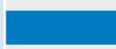


Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

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

-  **Neue Ansätze in der Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit**
-  **Neue Arzneimittel: Olodaterol**
-  **Neue Arzneimittel: Levosimendan**
-  **Anhaltendes virologisches Ansprechen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir oder Daclatasvir**
-  **Periinterventionelle Antikoagulation: Rivaroxaban**
-  **Notizen**



Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
33. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2015

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 Schmidtko, Witten/
Herdecke
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

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

Redaktion

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

Beirat

Prof. Dr. med. Michael Böhm, Homburg
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Christoph Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. 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. Johann D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen
Prof. Dr. med. Thomas Rostock, Mainz
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp, Berlin
Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

EMBASE
Chemical Abstracts
Scopus

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Editorial

Hans-Christoph Diener, Essen

**Pharmakotherapie in der Neurologie:
Haben wir die Decke erreicht?** 405

Übersicht

Karl Mann, Mannheim

**Neue Ansätze in der Pharmakotherapie
der Alkoholabhängigkeit** 407

Zertifizierte Fortbildung 415



Neue Arzneimittel in der Diskussion

My-Hanh Nguyen, Berlin

Olodaterol 417

Lang wirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist zur Dauertherapie
bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Adrian Gillissen, Kassel

**Bewertung von Tiotropium-Olodaterol-Fixkombination
(Spiolto® Respimat®)** 420

Aus Expertensicht



Bettina Christine Martini, Legau

Levosimendan 423

Calcium-Sensitizer zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter
schwerer chronischer Herzinsuffizienz

Martin Ruß, Traunstein

**Levosimendan bei akut dekompensierter
schwerer Herzinsuffizienz** 426

Aus Expertensicht



Klinische Studie

Hepatitis C/HIV-1-Koinfektion

**Anhaltendes virologisches Ansprechen mit Sofosbuvir
plus Ledipasvir oder Daclatasvir** 428

Referiert & kommentiert

Aus Forschung und Entwicklung 430

Psoriasis: Monoklonaler Antikörper Ixekizumab lässt Plaques abheilen – Psoriasis: Januskinase-Inhibitor gleich wirksam wie Biologikum

Therapiehinweise 433

☘ Chronische Migräne: Wie lange soll eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erfolgen? – ☘ Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: Antikoagulation kann bei operativen Eingriffen unterbrochen werden – ☘ Zerebrale Blutungen: Die Kombination von Antidepressiva und nichtsteroidalen Antirheumatika erhöht das Risiko intrakranieller Blutungen

Kongresse, Symposien, Konferenzen 435

Periinterventionelle Antikoagulation: Bei der Katheterablation ist Rivaroxaban dem Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen – LCZ696 bei chronischer Herzinsuffizienz: Ein neues Therapiekonzept mit dualem Wirkungsmechanismus – Metastasiertes malignes Melanom: Kombinationstherapie verbessert Ansprechraten, Tumorkontrolle und Gesamtüberleben – Sepsis: Antibiotisches Arsenal erweitert

Notizen 441

Wichtige Mitteilungen von EMA, FDA, BfArM und AkdÄ

Impressum 442

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält die Beilage AMT express Nr. 126 der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Pharmakotherapie in der Neurologie: Haben wir die Decke erreicht?

Die klinische Neurologie war bis vor 30 Jahren ein Fach mit großen intellektuellen Ansprüchen, aber geringen therapeutischen Optionen. Dies hat sich in der Zwischenzeit dramatisch verändert. Für sehr viele neurologische Krankheiten gibt es in der Zwischenzeit wirksame oder hoch wirksame medikamentöse Therapien. Im Folgenden soll exemplarisch dargestellt werden, dass es aber durchaus Bereiche innerhalb der Neurologie gibt, bei denen man das Gefühl hat, dass ein gewisser Stillstand in der Entwicklung neuer Medikamente besteht.



[Foto: privat]

Ein typisches Beispiel ist die *Epileptologie*. Bis vor 15 Jahren gab es nur die drei klassischen Antiepileptika Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure. In der Zwischenzeit gibt es 18 Antiepileptika für fast jede Unterform von Epilepsien. Hier stellt sich die Frage, ob die Entwicklung weiterer Antiepileptika wirklich gerechtfertigt ist und ob es hier einen therapeutischen Zugewinn für Patienten gibt. Eine ähnliche Entwicklung gibt es in der Therapie der *multiplen Sklerose* (MS). Bis vor 10 Jahren gab es zur immunmodulatorischen Therapie der MS nur Azathioprin. Als nächstes kamen die Beta-Interferone und Glatirameracetat, gefolgt von hoch wirksamen Biologicals wie Natalizumab und den neuen oral wirksamen Immunmodulatoren Teriflunomid und Fingolimod. Aus der Therapie der Psoriasis wechselte Fumarat in das therapeutische Spektrum der schubförmigen MS. Die therapeutischen Fortschritte sind hier immens, die Schubraten können dramatisch vermindert werden. Für die meisten dieser Medikamente steht allerdings noch der Beweis aus, dass sie tatsächlich langfristig den Krankheitsverlauf verlangsamen. Die chronisch-progrediente MS ist – wie sich in der Zwischenzeit gezeigt hat – biologisch eine andere Erkrankungsform, was auch erklärt, warum die Substanzen, die bei der schubförmigen MS hoch wirksam sind, bei diesem Krankheitsbild keine ausreichende Wirkung haben. Hier steht die Entwicklung neuer Medikamente aus.

Beim *Morbus Parkinson* gibt es in der Zwischenzeit durch Levodopa und diverse Dopaminagonisten eine sehr gute medikamentöse Therapie, mit der über 80% aller Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium unter Erhalt einer guten Lebensqualität behandelt werden können. Wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr ausreichend ist, kommen invasive Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation zum Einsatz. Auch beim Morbus Parkinson steht bisher eine Therapie aus, die das Fortschreiten der Erkrankung verhindert. Ähnlich wie bei der Alzheimer-Krankheit liegt dies sehr wahrscheinlich daran, dass die pathologischen Proteinaggregate im Gehirn bereits 20 Jahre vor den ersten Symptomen kumulieren und zu einem Zeitpunkt, zu dem die Patienten klinisch auffällig werden, bereits 60 bis 70% der entsprechenden Neuronen im dopaminergen System zugrunde gegangen sind.

Noch trauriger ist die Situation bei der Behandlung des *Morbus Alzheimer*. Hier stehen mit den Cholinesterasehemmern zwar Substanzen zur Verfügung, die einen geringen symptomatischen Effekt haben, krankheitsmodulierende Therapien fehlen aber nach wie vor. Alle großen Studien in den letzten 10 Jahren verliefen negativ. Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die Pathophysiologie dieser Erkrankung immer noch nicht ausreichend verstanden wurde und dass Beta-Amyloid- und Tau-Aggregate möglicherweise nur Biomarker, aber nicht die biologische Grundlage sind.

Für die Behandlung des *akuten ischämischen Insults* gibt es mit der systemischen Thrombolyse, die bei bis zu 20% der Patienten angewendet werden kann, eine wirksame Therapie. Leider sind mehr als 170 Studien zur neuroprotektiven Therapie, die theoretisch für alle Patienten mit ischämischen Insulten infrage käme, negativ verlaufen. Dies hat sehr wahrscheinlich mit den hoch komplexen pathophysiologischen Abläufen nach Eintreten der zerebralen Ischämie zu tun, was erklären würde, warum Substanzen mit nur einem Angriffspunkt nicht wirksam sein können. Ähnlich viele negative Therapiestudien gibt es bei der *amyotrophen Lateralsklerose*. Auch hier sind die pathophysiologischen Konzepte sehr komplex, was ebenfalls erklärt, dass ein unimodaler therapeutischer Ansatz nicht wirksam sein kann.

Angesichts der Milliardensummen, die in den letzten 15 Jahren für die Durchführung großer Placebo-kontrollierter Studien in der Neurologie ausgegeben wurden, kann man nur hoffen, dass die pharmazeutische Industrie den Glauben an zukünftige Therapien nicht verliert, weiterhin neue therapeutische Ansätze entwickelt und die Wirksamkeit klinisch belegt. Diese Anstrengungen werden aber in Zukunft nur dann unternommen werden, wenn die Firmen damit rechnen können, dass sie für eine neu entwickelte wirksamere Substanz auch tatsächlich eine entsprechende Vergütung erhalten.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Neue Ansätze in der Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Karl Mann, Mannheim

In Deutschland gibt es rund vier Millionen Menschen mit behandlungsbedürftigen Alkoholproblemen. Rund zwei Millionen davon erfüllen die Kriterien einer Abhängigkeit, weitere zwei Millionen haben bereits somatische oder psychische Beeinträchtigungen aufgrund ihres Alkoholkonsums und werden daher mit dem Begriff des „schädlichen Gebrauchs“ diagnostiziert. Obwohl das deutsche Suchthilfesystem sehr gut ausgebaut ist und die abstinenzorientierte Rehabilitationsbehandlung in der Regel erfolgreich verläuft, nimmt eine sehr große Zahl von Betroffenen keine Hilfen in Anspruch. In den 2015 publizierten S3-Leitlinien zu „Screening, Diagnostik und Behandlung von alkoholbezogenen Störungen“ wird daher eine deutliche Ausweitung der Screening-Maßnahmen empfohlen, um bei mehr Patienten früher intervenieren zu können. Hierfür stehen gut evaluierte Vorgehensweisen im Sinne einer „ärztlichen Kurzintervention“ zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es eine Reihe medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten. Zwei Medikamente sind zur Erhaltung einer durch Entzugsbehandlung erzielten Abstinenz zugelassen. Während Acamprosat eine durch chronische Alkoholfuhr gesteigerte glutamaterge Neurotransmission reduziert, blockiert Naltrexon als Opioidantagonist die verstärkenden („belohnenden“) Wirkungen des Alkohols.

Sofern eine abstinenzorientierte Behandlung nicht möglich ist, kann als Zwischenschritt eine Trinkmengenreduktion angestrebt werden. Auch hierfür gibt es bewährte Beratungsangebote. Zusätzlich steht seit 2014 der Arzneistoff Nalmefen zur Verfügung. Dabei handelt es sich um einen Antagonisten am μ - und δ -Opioidrezeptor und partiellen Agonisten am κ -Rezeptor. Studien mit über 2000 Patienten haben gezeigt, dass eine Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen über längere Zeit konstant möglich ist, wobei auch schon die Placebo-Bedingungen verbunden mit einem regelmäßigen Beratungsangebot erfolgreich waren. Beratung plus Nalmefen war diesem Angebot nochmals signifikant überlegen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:407–13.

Alkoholkonsum kann eine Fülle von unmittelbaren Folgen und protrahierten Konsequenzen nach sich ziehen. In niedriger Dosierung führt der Genuss von Alkohol zur Stimmungsaufhellung und zu einer Reduktion sozialer Hemmungen. Diese Wirkungen beruhen im Wesentlichen auf einer akuten Erhöhung von Endorphinen und Dopamin unter Alkoholeinnahme. Ab mittleren und höheren Dosen treten die sedierenden Wirkungen des Alkohols in den Vordergrund. Während die kurzfristigen Wirkungen niedriger Mengen Alkohol noch überwiegend unproblematisch sein mögen, können bei höheren Dosen und als Folge chronischen Konsums gravierende negative Konsequenzen auftreten. Alkohol ist ein Zellgift und schädigt alle Organsysteme des Menschen, wobei die Wirkungen auf Leber, Pankreas, Herz, Muskulatur, peripheres Nervensystem und Gehirn am besten bekannt sind [31].

In Deutschland dauert es im Durchschnitt mehr als zehn Jahre vom Auftreten erster Symptome bis zum erstmaligen Aufsuchen einer spezialisierten Behandlung. Man stelle

sich ähnliche Verzögerungen bei anderen Volkskrankheiten wie Krebs oder Diabetes vor. Daher fordern die 2015 publizierten S3-Leitlinien zu „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ eine sehr viel bessere Früherkennung und Frühintervention bei alkoholbezogenen Störungen. Der vorliegende Beitrag verfolgt diese Zielsetzung und gibt zugleich einen Überblick über die im Moment zur Verfügung stehenden pharmakologischen Therapiemöglichkeiten.

Definitionen und Diagnostik

„Risikoarmer Konsum“

Es gibt international unterschiedliche Grenzwerte, wobei über die letzten Jahrzehnte wegen neuer epidemiologischer

Prof. em. Dr. med. Karl Mann, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Quadrat J 5, 68159 Mannheim, E-Mail: karl.mann@zi-mannheim.de

Studien eine zunehmende Reduzierung dieser Werte zu beobachten war. In Deutschland wurde 2008 für Männer ein Grenzwert von täglich 24 g Reinalkohol (z. B. zwei Gläser Bier [5 % Alkohol] à 0,3 l) und von 12 g Reinalkohol für Frauen festgelegt [30]. Mit dem Begriff „risikoarm“ wird bereits deutlich gemacht, dass es keinen völlig risikofreien Alkoholkonsum gibt. Insbesondere ist zu betonen, dass das Gesamtrisiko individuell höchst unterschiedlich ist und unter anderem von genetischen Dispositionen abhängt [13]. Werden die genannten Grenzwerte überschritten, sprechen wir zusammenfassend von einem riskanten Alkoholkonsum. Hierzu gehören das sogenannte Rauschtrinken, die akuten Intoxikationen, vor allem aber auch die Diagnosen des schädlichen Gebrauchs und der Alkoholabhängigkeit. Da sich die therapeutischen Empfehlungen dieses Artikels vor allem auf die beiden letztgenannten Diagnosen beziehen, sollen diese hier nochmals genauer definiert werden.

Schädlicher Alkoholgebrauch (ICD-10, F10.1)

Diese Diagnose wird gestellt, wenn Alkoholgebrauch zu nachweislichen Konsequenzen im Bereich der mentalen oder physischen Gesundheit führt. Dies können somatische Konsequenzen im Sinne einer alkoholbedingten Fettleber sein, aber auch psychische Veränderungen im Sinne einer alkoholinduzierten Depression oder Angststörung. Wichtig ist, dass bei der Vergabe dieser Diagnose die nachfolgend dargestellten Kriterien einer Abhängigkeit nicht erfüllt sind. Leider ist die Diagnose „schädlicher Gebrauch“ bisher kaum Anlass für Beratung oder Behandlung. Dies zu ändern ist ein wesentliches Anliegen der neuen S3-Leitlinien.

