) ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten.

■ Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Glucocorticoiden behandelt werden:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

■ Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit

oralen Glucocorticoiden behandelt werden:

– Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

(siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie: **Umeclidinium** (Incruse, GSK) ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

■ Bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll): Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq III$ mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

■ Bei erwachsenen Patienten mit darüberhinausgehenden Schwere-

graden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr:

– Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

(siehe Notizen Nr. 6/2016)

G-BA-Beschluss vom 21.7.2016

Bettina Christine Martini,
Legau

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
Prof. Dr. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. Ulrich Laufs, Homburg
Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Dr. Achim Schmidtke, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja Christ, Dr. Stefan Fischer,
Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Sauße
Assistenz: Gabriele Frey, Eva Manzo
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
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. 34 vom 1.10.2015

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich (Doppelnummer im Januar/Februar und Juli/August). Preis im Abonnement jährlich € 104,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 60,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80 Ausland € 49,-); Einzelheft € 12,- (versandkostenfrei); alle Preise inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

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

langt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. QR Codes dieser Ausgabe wurden auf goqr.me erstellt.

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.



© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

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