Alkoholabhängigkeit (ICD-10, F10.2)

Diese Diagnose wird vergeben, wenn eine Person im letzten Jahr mindestens drei der nachfolgend genannten sechs Kriterien erfüllt:

- Ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- Schwierigkeiten, die Einnahme zu kontrollieren (was den Beginn, die Beendigung und die Menge des Konsums betrifft)
- Ein körperliches Entzugssyndrom, wenn die Substanz reduziert oder abgesetzt wird, nachgewiesen durch alkoholspezifische Entzugssymptome oder durch die Aufnahme der gleichen oder nahe verwandten Substanz, um Alkoholentzugssymptome zu vermindern oder zu vermeiden
- Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkungen der Substanz
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügen oder Interessen zugunsten der Alkoholeinnahme. Es wird viel Zeit verwandt, Alkohol zu bekommen, zu konsumieren oder sich davon zu erholen.
- Fortdauernder Alkoholgebrauch trotz des Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen, wie beispielsweise Leberschädigung durch exzessives Trinken, depressive Verstimmungen infolge starken Alkoholkonsums. Es sollte dabei festgestellt werden, dass der Konsument sich tatsächlich über Art und Ausmaß der schädlichen Folgen im Klaren war oder dass zumindest davon auszugehen ist.

Zur Epidemiologie alkoholbedingter Störungen

Prävalenzen, Mortalität und Kosten

Die „Global Burden of Disease Study“ ordnet Alkoholkonsum weltweit auf Platz fünf der Risikofaktoren für Gesundheit von Männern ein. An erster Stelle findet sich die Hypertonie, gefolgt vom Rauchen [15]. Nach dem neuesten Suchtsurvey ist die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit in Deutschland für etwa 1,9 Millionen Erwachsene gesichert. Bei rund 1,6 Millionen Menschen wurde ein „schädlicher Gebrauch“ von Alkohol festgestellt [25]. Kritisch ist zu diesen Zahlen jedoch zu bemerken, dass sie methodenbedingt eine Unterschätzung der tatsächlichen Größenordnung des Problems darstellen. Bei repräsentativen Befragungen der Bevölkerung gibt es in der Regel eine Verzerrung der Ergebnisse, wenn es um ein stigmatisiertes Verhalten geht und daher mehr Betroffene die Befragung ablehnen. Darauf aufbauend wurde die tatsächliche Zahl der Alkoholabhängigen in Deutschland auf rund zwei Millionen erwachsene Menschen geschätzt, der schädliche Gebrauch ebenfalls auf etwa zwei Millionen Betroffene (Abb. 1) [38].

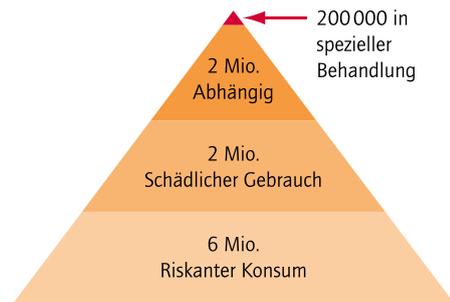


Abb. 1. Alkohol-bezogene Störungen in Deutschland [38]

Die Zahl der alkoholbedingten Todesfälle wird auf etwa 74000/Jahr geschätzt [7]. Umgerechnet sterben jeden Tag im Mittel 200 Menschen infolge ihres chronischen Alkoholkonsums. Die Kosten für alkoholbedingte Störungen liegen mit rund 30 Milliarden Euro pro Jahr an der Spitze aller durch ZNS-Störungen verursachten Kosten (Abb. 2) [2].

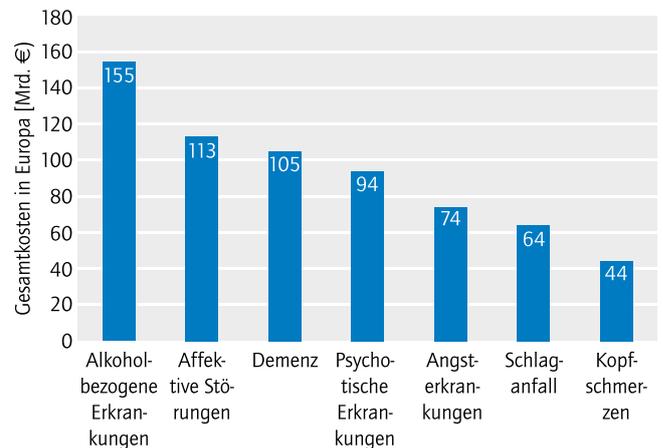


Abb. 2. Kosten der wichtigsten ZNS-Erkrankungen in Europa [2]

Behandlungsprävalenzen und „Therapielücke“

In Deutschland wird Alkoholabhängigen traditionell eine Therapie mit körperlicher Entgiftung und qualifizierter Entzugsbehandlung und medizinischer Rehabilitation angeboten [31]. Diese Behandlungen weisen gute Erfolgsraten auf: So werden im Rahmen einer mehrmonatigen Rehabilitationsbehandlung Abstinenzraten nach einem Jahr von 50 bis 65% [5] und von bis zu 30 bis 40% nach 16 Jahren [19] von den Betroffenen angegeben. Das klare Abstinenzgebot ist Grundlage für diese Erfolge, daher wird auch in Zukunft Abstinenz für die Gruppe der therapiewilligen Patienten mit in der Regel schon langem Krankheitsverlauf das gültige Therapieziel bleiben. Leider wird diese gut eingeführte Therapie aber zu wenig in Anspruch genommen [38]. Stationäre und ambulante Rehabilitation erreichen zusammen etwa 35 000 Patienten. In den suchtmmedizinischen Abteilungen der psychiatrischen Kliniken werden etwa 279 000 „Fälle“ pro Jahr mit Alkoholdiagnose (darunter auch Wiederaufnahmen) behandelt [9]. Dagegen finden sich in den somatischen Abteilungen der Krankenhäuser rund 350 000 Patienten mit einer ihren Beschwerden zugrunde liegenden Alkoholproblematik [6]. Diesen Betroffenen wird in der Regel für die Alkoholabhängigkeit keine „spezialisierte“ Behandlung angeboten. Eine repräsentative Erhebung in Deutschland zeigte, dass über 70% der aktuell Alkoholabhängigen in ihrem gesamten Leben noch keinen einzigen Kontakt zu suchtspezifischer Hilfe hatten [29]. Ähnliche Zahlenverhältnisse werden aus einer europäischen Erhebung der WHO berichtet, danach kommen weniger als 10% der Alkoholabhängigen in spezifische Behandlung [14]. Damit haben Alkoholpatienten den mit Abstand niedrigsten „Erreichungsgrad“ im Bereich der Behandlung seelischer Störungen (**Kasten**).

Behandlungslücken in Europa [14]

- Schizophrenie 18%
- Bipolare Störungen 40%
- Major-Depression 45%
- Panikstörungen 47%
- Phobien 62%
- Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit 92%

Zwischenfazit

Schädlicher Alkoholgebrauch und Alkoholabhängigkeit sind für zahlreiche und schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen in der Bevölkerung sowie für hohe Kosten im Gesundheitssystem verantwortlich. Abstinenz ist das anzustrebende Ziel einer Behandlung, es wird aber derzeit nur ein Teil der Kranken mit einer Therapie erreicht.

Die medikamentöse Langzeitbehandlung

Abstinenzhaltende Arzneimittel

Disulfiram

Die Substanz Disulfiram (Antabus®) wurde weltweit als erster Arzneistoff zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Disulfiram mit Alkohol kommt es zu einer aversiven Reaktion, die das Weitertrinken des Alkohols verhindern soll. Sie beruht auf einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase, die zu einem Anstieg von Acetaldehyd führt und die aversiven Wirkungen begründet. Disulfiram spielt weiterhin eine bedeutende Rolle in England und den skandinavischen Ländern. In Deutschland wurden Produktion und Vertrieb von der Herstellerfirma allerdings eingestellt. Antabus® kann weiterhin importiert werden, allerdings bestehen wegen des Rückzugs der Firma haftungsrechtliche Bedenken bei einer Verordnung. Vor diesem Hintergrund soll auf Disulfiram an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Acamprosat (Calciumacetylhomotaurinat)

Acamprosat (Campral®) wurde in den 1980er-Jahren in Frankreich synthetisiert und im Tiermodell geprüft. Auf der Basis einer großen Anzahl kontrollierter randomisierter Studien wurde Acamprosat für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Der Wirkungsmechanismus ist komplex. Es wurden kompensatorische Modulationen glutamaterger Mechanismen während des Alkoholentzugs beschrieben. Verantwortlich hierfür scheinen antagonistische Effekte an Glutamaterezeptoren (NMDA, mGluR5) zu sein [22]. Vor Kurzem wurde anhand von Tiermodellen postuliert, dass ausschließlich das Calciumsalz der Substanz wirksam sei, wohingegen das Natriumsalz keine Wirkung entfalte [33]. Eine Überprüfung der Hypothese anhand einer größeren klinischen Studie konnte diesen Effekt jedoch nicht bestätigen [17].

Zur Human- und Pharmakokinetik gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien. Sie weisen darauf hin, dass die orale Bioverfügbarkeit bei rund 11% liegt und erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt [39]. Die terminale Halbwertszeit wird mit etwa 13 Stunden angegeben, ein Steady State im Gehirn wird erst nach sieben Tagen erreicht. Acamprosat wurde in einer Vielzahl internationaler Studien gegen Placebo geprüft. Entsprechende Meta- und Cochrane-Analysen liegen vor [27]. Sie zeigen einen signifikanten, allerdings schwachen Effekt auf die Erhaltung einer Abstinenz. Das Nebenwirkungsprofil ist günstig, es wurde vor allem weicher Stuhl beschrieben.

In den neuen S3-Leitlinien zu Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen [17] wird die Verschreibung von Acamprosat im Sinne einer „B-Empfehlung“ bewertet: *„Nach Berücksichtigung von und Aufklärung möglicher Risiken sollte bei Alkoholabhängigkeit in der Postakutbehandlung außerhalb der stationären Entwöhnung eine pharmakotherapeutische Behandlung mit Acamprosat im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes angeboten werden.“*

Naltrexon

Naltrexon ist ein potenter Antagonist am μ - und κ -Rezeptor sowie ein schwacher Antagonist am δ -Rezeptor. Es wird relativ schnell resorbiert und hat eine mittlere Halbwertszeit von vier Stunden. Die Substanz weist eine Bioverfügbarkeit von lediglich 5% auf, allerdings ist der Hauptmetabolit β -Naltrexol mit einer Halbwertszeit von rund zwölf Stunden wesentlich besser bioverfügbar [40]. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend als β -Naltrexol über den Urin.

Naltrexon wurde umfangreich in internationalen Placebo-kontrollierten Studien geprüft. Ähnlich wie bei Acamprosat zeigt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Naltrexon über Placebo in der Erhaltung der durch vorhergehende Entzugsbehandlungen erzielten Abstinenz [28]. Als Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen beschrieben. Im Rahmen der 2015 publizierten S3-Leitlinien erhielt Naltrexon eine B-Empfehlung [17]: „Nach Berücksichtigung von und Aufklärung möglicher Risiken sollte bei Alkoholabhängigkeit in der Postakutbehandlung außerhalb der stationären Entwöhnung eine pharmakotherapeutische Behandlung mit Naltrexon im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes angeboten werden.“

Baclofen

Der Agonist des Gamma-Aminobuttersäure(GABA)-B-Rezeptors Baclofen könnte eine weitere Option für die medikamentöse Behandlung der Alkoholabhängigkeit darstellen. Derzeit ist dies aber nur „off Label“ möglich. Die Substanz ist wegen der meist erforderlichen hohen Dosen umstritten, wird aber in Frankreich häufig verordnet. Ihre Zulassung für Frankreich und eventuell die EU hängt wahrscheinlich von zwei derzeit in der Auswertung befindlichen Studien ab. Eine Studie in Deutschland zeigte signifikante Effekte, allerdings an vergleichsweise kleinen Fallzahlen [22a].

Zwischenfazit

Für die Erhaltung der Abstinenz stehen auf dem deutschen Markt Acamprosat und Naltrexon zur Verfügung. Beide können gemäß der S3-Leitlinie in der Postakutbehandlung angeboten werden.

Alkoholkonsum-reduzierende Arzneimittel

„Anticravingmittel“ wie Acamprosat und Naltrexon zur Erhaltung einer durch Entzugsbehandlung erreichten Abstinenz werden in Deutschland wenig verordnet und haben an der Unterversorgung der Alkoholabhängigen nichts durchgreifend geändert. Das traditionelle Therapieziel der absoluten lebenslangen Abstinenz scheint für viele Alkoholabhängige gerade zu Beginn der Problematik eine zu hohe Hürde zum Eintritt in eine Behandlung zu bedeuten [18]. In vielen europäischen Ländern gilt inzwischen auch die Reduktion der Trinkmengen als zumindest intermediäres Therapieziel für Alkoholabhängige. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) publizierte eine Richtlinie, wonach eine Reduktion der schweren Trinktage und der Gesamtmenge des konsumierten Alkohols anerkannte Therapieziele im Sinne einer Schadensminimierung bei Alkoholabhängigen sind [3]. Entsprechende Empfehlungen finden sich in englischen und deutschen evidenzbasierten Thera-

pieleitlinien [17, 23]. Die damit eröffneten neuen Möglichkeiten könnten dazu beitragen, gerade in den Frühphasen einer Abhängigkeit deutlich mehr Patienten ambulant zu behandeln. Sollte eine nachhaltige Reduktion der Trinkmengen nicht gelingen, ist zumindest ein persönlicher Kontakt etabliert, der dann zu mehr Vermittlungen in eine spezialisierte Behandlung führen könnte. Zudem steht mit Nalmefen erstmals eine Substanz zur Verfügung, die von der EMA für eine Trinkmengenreduktion zugelassen wurde und in Deutschland verfügbar ist.

Da es sich hier um einen neuen Therapieansatz handelt, wird die Substanz im Folgenden ausführlicher dargestellt.

Nalmefen**Wirkungsmechanismus**

Die positiv verstärkenden („belohnenden“) Wirkungen von Alkohol und anderen Drogen werden durch ein Zusammenspiel der dopaminergen und endorphinergen Neurotransmission im mesolimbischen System vermittelt [24]. Während die Aktivierung von μ -Opioid-Rezeptoren besonders die belohnenden Wirkungen mit erhöhten Dopamin-Spiegeln vermittelt, führt die Aktivierung der κ -Rezeptoren zu einer Erniedrigung von Dopamin mit dysphorisch-aversiven Effekten [10, 26]. Nalmefen ist ein selektiver Ligand an Opioid-Rezeptoren, Affinitäten zu anderen Rezeptorsystemen wurden nicht beschrieben. In vivo konnten starke antagonistische Wirkungen am μ -Opioid-Rezeptor, ein mäßig potenter Antagonismus am δ -Rezeptor und eine partiell agonistische Aktivität am κ -Rezeptor gezeigt werden [22].

Pharmakodynamik und -kinetik

Eine annähernd vollständige Rezeptorbesetzung erfolgt nach zwei bis drei Stunden und ist nach 26 Stunden mit mindestens 83% Bindung weiterhin nachweisbar. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 40 bis 50%, die pharmakodynamische Halbwertszeit bei acht bis zehn Stunden. Nach oraler Verabreichung wird Nalmefen schnell zum Hauptmetaboliten Nalmefen-III-O-Glucuronid abgebaut. Metaboliten wie Nalmefen-III-O-Sulfat und Nalmefen wird nur eine geringe pharmakologische Wirkung an den Opioid-Rezeptoren zugeschrieben. Der potentere Metabolit Nalmefen-III-O-Sulfat liegt nur in sehr geringen Konzentrationen vor. Lebertoxische Wirkungen konnten in den entsprechenden Studien nicht gezeigt werden. Die Ausscheidung erfolgt zu rund 70% über die Nieren und zu etwa 20% im Stuhl. Es fanden sich keine relevanten Interaktionen zwischen Nalmefen und Alkohol [4].

Klinische Wirksamkeit

Frühe klinische Prüfungen ergaben erste Hinweise: Mason et al. [20] untersuchten 21 Patienten, die randomisiert 40 oder 10 mg Nalmefen bzw. Placebo erhielten. Die Hochdosisgruppe hatte signifikant niedrigere Rückfallraten, beide Verum-Gruppen zeigten signifikante Abnahmen in der Anzahl der Trinktage. Trotz der geringen Fallzahl weisen diese Befunde bereits in die Richtung späterer umfangreicherer Studien. Die Arbeitsgruppe um Mason [21] unternahm eine weitere doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 105 alkoholabhängigen Patienten (80 mg/Tag Nalmefen, 20 mg/

Tag Nalmefen und Placebo). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Nalmefen-Gruppen. Beide wiesen signifikante Verminderungen der Rückfälle gegen Placebo auf.

Eine dritte Studie wurde von Anton et al. [1] publiziert, wobei kein signifikanter Effekt zwischen Nalmefen und Placebo festgestellt wurde.

Erstmals wurde in Finnland prospektiv untersucht, ob mit Nalmefen eine Trinkmengenreduktion erzielt werden kann. Karhuvaara et al. [12] prüften Nalmefen (bei Bedarf) gegen Placebo zur Reduktion der Trinkmengen bei anhaltendem Alkoholkonsum. Von insgesamt 403 Patienten erhielten 242 Nalmefen und 161 Placebo. In der Nalmefen-Gruppe zeigte sich ein signifikant stärkerer Rückgang der schweren Trinktage. Dieser Unterschied wurde durch den im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant stärkeren Rückgang der Leberenzyme in der Nalmefen-Gruppe bestätigt.

Auf der Basis dieser Befunde legte die Firma Lundbeck ein Phase-III-Studienprogramm auf, das knapp 2000 Patienten umfasste.

In der ersten Studie (ESENSE I) wurden 604 Patienten zur Behandlung mit Nalmefen (n=306) oder Placebo (n=298) randomisiert. Hauptzielkriterien waren die von der EMA vorgeschriebenen „Heavy Drinking Days“ (HDD) und die „Total Alcohol Consumption“ (TAC). Sekundäre Zielparame-ter waren Fremdratings, beispielsweise die Clinical-Global-Impression(CGI)-Scale, und die Veränderung der Leberenzyme. Alle Patienten wurden mithilfe des Mini-International-Neuropsychiatric-Interview (MINI) als Alkoholabhängige diagnostiziert. Es wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen. Sie mussten im Vorfeld eine Mindestmenge Alkohol konsumiert haben, durften andererseits aber keine Leberwerte (Gamma-GT, GPT) haben, die die obere Normgrenze um mehr als das Dreifache überstiegen [16]. Das Screening, die Diagnosestellung und der Informed Consent wurden an einem Tag durchgeführt. Dabei wurden auch die Trinkmengen in den zurückliegenden vier Wochen mittels der „Timeline follow-back“-Methode [32] erhoben. Ein bis zwei Wochen später erfolgte in der zweiten Visite die Randomisierung auf 18 mg Nalmefen oder Placebo bei Bedarf. Anschließend folgten zunächst zwei Visiten in wöchentlichem Abstand, danach weitere Sitzungen mit jeweils vier Wochen Abstand. Neben der Medikation erhielten alle Patienten eine psychosoziale Beratung von jeweils bis zu 30 Minuten Dauer. Die Beratung durch trainierte Betreuer (Ärzte, Psychologen, Study Nurses) folgte einem Manual [34].

In den soziographischen Daten und den Angaben zur Krankheitsvorgeschichte fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Nalmefen-Gruppe. Überraschenderweise war es für mehr als 70% der Patientinnen und Patienten die erste therapeutische Maßnahme bezogen auf die Alkoholproblematik.

Es zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Trinkmengen über die Zeit. Sie war unter Nalmefen signifikant stärker ausgeprägt (p=0,0021 für HDD und p=0,0003 für TAC) als in der Placebo-Gruppe. Auch die Reduktion der Leberwerte und das Fremdrating (mittels CGI erhoben) waren signifikant günstiger in der Nalmefen-Gruppe [16] (zur klinischen Relevanz siehe unten).

Die zweite Effektivitätsstudie (ESENSE II) wurde überwiegend in Südeuropa durchgeführt und war hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien, Untersuchungsinstrumenten und -design mit der ersten Studie identisch [8]. Es wurden 718 Patienten randomisiert, davon 360 auf Placebo und 358 auf Nalmefen. Ähnlich wie in Studie I zeigten sich keine Unterschiede in den soziodemographischen und trinkanamnestischen Daten zwischen beiden Gruppen. Auch in dieser Studie gab es einen relativ hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die erstmals mit dem Behandlungssystem in Berührung kamen.

In der Publikation von Gual et al. [8] finden sich auch Hinweise auf die Akzeptanz der Medikation bei Bedarf. So nahmen die Placebo-Patienten im Mittel an 65,2% der Tage ihre Medikation ein, während Nalmefen im Mittel an 57,0% der Tage eingenommen wurde. Es gab den erwarteten, positiven Zusammenhang zwischen der Tabletteneinnahme und dem Schweregrad der Abhängigkeit, sowie auch mit den initialen Trinkmengen.

Ähnlich wie in Studie I fanden sich in beiden Gruppen signifikante Reduktionen von TAC und HDD über die Zeit. Zum vordefinierten Endpunkt nach sechs Monaten war der Unterschied zwischen Placebo und Nalmefen signifikant für HDD, nicht jedoch für TAC.

Auch in der Studie II zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo beim Expertentrating des Global-Clinical-Impression-Severity-Scores.

Die dritte Studie lief über zwölf Monate (SENSE) [36]. Es wurden insgesamt 675 Patienten behandelt, wobei in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert wurde (Nalmefen 509/Placebo 166). Erneut waren die schweren Trinktage und der absolute Alkoholkonsum Hauptkriterien. Es zeigte sich, dass gerade bei längerer Laufzeit diese Unterschiede zwischen Nalmefen und Placebo robust sind (p-Werte <0,05).

„Target Population“

In allen drei Studien hatten einige Patienten die Trinkmengen bereits zwischen dem Zeitpunkt des Screenings und der ein bis zwei Wochen späteren Randomisierung reduziert (18% in Studie I, 33 bzw. 39% in Studien II und III). Dieser Befund war zunächst nicht erwartet worden, obwohl die Wirksamkeit von „Kurzinterventionen“ ohne pharmakologische Hilfen seit Langem gut belegt ist [11]. Die verbleibenden „Nicht-Reduzierer“ wurden als „Target Population“ bezeichnet. Der Effekt von Nalmefen war jeweils signifikant größer als von Placebo: für die schweren Trinktage (HDD; p<0,0001) und für die Gesamtalkoholmenge (TAC; p<0,0001). In der SENSE-Studie lag der Unterschied nach einem Jahr bei p=0,016 (HDD) und p=0,013 (TAC). Die Effektstärken bei der Target Population liegen zwischen 0,38 und 0,47 (Cohen's d) und sind damit klinisch bedeutsam [35]. Die Wirksamkeit ließ sich in allen drei Studien bereits im ersten Monat nachweisen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die gepoolten Analysen der Target-Population von ESENSE 1 und ESENSE 2 zeigten bei 77,3% der mit Nalmefen behandelten Patienten und 67,3% der mit Placebo Behandelten patientenunerwünschte Nebenwirkungen (treatment-emergent adverse events/TEAE) [35]. In der 1-Jahres-Studie lagen

die Werte bei 77,8% und 61,9% [36]. Die häufigsten TEAE mit einer zweifachen Inzidenz in den Nalmefen-Gruppen waren Schwindel, Unwohlsein, Müdigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Erbrechen und verminderter Appetit.

Tab. 1. Unerwünschte Ereignisse (Vorkommen $\geq 5\%$) – Zusammengefasste Daten aus allen drei Studien [mod. nach 37]

	Placebo (n=797)		Nalmefen (n=1144)	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	500	62,7	855	74,7
Übelkeit	47	5,9	253	22,1
Schwindel	44	5,5	208	18,2
Schlaflosigkeit	43	5,4	153	13,4
Kopfschmerzen	66	8,3	141	12,3
Nasopharyngitis	73	9,2	107	9,4
Erbrechen	18	2,3	100	8,7
Müdigkeit	37	4,6	95	8,3
Schläfrigkeit	23	2,9	59	5,2

Die Mehrzahl der TEAE war mild oder moderat, trat schon früh nach Behandlungsbeginn auf und war transient. Die Abbruchraten aufgrund der TEAE lagen bei 17,5% versus 8,0%, der häufigste Grund war Schwindel [37] (Tab. 1).

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Abbruchraten (die Unterschiede waren in ESENSE 1 signifikant, nicht aber in ESENSE 2 oder SENSE) wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt [16]. Es zeigte sich, dass die signifikanten Hauptergebnisse zugunsten von Nalmefen unabhängig vom angewandten statistischen Modell der Berechnung fehlender Daten erhalten bleiben.

Auf der Basis dieser Daten ließ die EMA Nalmefen zur Trinkmengenreduktion für diese Patientengruppe (Target-Population) zu. Zuvor muss eine Trinkmengenreduktion ohne Medikation empfohlen werden. Damit wird die übliche Praxis beim niedergelassenen Arzt widerspiegelt; auch dort wird in der Regel nach Diagnosestellung zunächst ein ärztlicher Rat zu Abstinenz oder Reduktion erteilt. Erst nach dem Scheitern dieses Versuchs wird eine pharmakologische Behandlung erwogen. Zudem sollte Nalmefen in Verbindung mit einer kontinuierlichen psychosozialen Unterstützung verschrieben werden, die auf Compliance und Reduktion des Alkoholkonsums zielt.

Prof. em. Dr. med. Karl Mann war von 1999 bis 2014 Direktor der Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim und Ordinarius für Suchtforschung an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Zu seinen Arbeitsschwerpunkten gehören die Erforschung des Suchtverhaltens und die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten für Suchtkranke zum Beispiel durch klinische Prüfung neuer Verfahren. Zuletzt koordinierte er die AWMF-S3-Leitlinien zu „Screening, Diagnostik und Therapie alkoholbezogener Störungen“.



Zwischenfazit

Nalmefen beeinflusst verschiedene Opioid-Rezeptoren. In einem umfassenden Phase-III-Studienprogramm wurde die Trinkmenge signifikant und klinisch relevant reduziert bei einem guten Nebenwirkungsprofil. Aufgrund seiner Effektivität in der Subpopulation von Patienten mit bereits erreichter Trinkmengenreduktion soll laut Zulassung zuerst eine Reduktion ohne Medikation angestrebt werden

Interessenkonflikterklärung

KM hat Honorare und Forschungsbeihilfen durch die Firma Lundbeck erhalten.

New approaches in the pharmacotherapy of alcohol dependence

In Germany, about two million people suffer from alcohol dependence and another two million from harmful use of alcohol. While specialized treatment in clinics, counselling agencies and rehabilitation centers is well established, only 10 to 20% of patients in need of treatment ever get in touch with the providers.

The new evidence based guidelines strongly advise for a systematic screening of patients in primary health care. General practitioners and family doctors play an important role in evidence based early interventions and the prescription of medications. Acamprosate and naltrexone are approved for the maintenance of abstinence while nalmefene has been recently approved for the reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients. The profile of all three medications is outlined and clinical efficacy and side effects are prescribed.

Key words: Alcohol, abstinence, reduced drinking, naltrexone, acamprosate, nalmefene

Literatur

1. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–17.
2. Effertz T, Mann K. The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:742–8.
3. EMA (European Medicines Agency). Annual report 2010 (adopted by the management board June 28, 2011). EMA/306870/2011.
4. EMA (European Medicines Agency). Selincro assessment report. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Letzter Zugriff 04.04.2013).
5. Feuerlein W, Kuefner H. A prospective multicentre study of inpatient treatment for alcoholics. 18 and 48 month follow-up (Munich Evaluation for Alcoholism Treatment, MEAT). *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;239:144–57.
6. Fleischmann H. Ist kontrolliertes Trinken ein sinnvolles Therapieziel bei Alkoholabhängigkeit? *Nervenarzt* 2014;85:889–90.
7. Gaertner B, Freyer-Adam J, Meyer C, et al. Alkohol – Zahlen und Fakten zum Konsum. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht* 2015. Lengerich: Pabst, 2015:39–71.
8. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, et al.; ESENSE 2 Study Group. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1432–42.
9. Günthner A, Weissinger V, Fleischmann H, et al. Versorgungsorganisation. In: Mann K, Hoch E, Batra A. S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Berlin, Heidelberg: Springer, [im Druck].
10. Hillemecher T, Heberlein A, Muschler MA, et al. Opioid modulators for alcohol dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:1073–86.
11. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004148.
12. Karhuvaara S, Simojoki K, Virta A, et al. Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1179–87.
13. Kiefer F, Schuckit M, Rietschel M. Genetik der Alkoholabhängigkeit. In: Singer MV, Batra A, Mann K (Hrsg.). *Alkohol und Tabak, Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010:188–91.

14. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004;82:858–66.
15. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224–60.
16. Mann K, Bladstrom A, Torup L, et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013;73:706–13.
17. Mann K, Hoch E, Batra A. DGPPN, DG-S (2016) S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. Berlin, Heidelberg: Springer [im Druck].
18. Mann K, Körkel J. Trinkmengenreduktion: ein ergänzendes Therapieziel bei Alkoholabhängigen? *Psychopharmakotherapie* 2013;20:193–8.
19. Mann K, Schafer DR, Laengle G, et al. The long-term course of alcoholism, 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction* 2005;100:797–805.
20. Mason BJ, Ritvo EC, Morgan RO, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1162–7.
21. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, et al. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:719–24.
22. Mueller WE. Pharmakologie und Pharmakokinetik der in Deutschland gebräuchlichen Substanzen zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit. *Psychopharmakotherapie* 2013;20:209–19.
- 22a. Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, et al. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1167–77.
23. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG 115). National Institute for Health and Clinical Excellence 2011.
24. Oswald LM, Wand GS. Opioids and alcoholism. *Physiol Behav* 2004;81:339–58.
25. Pabst A, Kraus L, Gomes de Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013;59:321–31.
26. Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* 1986;233:774–6.
27. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004332.
28. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, et al. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD001867.
29. Rumpf HJ, Bischof G, Hapke U, et al. Studies on natural recovery from alcohol dependence: sample selection bias by media solicitation? *Addiction* 2000;95:765–75.
30. Seitz HK, Bühringer G, Mann K. Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke: Empfehlungen des wissenschaftlichen Kuratoriums der DHS. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht* 2008. Geesthacht: Neuland, 2008:205–9.
31. Singer M, Batra A, Mann K (Hrsg.). *Alkohol und Tabak. Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2010.
32. Sobell LC, Sobell MB. Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption. In: Litten RZ, Allen JP (editors). *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1992:41–72.
33. Spanagel R, Vengeliene V, Jandeleit B, et al. Acamprosate produces its anti-relapse effects via calcium. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:783–91.
34. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract* 2006;12:80–9.
35. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, et al. Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 2013;48:570–8.
36. van den Brink W, Sørensen P, Torup L, et al.; SENSE Study Group. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* 2014;28:733–44.
37. van den Brink W, Strang J, Gual A, et al. Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the Phase III clinical programme. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:495–504.
38. Wienberg G. Systems of care for persons with alcohol problems in Germany – an analysis from a public health perspective. In: Mann K (Hrsg.). *Neue Therapieansätze bei Alkoholproblemen*. Lengerich: Pabst, 2002: 17–46.
39. Zulassungsinformationen Acamprosat (Campral®). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021431s0151bl.pdf (Zugriff am 28.09.15).
40. Zulassungsinformationen Naltrexon (Revia®). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018932s0171bl.pdf (Zugriff am 28.09.15).

— Bücherforum —

Maritime Medizin

Praxiswissen für Schiffsärzte und Ärzte im Offshore-Bereich

Von Christian Ottomann und Klaus-Herbert Seidenstücker (Hrsg.). Springer Verlag, Berlin, 2015. 447 Seiten, 155 Schwarz-weiß-Abbildungen, 4 Farbabbildungen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 99,99 Euro. ISBN 978-3-642-55437-7.

Die maritime Medizin ist ein viele Spezialdisziplinen umfassendes Fachgebiet, in dem in häufigen Notfallsituationen schnelle und präzise Entscheidungen notwendig sind. Die Herausforderung des Gebiets ist es, durch nur einfache und wenige technische Geräte, die an Bord eines Schiffes zur Verfügung stehen, eine möglichst genaue Diagnose zu stellen und damit eine adäquate Therapie einzuleiten. Faktoren wie Wetter, Seegang, klimatische Bedingungen, mögliche Sprachbarrieren bei Auslandsaufenthalten und entfernte Kliniken

für die weitere Versorgung können Schwierigkeiten und Hindernisse darstellen.

Eine gute Zusammenarbeit zwischen Schiffsarzt und -besatzung sind besonders im Notfall und in Ausnahmesituationen für einen reibungslosen Ablauf essenziell. Grundlage hierfür ist ein breites Wissen der einzelnen Krankheitsbilder und Symptome und deren differenzierter Diagnostik- und Therapiemethoden.

Das Fachbuch „Maritime Medizin“ bietet einen umfassenden – an manchen Stellen leider zu umfassenden – und gleichzeitig kompakten – an manchen Stellen leider zu kompakten – Einblick in die Medizin. Auf insgesamt 447 Seiten, unterteilt in 45 Kapitel, werden neben historischen und schiffahrtsspezifischen Inhalten, die etwa die Hälfte des Buchs umfassen, Themengebiete sämtlicher großer Fachbereiche erwähnt: Notfallmedizin, Anästhesie/Intensivmedizin, Chirurgie/Handchir-



urgie, Innere Medizin, Dermatologie, HNO, Ophthalmologie, pädiatrische Notfälle, Zahnmedizin, Neurologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Psychologie und Urologie. Schon die Auflistung der Kapitel lässt erahnen, dass einzelne Themen nur sehr oberflächlich und kurz behandelt werden können, was den Lesefluss durch häufige Wechsel der Krankheitsbilder stört. Das Buch erhebt bewusst nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, was von

den Autoren wiederholt betont wird, doch wäre häufig „weniger mehr“.

Zielgruppe. Das Buch ist geeignet für diejenigen, die einen ersten Eindruck von maritimer Medizin gewinnen wollen. Für die gezielte Ausbildung zum Schiffsarzt erscheint es viel zu kompakt. Die zahlreichen Themenkomplexe verdeutlichen jedoch, wie vielfältig, abwechslungsreich und damit anspruchsvoll die maritime Medizin ist.

Inhalt. In den ersten fünf großen Kapiteln (I–V) wird in vielen Passagen das Wort „Medizin“ aus dem Titel des Buches vernachlässigt, was den Inhalt dadurch nicht weniger interessant macht. Geschichtliche Hintergründe, Havarie und kriminelle Gewalt, Informationen aus dem Offshore-Bereich und Darlegung von Rechtsgrundlagen gestalten das Lesen kurzweilig. Erläuterungen zu maritimen Institutionen, die hafenenärztliche Dienste, Seediensstauglichkeit, Seeärztlichen Dienst und besonders Angaben zur Schiffsarztausbildung enthalten, wären thematisch vielleicht besser im vorderen Bereich des Buchs platziert. Die „Empfehlungen für die Qualifikation von Schiffsärzten“ besteht leider überwiegend aus einer Auflistung von Fortbildungskursen. Ein Verweis auf eine Tabelle, beispielsweise im Anhang des Buchs, würde den tabellarischen Charakter des Abschnitts mindern. Abschnitt IV (Prävention) informiert den Leser über allgemein hygienische Regeln (Lebensmittel, Trinkwasser, Luft). Epidemiologie und Quarantäne, ein vollständige Fachbücher umfassendes Thema, wird auf kurzen drei Seiten erwähnt. Hintergründe und Details sind in diesem Rahmen nicht möglich und von den Autoren nicht gewünscht. Die Ausstattung des Bordhospitals und der Bordapotheke wirken erneut sehr schematisch, sodass eine Tabelle auch an dieser Stelle das Lesen vereinfachen würde. Viele, kurz erläuterte Abkürzungen, die im Kapitel „sichere Seefahrt auf sauberen Meeren“ aufgeführt werden, bergen für den Leser die Gefahr, diesen Abschnitt beim Lesen nur kurz zu überfliegen, und dienen eher als Nachschlagemöglichkeit. Sehr pauschalisierend wirken die Ausführungen zu „interkulturellen Verhaltensmustern“. Hierüber darf sich der in der Seefahrt unerfahrene Leser wahrscheinlich kein Urteil erlauben,

jedoch bleibt der Eindruck einer starken Verallgemeinerung. Im Vergleich zu den übrigen Kapiteln beschreiben die Autoren den TMAS – Telemedical Maritime Assistance Service – sehr detailliert, unterteilt in TMAS vier verschiedener Länder (Italien, Deutschland, Norwegen, Schweden), was die Wichtigkeit dieser Thematik erahnen lässt. Mithilfe des Kapitels „Notfallplanung“, das schöne, aussagekräftige Abbildungen enthält, die der Leser bis dahin manchmal vermisst, erfolgt die Überleitung zu dem ab jetzt wirklich medizinischen Abschnitt, den der Titel des Buchs „Maritime Medizin“ verspricht. Beginnend mit den Abhandlungen zu „Seekrankheit“ fühlt sich der Leser endlich virtuell in den Behandlungsraum eines Schiffes versetzt. Ähnlich der Vielfalt von Symptomen, die ein Schiffsarzt auf einer Schiffsreise behandeln muss, werden ab jetzt zahlreiche Krankheitsbilder und deren Behandlung „angerissen“. Häufige Verweise innerhalb der Kapitel legen nahe, dass einige Inhalte zusammengefasst und damit die hohe Anzahl der Kapitel gekürzt werden könnte. Die Länge der jeweiligen Kapitel divergiert, sodass beispielsweise „Dermatologie und Venerologie“ sowie „Zahnmedizin“ im Verhältnis zu „Anästhesie und Intensivmedizin“ und „Chirurgie“ sehr lang erscheinen. Der letzte Abschnitt „VII – Sonderkapitel“ wirkt inhaltlich ein wenig unstrukturiert. „Der lokale Kälteschaden“ wäre möglicherweise logischer als Teil des vorherigen Abschnitts (Dermatologie) aufgeführt. Informationen zu Forschungsschiffen sind in einem der Sonderkapitel so knapp erläutert, dass sie auch vollständig gestrichen werden könnten.

Didaktik. Die Praxisrelevanz des Buchs erscheint nur eingeschränkt gegeben. Eher dient das Buch einer Übersicht, um die Vielfalt der maritimen Medizin zu demonstrieren. Dieses Ziel wird erreicht. Die Menge an Informationen lässt in der Folge natürlich keinen Raum, Inhalte wirklich umfassend zu bearbeiten. Kernaussagen sind durch Fettdruck hervorgehoben und eingerückt, sodass diese beim schnellen Durchblättern und Rekapitulieren der Inhalte ins Auge fallen. Schemazeichnungen und

Diagramme sind vorhanden und in den meisten Fällen aussagekräftig und übersichtlich. Die Abbildungen sind abgesehen vom Kapitel „Ophthalmologie“ in schwarz-weiß gedruckt. Speziell dermatologische Abbildungen verlieren dadurch ihre Aussagekraft, sodass sie in diesen Fällen wertlos erscheinen. Vereinzelt unscharfe Bildqualität wirkt ein wenig unprofessionell. Auch wiederholte Tippfehler/Rechtschreibfehler sowie ein inkonsistentes Layout (wechselnder Blocksatz) unterstreichen dies.

Aufbau. Ein detailliertes Inhalts- und Stichwortverzeichnis lassen den Leser Gesuchtes schnell finden. Am Ende der Kapitel werden Literaturangaben und, besonders hilfreich, Internetverweise aufgeführt, die eine Vertiefung des Themas erlauben.

Es werden zahlreiche Abkürzungen benutzt, die zwar konsequent eingeführt und erläutert werden, den Lesefluss aber an vielen Stellen erschweren. Oft betonten die Autoren in der Einleitung der jeweiligen Kapitel, dass im Folgenden speziell die „maritimen Aspekte“ (z. B. der Chirurgie) an Bord abgehandelt werden, aber das *speziell Maritime* nicht offensichtlich wird. Es wirkt, als wollten die Autoren regelmäßig an die „Maritime Medizin“ als Titel des Buchs erinnern. Die Inhalte weichen leider an einigen Stellen des Buchs ab.

Preis. Das Buch kostet im Handel 99,99 Euro. Der Preis erscheint in Zusammenschau der oben genannten Kritikpunkte etwas zu hoch angesetzt.

Fazit. „Maritime Medizin“ ist ein sehr kompaktes, viele Unterthemen umfassendes Buch. Zur Gewinnung eines Eindrucks in die maritime Medizin ist es geeignet. Es vermittelt einen weiten, manchmal zu breiten und damit wenig detaillierten Überblick über die Variabilität maritimer Medizin und stellt die Herausforderung der Arbeit auf See dar. Als alleiniges Werk ist es nicht ausreichend.

Das Prinzip „weniger wäre mehr“ trifft auf dieses Buch zu – Kürzen allgemeiner Kapitel und Ausweitung von wirklich maritimen Themen, die von der Allgemeinmedizin abweichen, würden das Buch zu einem Werk machen, welches sich von anderen hervorhebt!

Dr. med. Gisa Ellrichmann, Bochum

Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

Fragen zum Thema

1. Welche der folgenden Aussagen zur Definition einer Alkoholabhängigkeit trifft nicht zu?

- A Starkes Verlangen nach Alkohol
- B Schwierigkeiten, die Trinkmenge zu kontrollieren
- C Mindestens drei Tage „Rauschtrinken“ pro Woche
- D Fortdauerndes Trinken trotz schädlicher Folgen

2. Welche Aussage zu Therapiezielen und -angeboten stimmt?

- A Wichtigstes Therapieziel ist die Reduktion der Trinkmenge
- B Wichtigstes Therapieziel ist die Abstinenz
- C Etwa 80% der Abhängigen erhalten eine spezifische Unterstützung
- D Erstmaßnahme ist eine Verhaltenstherapie

3. Welches der folgenden Arzneimittel gehört nicht in die Gruppe der abstinenzhaltenden Arzneimittel?

- A Citalopram
- B Acamprosat
- C Disulfiram
- D Naltrexon

4. Welche Eigenschaft trifft auf Acamprosat nicht zu?

- A Die Bioverfügbarkeit unterliegt individuellen Schwankungen
- B Die abstinenzhaltende Wirkung ist relativ gering
- C Das Nebenwirkungsprofil ist günstig
- D Die S3-Leitlinie rät von Acamprosat aufgrund der uneindeutigen Studienlage ab

5. Welche Aussage zu Naltrexon stimmt nicht?

- A Naltrexon wurde umfangreich in klinischen Prüfungen untersucht
- B Die S3-Leitlinie spricht sich für die Substanz mit einer B-Empfehlung aus
- C Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden
- D Nebenwirkungen sind u. a. Schwindel und Übelkeit

6. Alkoholkonsum-reduzierende Arzneimittel - was ist falsch?

- A Diese Medikamente gelten heute als Mittel der letzten Wahl
- B Konsumreduktion ist zumindest ein intermediäres Therapieziel
- C Die Medikamente unterstützen in Frühphasen der Abhängigkeit die ambulante Behandlung
- D Bei Therapieversagen ist die Schwelle zu weiteren Angeboten erniedrigt

7. Nalmefen in der Alkoholkonsum-Reduktion - was stimmt?

- A Nalmefen ist ein Dopamin-D₂-Agonist
- B Nalmefen ist ein selektiver Ligand an Opioid-Rezeptoren
- C Die Rezeptorbindung ist schwach
- D Alkoholkonsum reduziert die Wirksamkeit von Nalmefen

8. Nalmefen wurde in einem Phase-III-Studienprogramm untersucht. Was ist unzutreffend?

- A Hauptzielkriterium war die Reduktion der „Heavy Drinking Days“
- B Eingenommen wurden 18 mg oder Placebo bei Bedarf
- C Zusätzlich erfolgte eine psychosoziale Beratung von 30-minütiger Dauer
- D In einer Subgruppe wurden auch Risikojugendliche („Komasäufer“) eingeschlossen

9. Welche Aussage zu den Ergebnissen der Phase-III-Studien zu Nalmefen ist richtig?

- A Die Studie ESENSE I wurde wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen
- B In den Studien fand sich ein hoher Anteil von Patienten, die erstmals eine Behandlung ihrer Alkoholproblematik beanspruchten
- C Eine Nebenwirkung war eine Leberwert-Erhöhung
- D Vor allem der Bierkonsum ging zurück

10. Nalmefen ist von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Trinkmengenreduktion zugelassen. Was ist falsch?

- A Vor Verordnung muss eine Trinkmengenreduktion ohne Medikation probiert werden
- B Beim Scheitern des Versuchs kann Nalmefen verordnet werden
- C Es ist mit einer klinisch relevanten Trinkmengenreduktion zu rechnen
- D Eine begleitende psychosoziale Beratung ist nicht vorge-sehen

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 9/2015

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

Lösungen aus Heft 10/2015

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



Lernen + Punkten mit der AMT

Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit

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 2014/358; 1.1.2015–15.1.2016) 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	Abonnenntennummer*
Straße	
PLZ/Ort	
Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben.	Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonnenntennummer 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. Dezember 2015 bis
15. Januar 2016)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum _____ Unterschrift _____

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

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70 009 Stuttgart

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

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Olodaterol

Lang wirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist zur Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

My-Hanh Nguyen, Berlin

Olodaterol ist ein neuer Vertreter der lang wirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten. Aufgrund seiner schnellen und langandauernden Wirkung reicht eine Anwendung pro Tag, um eine 24-stündige bronchodilatatorische Wirkung zu erzielen. Olodaterol zeigt generell eine gute Verträglichkeit. Es wurde zudem als Kandidat zur Fixdosis-Kombination mit Tiotropium entwickelt, die im Sommer 2015 als Spiolto® Respimat® zugelassen wurde.

Arzneimitteltherapie 2015;33;417-9

Indikationsgebiet

Die Zulassung für den Arzneistoff Olodaterol (Striverdi® Respimat®, Boehringer Ingelheim) wurde in Deutschland im November 2013 erteilt [4]. Olodaterol wird mit dem Respimat® Inhalator verabreicht und dient zur Dauertherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD), einschließlich chronischer Bronchitis und/oder Emphysem.

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Neben den Arzneistoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol ist mit Olodaterol ein neuer Vertreter der lang wirksamen Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten (LABA) auf den Markt gekommen. Olodaterol bindet mit starker Affinität sowie hoher Selektivität an den humanen Beta-2-Adrenozeptor. Durch die Aktivierung des an der glatten Muskulatur der Atemwege befindlichen Rezeptors kommt es zur Dilatation der Bronchien (Abb. 1). Präklinische Studien zeigen einen schnellen Wirkeintritt und eine Wirkdauer von mindestens 24 Stunden [4].

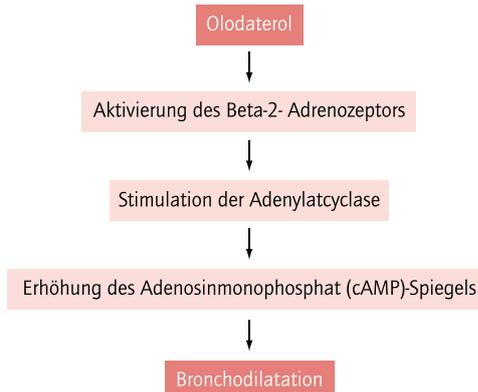


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Olodaterol

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften von Olodaterol sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [4].

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Einer pharmazeutischen Metaanalyse zufolge ist eine Dosisanpassung bei COPD-Patienten aufgrund Alter, Geschlecht und Gewicht nicht erforderlich [4]. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Erhöhung der Dosis bis zur Verdopplung der empfohlenen Dosis unbedenklich. Eine leichte bis mittlere Leberinsuffizienz hat keine signifikante Auswirkung auf die systemische Exposition durch Olodaterol.

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

Die Phase-III-Studie zu Striverdi® Respimat® bestand aus mehreren randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien und umfasste 3533 COPD-Patienten mit mittel- bis sehr schwer eingeschränkter Lungenfunktion [3]. Im Rahmen dieser klinischen Untersuchungen wurde Olodaterol in zwei 48-wöchigen Parallelstudien mit Placebo und Formoterol verglichen. Zwei weitere 48-wöchige Studien dienten zum Vergleich mit Placebo. Zudem wurden 6-wöchige Studien durchgeführt, von denen zwei Crossover-Studien mit Placebo und Formoterol und zwei weitere Crossover-Studien mit Tiotropium (Spiriva® HandiHaler®) als aktive Vergleichstherapie durchgeführt wurden. Im gesamten Studienprogramm waren mit Ausnahme anderer Arzneistoffe aus der Gruppe der LABA alle COPD-Arzneimittel als Begleittherapie erlaubt.

Dr. rer. nat. My-Hanh Nguyen, Freie Universität Berlin, E-Mail: mnguyen@zedat.fu-berlin.de

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter zu Olodaterol [4]

Mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation	30%
Zeit (t_{max}) bis zum Erreichen der maximalen Gesamt-Plasmakonzentration	10–20 min
Zeit bis zum Erreichen des Steady-States der Plasmakonzentration	8 Tage
Plasmaeiweißbindung (in vitro)	60%
Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe	1110 l
Metaboliten	5 inaktive, 1 aktiver Metabolit*
Gesamt-Clearance	872 ml/min
Renale Clearance	173 ml/min
Ausscheidung von Radioaktivität nach intravenöser Gabe markierter Substanz	
• über Fäzes	53%
• über Urin	38%
Terminale Halbwertszeit	
• nach intravenöser Gabe	22 h
• nach Inhalation	45 h

* Der aktive Metabolit ist jedoch auch bei langfristiger Inhalation der therapeutischen Dosis im Plasma nicht nachweisbar.

Die 48-wöchigen Studien zeigten, dass es bei Gabe von 5 µg Olodaterol einmal täglich morgens zu einer signifikanten Verbesserung ($p < 0,0001$) der Lungenfunktion kam, mit einer mittleren Zunahme des FEV_1 - AUC_{0-3h} von 0,162 l versus Placebo und einer mittleren Zunahme der FEV_1 -Talwerts nach 24 Stunden um 0,071 l versus Placebo ($p < 0,001$). Die Verbesserung der Lungenfunktion durch Olodaterol war sowohl in Kombination als auch ohne Tiotropium evident und ähnlich stark ausgeprägt wie unter einer zweimal täglichen Anwendung von Formoterol. Zudem verbesserte Olodaterol die morgendlichen und abendlichen PEFr-Werte (maximale expiratorische Atemflussrate). Darüber hinaus ergab sich aus den Studien, dass mit Olodaterol behandelte Patienten sowohl tagsüber als auch nachts weniger Salbutamol (Notfallmedikament) benötigen als die Patienten aus der Placebo-Gruppe.

In den sechswöchigen Studien führte Olodaterol zu signifikant stärkeren Auswirkungen auf das forcierte Einsekunden-Ausatemvolumen versus Placebo. Die Anwendung von Olodaterol verbesserte die Lungenfunktion ähnlich wie bei Gabe von Formoterol (2-mal/Tag) oder Tiotropium (1-mal/Tag).

Tiotropium (Spiriva®) ist das am häufigsten verschriebene Arzneimittel zur Dauertherapie bei COPD. Olodaterol ist als einmal täglich anzuwendender LABA speziell zur Kombination mit Tiotropium entwickelt worden. Die Ergebnisse aus der TONADO™-Studie zeigen, dass die Kombination aus Tiotropium plus Olodaterol Respimat® FDC (fixed-dose combination) im Vergleich zu der jeweiligen Monotherapie die Lungenfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life, HRQOL) signifikant verbessert [1].

Daten zur Verträglichkeit

Gelegentlich auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen umfassen mitunter Nasopharyngitis, Schwindel

und Hautausschläge [3]. Aufgrund der Zugehörigkeit zu der Gruppe der LABA besteht die Wahrscheinlichkeit, dass typische Wirkungen von Beta-2-Agonisten wie Myokardischämie, Hypertonie, Hypotonie, Tachykardie, Nervosität oder Mundtrockenheit auftreten können.

Daten zu Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol (CYP2C9-Inhibitor) hatte keinen bemerkenswerten Einfluss auf die systemische Exposition durch Olodaterol [4]. Eine gleichzeitige Einnahme mit Ketoconazol (starker P-Glykoprotein- und CYP-Inhibitor) führte dagegen zum Anstieg der C_{max} und der AUC_{0-1h} von Olodaterol. Bei zeitgleicher Anwendung von 5 µg Tiotropiumbromid als Fixed-Dose-Kombination mit 10 µg Olodaterol gab es keine nennenswerten pharmakokinetischen Interaktionen.

Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsenen wird eine tägliche Dosis von 5 µg Olodaterol zur gleichen Tageszeit empfohlen [4]. Ältere Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können sich nach der empfohlenen Dosis richten. Bei Kindern und Jugendlichen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Olodaterol nicht untersucht.

Olodaterol ist nicht für die Anwendung bei Asthma bronchiale zugelassen. Zudem sollte Olodaterol nicht als Notfallmedikation bei Bronchospasmen eingesetzt werden.

Bewertung und Zukunftsperspektive

Olodaterol zeigt eine schnelle bronchodilatierende Wirkung, die circa fünf Minuten nach Inhalation einsetzt [2]. Die Wirkung hält 24 Stunden an und erlaubt daher eine einmalige Anwendung pro Tag. Olodaterol verbessert die Lungenfunktion, reduziert die Anwendung von Notfallmedikation und erhöht die Lebensqualität von COPD-Patienten. Olodaterol ist generell gut verträglich und zeigt nach einmaliger Anwendung ein 24-stündiges bronchodilatierendes Wirkungsprofil, das dem unter einer einmal täglichen Anwendung von Tiotropiumbromid und zweimal täglichen Anwendung von Formoterol ähnelt. Weitere Studien mit aktiven Vergleichskontrollen über eine längere Zeit wären hilfreich, um die Auswirkungen auf das Fortschreiten der COPD bewerten zu können.

Interessenkonflikterklärung

M.-H. Nguyen gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dr. rer. nat. Thi My-Hanh Nguyen studierte 2005–2009 Pharmazie an der Freien Universität Berlin. Sie absolvierte 2010 ein Praktikum an der University of Florida. Nach der Approbation promovierte sie von 2011 bis 2014 im Fachbereich pharmazeutische Technologie am radiologischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kooperation mit dem pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.



Olodaterol: long-acting beta 2 adrenoceptor agonist for maintenance therapy of adults with COPD

The long-acting beta 2 adrenoceptor agonist olodaterol (Striverdi® Respi-mat®) is indicated in the maintenance therapy of adults with COPD. Olodaterol is a bronchodilator that is inhaled once-daily. Trials over 48 weeks of treatment have shown an improved lung function compared to placebo. These studies also indicated that olodaterol is generally well tolerated, improves health-related quality of life and reduces the use of rescue medication. In crossed over studies olodaterol showed a 24-h bronchodilatory effect which was comparable to tiotropium bromide (once-daily) and formoterol (twice-daily). Olodaterol was also developed as a possible component for a fixed dose combination (FDC) with tiotropium. Studies with once-daily tiotropium + olodaterol FDC have shown significant improvements in lung function and health-related quality of life in patients with moderate to severe COPD compared to the monotherapies alone. The combination of olodaterol and tiotropium was approved in summer 2015 as Spiolto® Respi-mat®.

Key Words: Olodaterol, long-acting beta 2 adrenoceptor agonist, bronchodilator, chronic obstructive pulmonary disease.

Literatur

1. Buhl R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015;45:969–79.
2. Deeks ED. Olodaterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2015;75:665–73.

3. Electronic Medicines Compendium (eMC). Striverdi Respi-mat 2.5 micro-gram, solution for inhalation. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28992> (Zugriff am 23.02.2015).
4. Fachinformation Striverdi® Respi-mat®. Boehringer Ingelheim. Stand: November 2013.

Tiotropium

Der Bronchodilatator Tiotropiumbromid (Spiriva®) ist ein Muscarinrezeptor-Antagonist und indiziert zur Dauerbehandlung der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Tiotropiumbromid verringert die Exazerbationrate und erhöht die Lebensqualität betroffener Patienten. Es hat eine Wirkdauer von mehr als 24 Stunden und muss daher nur einmal täglich inhaliert werden.

Zu möglichen unerwünschten Wirkungen gehören häufig Mundtrockenheit, gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Hautausschlag, Husten, Pharyngitis, Dysphonie, oropharyngeale Candidose, Pruritus, Harnverhalt oder Dysurie, sowie selten u.a. Insomnie, Augenerkrankungen wie Glaukom oder erhöhter Augeninnendruck, sowie Herzerkrankungen wie z.B. Vorhofflimmern oder Tachykardie.

[Fachinformation Spiriva®, Stand November 2014]

— Bücherforum —

Geriatrische Pharmazie

Von Constanze Schäfer, Andrea Liekweg und Albrecht Eisert (Hrsg.). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2015. XXVI, 710 Seiten, 49 farbige Abbildungen, 125 farbige Tabellen. Auch als E-Book erhältlich. Gebunden 69,80 Euro. ISBN 978-3-7692-5272-9.

Die geriatrische Pharmazie zählt zu den besonders komplexen Teilgebieten der klinischen Pharmazie. Altersbedingte Erkrankungen, Poly-medikationen, Multimorbidität und Einnahmehindernisse können Therapieänderungen nötig machen. In diesem Lehrbuch wird der Leser für die Besonderheiten bei der teilweise speziellen Arzneimitteltherapie älterer Patienten sensibilisiert und es werden zahlreiche Lösungsvorschläge zur Optimierung der Arzneimittelversorgung sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich aufgezeigt. Formal ist das Buch in fünf Teile gegliedert. Die Teile A bis D behandeln die allgemeinen Grundlagen der geriatrischen Pharmazie, in denen neben biologischen, logistischen und juristischen Themen Leitlinien und Instrumente wie die PRISCUS- und FORTA-Liste vorgestellt werden. Die Laborwerte werden in Teil D aufgegriffen. Hier ist es erstaunlich, dass die Thematik trotz der vielen Herausforderungen um die Interpretation der Laborwerte

bei älteren Menschen nur so kurz abgehandelt wird. Der letzte, umfangreichste Teil E des Lehrbuchs „Geriatrische Pharmazie“ befasst sich mit den alterstypischen Erkrankungen und ihrer optimierten, medikamentösen Behandlung; auch auf die Palliativmedizin und Hospizarbeit wird eingegangen. Zahlreiche Fallbeispiele, Praxistipps und die „Studienlupe“, in der die klinischen Studien, die der jeweiligen Therapie zugrunde liegen, beleuchtet werden, ergänzen die einzelnen Kapitel. Unterschiedliche Problematiken bei älteren Patienten werden in diesem Buch aus unterschiedlichen Perspektiven beleuchtet und zeigen dem Leser damit auf, dass oft auch nichtpharmakologische Lösungsansätze die besseren sein können. Dadurch wird das Lesen in diesem Buch zu einer sehr spannenden Lektüre. Unter den 44 erfahrenen Autoren berichten nämlich neben Apothekern auch Ärzte, Juristen, Ernährungswissenschaftler und Pflegepersonal zu Themen, die alle verdeutlichen, dass Geriatrie nur durch das interdisziplinäre Zusammenspiel multiprofessionell funktionieren kann. Faszinierend ist ebenfalls, dass es neben den lehrbuchtypischen Kapiteln einen Perspektivwechsel in die Ich-Form einer Autorin gibt. In diesem Kapitel berichtet die Au-



torin über ihre Projektarbeit in einem Alten- und Pflegeheim, sodass der Leser nach diesem Kapitel weiß, auf was man bei einer Projektarbeit achten sollte. Dieses Fachbuch ist ein hervorragendes Lehrbuch für alle Ärzte, die ihr Wissen komplettieren und/oder auffrischen möchten. Zudem ist es unentbehrlich für jeden Absolventen der Weiterbildung geriatrische Pharmazie, wobei es über deutlich mehr Informationen als die dortigen Lerninhalte verfügt. Es ist ein gelungenes Praxislehrbuch, das vermutlich viele Ärzte und klinische Pharmazeuten bei ihrer praxisbezogenen Arbeit und Ausbildung unterstützen und die notwendige Sicherheit für mehr Lebensqualität älterer Patienten geben wird.

Dr. Gesine Picksak,
Hannover

Bewertung von Tiotropium- Olodaterol-Fixkombination (Spiolto® Respimat®)

Neue Arzneimittel

PraxisCheck

in der Diskussion

Aus Expertensicht

Adrian Gillissen, Kassel

Die COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) ist eine chronische Lungenerkrankung, die typischerweise progredient verläuft. In den meisten Fällen ist sie das Ergebnis einer jahre- bis jahrzehntelangen inhalativen Zigarettenrauchexposition. Entsprechend den Recherchen für das Weißbuch Lunge 2014 liegt die Prävalenz der COPD weltweit zwischen 1,3 % und 13,2 %, wobei wir für Deutschland 7,7 % annehmen [8, 9]. Für die Pharmakotherapie stehen kurz- und langwirksame bronchodilatative Medikamente sowie antiinflammatorische Substanzen zur Verfügung. Primäres Standbein der Therapie ist bei der COPD im Gegensatz zum Asthma bronchiale die langwirksame (12–24 Stunden) Bronchodilatation, einzeln oder in Kombination. Ziele der Pharmakotherapie sind a) die Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion der typischen Symptome (insbesondere der Dyspnoe, Husten und Auswurf) und b) die Vermeidung der die Prognose verschlechternden Exazerbationsrate und -schwere sowie c) die Verbesserung der Lungenfunktion [6].

Arzneimitteltherapie 2015;33:420–2.

Duale bronchodilatative Fixkombinationen zur inhalativen Therapie

Auf dem deutschen Markt werden zurzeit vier bronchodilatative Fixkombinationspräparate zur inhalativen COPD-Therapie angeboten (Tab. 1), wobei die Olodaterol/Tiotropium-Fixkombination (Spiolto® Respimat®) als vorläufig Letzte ihrer Klasse im Juni 2015 in Europa die Zulassung erhielt. Zugelassen sind alle der in Tabelle 1 genannten Präparate zur Erhaltungstherapie der COPD. Es sind weder Bedarfs- noch Notfallmedikamente.

Spiolto®-Respimat®-Studiendaten

Muskarinische (M) und Beta₂-Rezeptoren sind antagonistisch am Tonus der glatten Muskulatur der Atemwege beteiligt. Beta₂-Mimetika reduzieren die zelluläre Freisetzung von Acetylcholin; die Antagonisierung der M- und dort insbesondere der M₃-Rezeptoren hat den gleichen Effekt [3, 7, 12]. Tiotropium besitzt am M₃-Rezeptor eine Halbwertszeit von 36 Stunden, Olodaterol am Beta₂-Rezeptor eine von 17,8 Stunden sowie eine klinische Wirksamkeit von 24 Stunden. Die Kombination beider Wirkungsmechanismen erzeugt einen besseren bronchodilatativen Effekt als die jeweiligen Einzelsubstanzen allein [14].

Die Zulassung der Olodaterol/Tiotropium-Fixkombination basiert auf den Daten den TONADO-1+2-Studien [2]. Darin erbrachte die Kombination von Olodaterol und Tiotropi-

um gegenüber den Einzelsubstanzen eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, der Lebensqualität sowie der Atemnot, und es ließ sich ein reduzierter Verbrauch an Notfallmedikation erzielen (s.u.). Alle Patienten profitierten unabhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung, wobei sich allerdings ein besonders guter Effekt im frühen Stadium (GOLD II) der Erkrankung nachweisen ließ [4]. TONADO ist ein Teil des TOviTO-Phase-III-Studienprogramms, das aus insgesamt zehn Studien mit unterschiedlichen Zielsetzungen und Endpunktparametern unter Einschluss von über 8000 COPD-Patienten mittlerer und schwerer Erkrankungsstadien (COPD 2–4) besteht [11]. Erwähnenswert ist der präspezifizierte Einschluss von Diabetikern und Herzvorgeschiedigten Patienten, die als Subgruppen weitere Auswertungen ermöglichen.

TONADO verglich über eine Studiengesamtdauer von 52 Wochen die Fixkombination mit ihren Einzelkomponenten, wobei als primärer Ergebnisparameter FEV₁-AUC_{0–3h} (Area under the curve in den ersten drei Therapiestunden gegenüber dem Ausgangswert) sowie trough FEV₁ (FEV₁ 24 Stunden nach Medikamenteneinnahme) und die Lebensqualität (SGRQ: St. Georges Respiratory Questionnaire) ge-

Prof. Dr. Adrian Gillissen, Direktor der Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel, Universitätsklinik der Universität Southampton, Mönchebergstraße 41–43, 34125 Kassel, E-Mail: adrian.gillissen@klinikum-kassel.de

Tab. 1. In Deutschland verfügbare inhalative bronchodilatative Fixkombinationspräparate bestehend aus einem langwirksamen Beta₂-Mimetikum und einem Anticholinergikum für die COPD-Therapie (Stand 11/2015)

Substanzen der Fixkombination	Dosierung/Hub	Handelsname	Inhalationen/Tag	Besonderheiten
Indacaterol/Glycopyrronium	85 µg/43 µg	Ultibro® Breezhaler®	1-mal 1 Hub	Entspricht einer abgemessenen Dosis von 110 µg Indacaterol und 50 µg Glycopyrronium
Vilanterol/Umeclidinium	22 µg/55 µg	Anoro® Ellipta®	1-mal 1 Hub	Entspricht einer abgemessenen Dosis von 25 µg Vilanterol und 62,5 µg Umeclidinium
Formoterol/Aclidinium	12 µg/340 µg	Duaklir® Genuair®	1-0-1 Hübe	Über das Mundstück abgegebene Dosis enthält 340 µg Aclidinium (als 396 µg Aclidiniumbromid) und 11,8 µg Formoterolfumarat-Dihydrat; dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Aclidinium (400 µg Aclidiniumbromid) und 12 µg Formoterolfumarat-Dihydrat
Olodaterol/Tiotropium	2,5 µg/2,5 µg	Spiolto® Respimat®	2-0-0 Hübe	Entspricht pro Hub 3,124 µg Tiotropiumbromid-Monohydrat (bzw. 2,5 µg Tiotropium) und 2,736 µg Olodaterol-Hydrochlorid (bzw. 2,5 µg Olodaterol) am Mundstück

wählt wurden. Die Fixkombination verbesserte in diesem Vergleich die FEV₁-AUC_{0-3h} signifikant um etwa 100 ml (110 ml: gepoolte Daten aus TONADO 1+2) und sowohl die Lebensqualität als auch den Symptomscore, der als sekundärer Endpunkt gewählt wurde, obwohl diese nicht die Schwelle der klinisch bedeutsamen Differenz erreichten [2]. Die klinisch bedeutsame Differenz von 4 Punkten wurde in den Monoarmen nicht erreicht. Die erwähnten Subgruppen der oben genannten Diagnosen zeigten gleich gute Wirksamkeits- und Nebenwirkungsdaten wie die Hauptpatientengruppen. So konnte zum Beispiel erstmals gezeigt werden, dass eine Betablocker-Therapie auch hier die Effektivität der Medikation nicht beeinträchtigte.

In VIVACITO wurde die Fixkombination in zwei verschiedenen Dosen (2,5/5 µg und 5/5 µg) gegenüber den Einzelsubstanzen und Placebo über eine Therapiedauer von sechs Wochen verglichen. Die Fixkombinationen verbesserten den primären Endpunkt (FEV₁-AUC₀₋₂₄) in der 6. Woche gegenüber Tiotropium um 110 bis 127 ml sowie gegenüber Olodaterol um 115 ml und gegenüber Placebo um 280 ml (alle Vergleiche p<0,0001). Im trough FEV₁ waren die Einzelsubstanzen und die Fixkombination ähnlich effektiv (Trough: Fixkombination 70 bis 100 ml besser als die Einzelpräparate; FEV₁-AUC₁₂₋₂₄ waren 0,182 l mit Tiotropium/Olodaterol 5/5 µg und zwischen 0,062 und 0,081 l mit den jeweiligen Monotherapeutika), alle drei Therapiegruppen waren aber wiederum etwa 200 ml (bzw. 300 ml) besser als Placebo [1]. In ENERGITO werden die Fixkombinationen Olodaterol/Tiotropium und Salmeterol/Fluticason und in OTEMTO zwei Olodaterol/Tiotropium-Fixkombinationsdosen mit Tiotropium und Placebo verglichen. Die Publikationen stehen noch aus.

TORRACTO verglich den Effekt einer 12-wöchigen Fixkombinationstherapie in zwei Dosen (2,5/5 µg und 5 µg/5 µg) auf die Verbesserung der Belastungsfähigkeit (exercise endurance time). Diese betrug 527,51 Sekunden in der 5-µg/5-µg-Dosis (14% Anstieg gegenüber Placebo, p=0,021) und 503,46 Sekunden in der 2,5-µg/5-µg-Dosis (9% Anstieg gegenüber Placebo, p=0,142). Die Dyspnoesyndromatik verringerte sich signifikant. Weitere Belastungsstudien werden im Augenblick durchgeführt (MORACTO und PHY-SACTO).

Nebenwirkungen

In den oben genannten Studien kam es häufig (1 bis 10 der Behandelten) zu Mundtrockenheit, gelegentlich (1 bis 100 der Behandelten) wurden Schwindel, Insomnie, Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Palpitationen, Tachykardie, Husten und Obstipationsneigung beobachtet.

Bewertung

Die Kombination aus einem langwirksamen Beta₂-Mimetikum und einem Anticholinergikum in der Therapie der mittelschweren und schweren COPD ist nach aktueller GOLD-Empfehlung im Schweregrad 2B bis 4C sinnvoll, da sie von der Wirkungsweise pharmakologisch begründet, additiv in der Wirkung und daher schon seit über zwei Jahrzehnten Bestandteil von Leitlinienempfehlungen ist. Spiolto® Respimat® ist das vierte inhalative Fixkombinationspräparat, das in dieser Medikamentengruppe für die COPD-Dauertherapie zugelassen wurde. Es enthält Tiotropium, das älteste, bekannteste und am intensivsten wissenschaftlich evaluierte inhalative Anticholinergikum in Kombination mit der Neuentwicklung Olodaterol. Das bisherige TONADO-Studienprogramm (TOViTO-Studienprogramm) beweist die gute Wirksamkeit der Olodaterol/Tiotropium-Fixkombination in diversen, für COPD wichtigen Endpunktparametern. Weitere, in diesem Programm gegenwärtig noch laufende Studien werden weitere Aspekte zur Wirksamkeit dieses Produkts beleuchten und noch offene Fragen, beispielsweise der nach der Senkung der COPD-Exazerbationsrate und -schwere, beantworten können. Durch die erst kurz zurückliegende Zulassung sind vergleichsweise wenige Studien zu dieser Fixkombination verfügbar und es gibt, was den klinisch-praktisch tätigen Arzt besonders interessiert, keine Vergleichsstudien zu den drei anderen Fixkombinationspräparaten. Somit muss man gegenwärtig von einer weitgehenden Wirkungsäquivalenz aller bronchodilatativen Fixkombinationen ausgehen. Die vier Präparate unterscheiden sich im Inhalierertyp und in der Wirkungsdauer beziehungsweise der damit verbundenen Anwendungshäufigkeit (je nach Produkt entweder einmal oder zweimal tägliche Anwendungsnotwendigkeit). Die

einmal tägliche Anwendung von zwei Hüben, die hintereinander einzunehmen sind, hat gegenüber der mehrfach täglichen Einnahme in Bezug auf die Therapietreue sicherlich Vorteile. Durch die schwache Wirksamkeit von inhalativen Glucocorticoiden (ICS) ist die Anwendung der bronchodilatativen Fixkombinationspräparate den ICS/Beta₂-Mimetika-Kombinationen bei stabilen COPD-Patienten vorzuziehen [6].

Die Olodaterol/Tiotropium-Fixkombination wird im Respimat[®]-Inhaler zur Verfügung gestellt. Dieser hat sich in der inhalativen Therapie seit Jahren bewährt. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass die Patienten den Respimat[®] gegenüber dem pMDI, dem Turbohaler[®] und dem Diskus[®] bevorzugten [5, 10, 13]. Die Unbedenklichkeit der Tiotropium-Anwendung im Respimat[®]-Inhaler wurde in der TIOSPIR-Studie bewiesen [15].

Interessenkonflikterklärung

AG gibt an, Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Boehringer Ingelheim, Chiesi, Berlin-Chemie, AstraZeneca und Almirall sowie Honorare für die Teilnahme an Advisory Board Meetings von Chiesi, Berlin-Chemie, AstraZeneca, Almirall erhalten zu haben.

Olodaterol-Tiotropium fix combination in COPD, a brief assessment

Clinical and scientific evidence emphasizes the combination a beta₂-agonist with an antimuscarinic agent in COPD. Due to their different mechanisms of action, this combination is more effective than the single compounds. Tiotropium is the oldest and widely used and scientifically evaluated bronchodilator for COPD treatment, whereas olodaterol is a new effective once-daily long-acting beta₂-agonist. The large TOviTO Phase III trial program documented the efficacy and safety of olodaterol/tiotropium fixed dose combination delivered via the Respimat Soft Mist Inhaler as maintenance therapy in this patient group. This brief review offers an up-to-date assessment of this new fix-combination which is now the fourth of its kind on the market.

Key words: Olodaterol, tiotropium bromide, COPD, dual bronchodilation

Literatur

1. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;32:53–9.
2. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015;45:969–79.

Adrian Gillissen hat an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) studiert und promoviert. Die klinische Ausbildung erfolgte in den Bereichen Innere Medizin, Pneumologie, Allergologie und Sportmedizin an den Berufsgenossenschaftlichen (BG)-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum. Dort habilitierte er 1996. 1989 bis 1991 war er mit einem Forschungs-Stipendium an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA. Seit 2010 ist er Direktor die Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin des Klinikums Kassel.



3. Casale TB, Ecklund P. Characterization of muscarinic receptor subtypes on human peripheral lung. *J Appl Physiol* 1988;65:594–600.
4. Cazzola M, Beeh KM, Price D, Roche N. Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;31:68–78.
5. Chrystyn H. The diskus: a review of its position among dry powder inhaler devices. *J Clin Pract* 2007;61:1022–36.
6. Committee GE. Global initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.org (Zugriff 10/2015).
7. Eickelberg O, Roth M, Lörx R, Bruce V, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta₂-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999;274:1005–10.
8. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, et al. Die Prävalenz der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2008;133:2609–14.
9. Gillissen A, Lommatzsch M, Prenzler A, Schulenburg Graf v.d. J-M. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). In: Gillissen A, Welte T (Hrsg.). *Weißbuch Lunge 2014. Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. Herne: Frischtexte Verlag, 2014:47–57.
10. Hodder R, Reese PR, Slaton T. Asthma patients prefer respimat soft mist inhaler to turbuhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:225–32.
11. Muruganandan S, Jayaram L. Profile of a fixed-dose combination of tiotropium/olodaterol and its potential in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1179–89.
12. Roffel AF, Elzinga CR, Zaagsma J. Muscarinic M3 receptors mediated contraction of human central and peripheral airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol* 1990;3:47–51.
13. Schurmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, et al. Respimat soft mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med* 2005;4:53–61.
14. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M, Liu D, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:695–6.
15. Wise RA, Anzueto A, Calvert P, Dahl R, et al. The tiotropium safety and performance in respimat trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Resp Res* 2013;14:40.

Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der *Arzneimitteltherapie* zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

Levosimendan

Calcium-Sensitizer zur Kurzzeit-Behandlung bei akut dekompensierter schwerer chronischer Herzinsuffizienz

Bettina Christine Martini, Legau

Levosimendan wurde in Deutschland Ende 2013 zugelassen zur Therapie einer akut dekompensierten schweren chronischen Herzinsuffizienz. Der Wirkstoff ist ein sogenannter Calcium-Sensitizer und unterscheidet sich im Wirkungsmechanismus von anderen bisher verfügbaren Therapieoptionen. Der Beitrag beschreibt den Wirkungsmechanismus, die Pharmakokinetik sowie Neben- und Wechselwirkungen und fasst die Ergebnisse einiger zulassungsrelevanter klinischer Studien zusammen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:423-5.

Indikationsgebiet

Eine chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich im Verlauf von Monaten bis Jahren. Zunächst kompensiert der Organismus die verminderte Pumpleistung des Herzens durch verschiedene Mechanismen wie schnelleren Herzschlag, Verdickung des Herzmuskels, Engstellung der Blutgefäße oder Vermehrung des Blutvolumens. Daher zeigen sich die Symptome zunächst nur bei stärkerer körperlicher Belastung. Im dekompensierten Stadium kommt es zu pathologischen Wasseransammlungen und Luftnot bereits in Ruhe. Die akut dekompensierte schwere chronische Herzinsuffizienz (ADHF) ist eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikation.

Levosimendan (Simdax[®] 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Orion Pharma, Abb. 1) ist in Deutschland seit November 2013 zugelassen zur Kurzzeit-Behandlung der ADHF, wenn eine konventionelle Therapie nicht ausreichend ist und in Fällen, wo die Verabreichung von Inotropika als geeignet erscheint. In anderen europäischen Ländern ist der Calcium-Sensitizer bereits seit längerem auf dem Markt, beispielsweise in Schweden seit 2000.

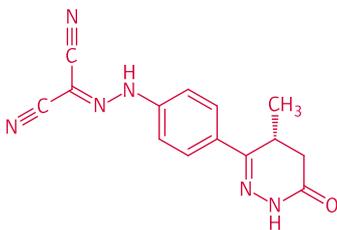


Abb. 1. Levosimendan

Pharmakologie

Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Der Ausdruck „Calcium-Sensitizer“ beschreibt das Wirkprinzip: Levosimendan erhöht die Empfindlichkeit der Herzmuskelzellen für Calciumionen und erhöht so die Kontraktionskraft des Herzens (positiv inotrope Wirkung).

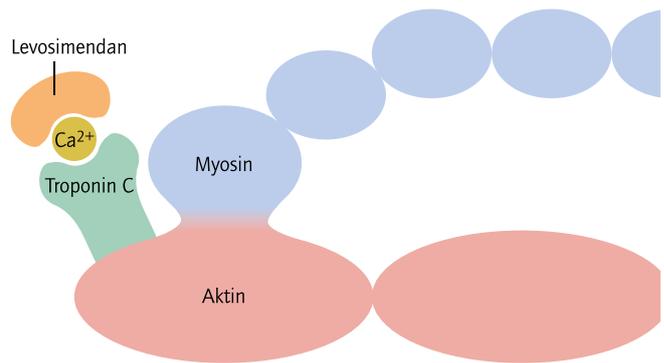


Abb. 2. Wirkungsmechanismus von Levosimendan [Orion Pharma]

Im Gegensatz zu anderen Inotropika wird dabei der Calciumspiegel nicht erhöht. Die Wirkung beruht auf einer Bindung an das Protein Troponin C, dessen Calciumsensitivität auf diese Weise erhöht wird (Abb. 2). Da die Bindung an Troponin C selbst Calcium-abhängig ist, kommt die Wirkung nur während des in der Systole steigenden Calciumspiegels zustande. Daher beeinträchtigt Levosimendan nicht die ventrikuläre Entspannung (Diastole).

An der glatten Gefäßmuskulatur wirkt Levosimendan durch Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle vasodilatatorisch, was zu einer Reduktion der Vor- und Nachlast beitragen kann. Levosimendan ist in vitro ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor. Die klinische Relevanz dieser Wirkung ist bei therapeutischen Konzentrationen unklar [1]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert aus der positiv inotropen und vasodilatatorischen Aktivität von Levosimendan eine gesteigerte Kontraktionskraft des Herzmuskels und eine Reduktion von Vor- und Nachlast, ohne dass die diastolische Funktion negativ beeinflusst wird [1].

Bettina Christine Martini, Gabriel-Sonntag-Str. 2, 87764 Legau, E-Mail: bettina@martini-online.com

Verabreichung und Dosierung

Die Wirkung von Levosimendan ist dosisabhängig. Laut Fachinformation soll die Behandlung mit einer Initialdosis von 6 bis 12 µg/kg über einen Zeitraum von zehn Minuten beginnen, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1 µg/kg/min [1]. In der Praxis hat sich gezeigt, dass in vielen Fällen direkt mit der kontinuierlichen Infusion von 0,05 bis 0,1 µg/kg/min begonnen werden kann und der initiale Bolus nur gegeben wird, wenn ein rascher Wirkungseintritt unbedingt nötig ist [5]. Ist ein gesteigerter hämodynamischer Effekt notwendig, kann die Infusionsrate auf 0,2 µg/kg/min erhöht werden. Die empfohlene Infusionsdauer bei Patienten mit akuter Dekompensation einer schweren chronischen Herzinsuffizienz beträgt 24 Stunden [1].

Überwachung der Behandlung

Übereinstimmend mit der derzeitigen medizinischen Praxis muss die Behandlung unter EKG-Überwachung und Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck und Urinausscheidung durchgeführt werden [1], insbesondere wird eine engmaschige Blutdruckkontrolle in den ersten sechs Stunden empfohlen [5]. Ein Monitoring dieser Parameter für mindestens drei Tage nach dem Ende der Infusion oder bis der Patient klinisch stabil ist, wird empfohlen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion wird die Überwachung über mindestens fünf Tage empfohlen [1].

Pharmakokinetik

Ungefähr 5% der Levosimendan-Dosis werden zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Diese sind für die verlängerten hämodynamischen Effekte verantwortlich, die 7 bis 9 Tage nach Beendigung der Therapie andauern können. Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [1].

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Levosimendan und seinen aktiven Metaboliten [1]

Levosimendan	
Zeit bis zum Erreichen des Steady-State	5 h
Plasmaeiweißbindung	97–98 %
Verteilungsvolumen	0,2 l/kg
Eliminationshalbwertszeit	ca. 1 h
Metabolisierung	Nahe 100%, ca. 5% zu aktiven Metaboliten
Aktive Metaboliten	
Proteinbindung	39 bzw. 42 %
Eliminationshalbwertszeit	75 bis 80 h
Ausscheidung	Über Konjugation oder Filtration vorwiegend im Urin

Verhalten bei Leber- und Niereninsuffizienz und bei besonderen Patienten

Aufgrund der Ausscheidung der aktiven Metaboliten über die Nieren ist bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Bei schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance

<30 ml/min) ist Levosimendan kontraindiziert. Levosimendan ist nicht dialysierbar.

Bei Beeinträchtigung der Leberfunktion wurden keine gravierenden Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften gegenüber Gesunden gefunden, dennoch könnte die Eliminationshalbwertszeit der aktiven Metaboliten bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Leberfunktion etwas verzögert sein und zu einer verlängerten Exposition führen. Eine schwer beeinträchtigte Leberfunktion ist eine Kontraindikation [1].

Eine Populationsanalyse zeigte keine Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften durch Alter, ethnische Herkunft oder Geschlecht. Die gleiche Analyse ergab eine Abhängigkeit des Verteilungsvolumens und der Gesamclearance vom Körpergewicht. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist die Sicherheit von Levosimendan bisher nicht erwiesen. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Levosimendan kontraindiziert [1].

Klinische Ergebnisse

Daten zur Wirksamkeit

LIDO: Verbesserung der Hämodynamik

In der LIDO-Studie (Levosimendan infusion versus dobutamin) wurde Levosimendan bei 203 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und geringer Auswurfleistung mit Dobutamin verglichen: Primärer Endpunkt der Studie war die hämodynamische Verbesserung 24 Stunden nach der Behandlung, definiert als Zunahme der kardialen Auswurfleistung um mindestens 30% und Abnahme des Lungenkapillarverschlussdrucks um mindestens 25%. Sekundärer Endpunkt war unter anderem die Sterblichkeit nach 180 Tagen.

Nach 24 Stunden war bei 28% der mit Levosimendan behandelten Patienten eine hämodynamische Verbesserung zu beobachten, in der Dobutamin-Gruppe traf dies nur auf 15% der Patienten zu (Hazard-Ratio [HR] 1,9; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,1–3,3; $p=0,022$). Die verbesserte Hämodynamik schlug sich auch in einer geringeren Mortalität nieder: Nach 180 Tagen waren 27 Patienten (26%) in der Levosimendan-Gruppe und 38 (38%) in der Dobutamin-Gruppe verstorben (HR 0,57; 95%-KI 0,34–0,95; $p=0,029$) [2].

SURVIVE: Einfluss auf die Sterblichkeit

Ein weiterer Vergleich von Dobutamin und Levosimendan wurde in der doppelblinden multizentrischen SURVIVE (Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support)-Studie bei 1327 Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz, die eine zusätzliche Therapie nach schlechtem Ansprechen auf intravenöse Diuretika oder Vasodilatoren benötigten, durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Mortalität nach 180 Tagen.

Die Ergebnisse von SURVIVE zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der 180-Tage-Mortalität von Levosimendan gegenüber Dobutamin. Es waren 26% der Patienten in der Levosimendan- und 28% der Patienten in der Dobutamin-Gruppe verstorben (HR 0,91; 95%-KI 0,74–1,13; $p=0,40$) [4].

Metaanalyse

Die klinischen Effekte von Levosimendan werden zunehmend in weiteren Indikationsgebieten, zum Beispiel in der Kardiochirurgie, untersucht. Zur Überprüfung der Effekte von Levosimendan auf die Mortalität und Hospitalisierung von kardiologischen und kardiochirurgischen Patienten wurde eine Metaanalyse mit Daten aus 45 randomisierten klinischen Studien, in die insgesamt die Daten von 5480 Patienten eingingen, vorgenommen [3]. Der größte Anteil der Studien wurde in der Kardiologie durchgeführt (23), 17 Studien in der Kardiochirurgie und wenige Studien in anderen interventionellen Settings.

In Bezug auf die Mortalität ergab die Analyse der 45 Studien einen signifikanten Vorteil von Levosimendan gegenüber den Kontrollen (17,4% vs. 23,3%; Risk-Ratio 0,80; 95%-KI 0,72–0,89; $p < 0,001$). Daraus resultiert eine „Number needed to treat“ von 17. Der Effekt von Levosimendan galt sowohl gegenüber Placebo als auch Dobutamin und war in Studien aus dem kardiologischen und aus dem kardiochirurgischen Setting nachweisbar.

Darüber hinaus konnte in der Levosimendan-Gruppe der Krankenhausaufenthalt verkürzt werden, was anhand von 17 Studien ermittelt wurde (gewichteter mittlerer Unterschied $-1,31$; 95%-KI $-1,95$ bis $-0,31$; $p = 0,007$).

Daten zur Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in großen klinischen Studien im Zusammenhang mit Levosimendan auftraten, waren ventrikuläre Tachykardien, Kopfschmerzen und Hypotonie. **Tabelle 2** beschreibt alle Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten in den klinischen Studien beobachtet wurden.

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Hypotonie sollten Patienten mit einem niedrigen systolischen oder diastolischen Ausgangsblutdruck nur vorsichtig mit Levosimendan behandelt werden, gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion indiziert. Schwere Hypotonie ist eine Kontraindikation. Eine Hypovolämie sollte vor Behandlungsbeginn korrigiert werden. Gleiches gilt für niedrige Serum-Kaliumspiegel.

Da Levosimendan, wie andere Arzneimittel zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, zu einer Verringerung von Hämoglobin und Hämatokrit führen kann, gilt bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit und begleitender Anämie besondere Vorsicht. Ebenso sollte die Infusion auch bei Patienten mit Tachykardie, Vorhofflimmern mit rascher ventrikulärer Überleitung oder potenziell lebensbedrohlichen Arrhythmien, koronarer Ischämie oder verlängertem QTc-Intervall nur mit Vorsicht gegeben werden.

Daten zu Wechselwirkungen

Da bei der Anwendung von Levosimendan ein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie besteht, sollte die gleichzeitige Anwendung mit anderen intravenös zu verabreichenden vasoaktiven Substanzen mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von Isosorbidmononitrat und Levosimendan verstärkte bei gesunden Probanden signifikant die orthostatische hypotensive Wirkung [1]. Keine Wechselwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Gabe von Digoxin beobachtet. Bei Patienten, die mit Betablockern behandelt

Tab. 2. Zusammenfassung der häufigsten unerwünschten Ereignisse in den klinischen Studien zu Levosimendan (sehr häufig: bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten; häufig: bei mindestens 1%, aber weniger als 10% der Patienten aufgetreten) [nach 1]

Organsystem	Häufigkeit	Bezeichnung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig	Kopfschmerzen Schwindel
Herzerkrankungen	Sehr häufig Häufig	Ventrikuläre Tachykardie Vorhofflimmern, Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzversagen, Myokardischämie, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Verstopfung, Diarrhö, Erbrechen
Blutbild	Häufig	Erniedrigte Hämoglobinwerte

werden, kann Levosimendan ohne Wirkungsverlust eingesetzt werden.

Pharmakokinetische Studien mit Levosimendan zeigen keine inhibitorischen Effekte auf Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) oder CYP2C9. Der Metabolismus von Levosimendan wird von CYP3A-Inhibitoren nicht beeinträchtigt.

Kosten der Therapie

Die Arzneimittelkosten einer Therapie mit Levosimendan sind zwar deutlich höher als die einer Dobutamin-Therapie, allerdings greift der Vergleich der reinen Arzneimittelkosten möglicherweise zu kurz: Denn auch eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts oder die Reduktion teurer Komplikationen kann die Kosten dämpfen. Zudem müssen die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr betrachtet werden.

Interessenkonflikterklärung

BM gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Calcium-sensitizer for short-term treatment of acute decompensated heart failure

Levosimendan is a novel agent for the treatment of acute decompensated heart failure. It is available in Germany since February 2014 and belongs to the group of calcium-sensitizers. This article describes the mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of levosimendan and summarizes the results of the clinical studies.

Key words: Acute decompensated heart failure, chronic heart failure, levosimendan

Literatur

1. Fachinformation Simdax 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2013.
2. Follath F, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
3. Landoni G, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies; *Crit Care Med* 2012;40:634–46.
4. Mebazaa A, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–91.
5. Orion Pharma. Simdax® Anwendungsempfehlungen Kardiologie.

Levosimendan bei akut dekompensierter schwerer Herzinsuffizienz

Was lange währt, wird endlich gut?

 Aus Expertensicht

Neue Arzneimittel

PraxisCheck

in der Diskussion

Martin Ruß, Traunstein

Die akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste Form der akuten kardialen Dysfunktion, neben akutem Rechtsherzversagen, kardiogenem Schock, akutem Lungenödem und hypertensivem Herzversagen.

Arzneimitteltherapie 2015;33:426-7.

Klinik und Therapie der Herzinsuffizienz

Typischerweise findet man gleichzeitig Zeichen des Rückwärtsversagens, wie eine pulmonale Stauung („congestion“), und Zeichen des Vorwärtsversagens, wie eine Verschlechterung der Nierenfunktion („kardiorenales Syndrom, Typ I“).

Während früher meist eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion ursächlich für die Herzinsuffizienz war, findet man zunehmend auch Patienten mit normaler systolischer Pumpfunktion, jedoch mit Zeichen einer Füllungsstörung der linken Herzkammer, wie einem vergrößerten Vorhof und erhöhten pulmonalarteriellen Drücken.

Neben einer Reduktion der Füllungsdrücke durch intravenöse Gabe von Schleifendiuretika behandelt man die akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit Vasodilatoren, typischerweise Nitraten, zur Senkung der Vor- und Nachlast sowie Katecholaminen bei zusätzlicher Hypotonie beziehungsweise niedrigem Herzzeitvolumen („low-cardiac output“). Levosimendan, ein sogenannter Inodilatator, verbindet beide Eigenschaften, also Vasodilatation und positive Inotropie, in einer Substanz, wobei die Vasodilatation durch Öffnung von K^+ -Kanälen und die Inotropie durch die erhöhte Ca^{2+} -Sensitivität erfolgt. Im Gegensatz zu Katecholaminen erhöht Levosimendan nicht die intrazellulären Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und Ca^{2+} , die unter anderem für die Nebenwirkungen der Katecholamine verantwortlich gemacht werden, nämlich Herzrhythmusstörungen und Tachyphylaxie.

Studienlage für Levosimendan

In Anbetracht der zunehmenden Bedenken in Bezug auf die Therapie der akuten Herzinsuffizienz mit Katecholaminen [2, 8] und der überraschenden Letalitätssenkung durch Levosimendan nach 180 Tagen in einer primär auf Hämodynamik ausgerichteten Studie [2] schien vor gut zehn Jahren die Zeit für eine neue Substanz in der Therapie der

akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz gekommen.

Mit REVIVE (I und II) [6] und SURVIVE [4] wurden zwei Studien initiiert, um die Überlegenheit von Levosimendan gegenüber Placebo und Dobutamin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zu zeigen. Die Ergebnisse jedoch stellten für alle Kardiologen und Intensivmediziner, die mit der Behandlung von schwer herzinsuffizienten Patienten betraut sind, eine große Enttäuschung dar: Während in den REVIVE-Studien zumindest eine klinische Verbesserung gegenüber Placebo gezeigt werden konnte, gelang es in keiner Studie, einen signifikanten Effekt auf das Überleben zu zeigen.

Im Gegensatz zu einer Reihe europäischer Länder, wie zum Beispiel Österreich, erhielt Levosimendan in Deutschland keine Zulassung und konnte nur über eine internationale Apotheke bezogen werden.

Dennoch wurde Levosimendan weiterhin eingesetzt, wobei häufig weniger die Langzeiteffekte von Bedeutung waren, sondern eine kurzzeitige hämodynamische Stabilisierung beispielsweise im infarktbedingten kardiogenen Schock [7] oder beim postoperativen Low-cardiac-output-Syndrom im Vordergrund stand [9].

Erst in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012, in der 5480 Patienten aus 45 Studien eingeschlossen wurden, konnte ein positiver Effekt der einmaligen Levosimendan-Gabe auf die Letalität gezeigt werden, mit einem Risk-Ratio von 0,80 für die Behandlung mit Levosimendan und einer Number needed to treat (NNT) von lediglich 17 Patienten [3].

Es ist zu vermuten, dass die Metaanalyse dazu beitrug, dass Levosimendan schließlich im Februar 2014 auch in Deutschland zugelassen wurde.

Dr. Martin Ruß, Internistische Gemeinschaftspraxis, Maxplatz 12, 83278 Traunstein, E-Mail: martin.russ@posteo.de

Subgruppen: spezifischer Benefit bei bekannter Herzinsuffizienz und vorbestehender Betablocker-Therapie?

Eine Subgruppenanalyse der SURVIVE-Studie erbrachte einen geringen Vorteil zugunsten von Levosimendan bei vorbekannter Herzinsuffizienz in der Letalität innerhalb der ersten 31 Tage [5]. Bei vorheriger Therapie mit einem Betablocker zeigte sich ein kleiner Vorteil nach 5 Tagen. Dies passt gut zu den pathophysiologischen Überlegungen zur Wirkung von Levosimendan, die unabhängig vom Betablocker/cAMP-Pathway ist, sodass die Substanz trotz bestehender Betablockade beziehungsweise chronisch hohen Katecholaminspiegeln eine gute Wirksamkeit zeigen sollte. Allerdings war der Effekt bei vorbestehender Betablockade bereits nach 14 Tagen nicht mehr signifikant.

Zusammenfassende Beurteilung

Das positive Resultat einer Metaanalyse, in die viele kleine Studien mit beträchtlichem Bias eingeschlossen wurden und das den Ergebnissen der mit der speziellen Fragestellung zur akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz aufgelegten Studien REVIVE und SURVIVE widerspricht, ist allenfalls ein Hinweis auf einen positiven Effekt der Substanz bei dieser Indikation. Bevor eine generelle Empfehlung zur Anwendung von Levosimendan ausgesprochen werden kann, sind daher noch weitere Studien notwendig, um die Substanz abschließend zu bewerten. Dies gilt ebenso für die Behandlung der akuten Rechtsherzinsuffizienz, des kardiogenen Schocks und dekompensierter Herzklappenfehler.

Bis dahin bleibt der Einsatz von Levosimendan der fehlenden klinischen und/oder hämodynamischen Verbesserung unter der Standardtherapie vorbehalten, insbesondere, wenn ein hoher systemisch-vaskulärer Widerstand besteht.

Interessenkonflikterklärung

MR gibt an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Levosimendan for treatment of acute decompensated heart failure

Acute decompensated chronic heart failure is the most common acute cardiac dysfunction, beside right heart failure, cardiogenic shock, acute pulmonary oedema and hypertensive heart disease. In a meta-analysis of 45

studies with 5480 patients in total, a positive effect of one dose levosimendan on mortality was shown, with a risk ratio of 0.80 for treatment with levosimendan and a number needed to treat of only 17 patients. However, for a general recommendation and a final assessment of levosimendan further studies are needed.

Key words: Acute decompensated heart failure, chronic heart failure, levosimendan

Literatur

1. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57–64.
2. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
3. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012;40:634–46.
4. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883–91.
5. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304–11.
6. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:103–11.
7. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2732–9.
8. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515–29.
9. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:198–204.

Martin Ruß studierte in Budapest und Würzburg und promovierte 2002 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg. Von 2010 bis 2015 war er Oberarzt am Amperklinikum Dachau im Bereich Kardiologie/Pulmonologie. Seit Oktober 2015 ist er niedergelassener Arzt in einer kardiologischen Gemeinschaftspraxis in Traunstein und Belegarzt am Klinikum Traunstein.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Sacubitril/Valsartan: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor-Kombination gegen Herzinsuffizienz

Klinische Studie

Hepatitis C/HIV-1-Koinfektion

Anhaltendes virologisches Ansprechen mit Sofosbuvir plus Ledipasvir oder Daclatasvir

Hepatitis-C-Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) koinfiziert sind, zeigten in der ION-4- und ALLY-2-Studie hohe Raten einer anhaltenden virologischen Antwort (sustained virological response, SVR), ohne dass eine bestehende HIV-Therapie beeinflusst wurde.

Weltweit sind schätzungsweise 4 bis 5 Millionen Hepatitis-C-Patienten mit HIV-1 koinfiziert. Dies ist assoziiert mit höheren Raten an Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und hepatischer Dekompensation als bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-monoinfizierten Patienten. Auch die Todesrate ist bei

Patienten, die unter beiden Infektionen leiden, höher. In Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass sich bei einer Eliminierung von HCV die leberassoziierte Morbidität und Mortalität senken ließen. In der PHOTON-2-Studie konnten mit der Kombination von Ribavirin und Sofosbuvir hohe

SVR-Raten bei HCV/HIV-Patienten erreicht werden. Nach der Zulassung des HCV-RNA-Polymerase(NS5B)-Inhibitors Sofosbuvir im Jahr 2014 erfolgte die Zulassung weiterer hochpotenter, direkt antiviral wirkender Substanzen, der NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir. Eine Kombination von NS5A- und NS5B-Hemmern führte in den Zulassungsstudien zu sehr hohen SVR-Raten bei monoinfizierten HCV-Patienten (vortherapiert und therapie-naiv). In den vorliegenden Studien ION-4 und ALLY-2 sollten die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationen von Sofosbuvir plus Ledipasvir beziehungsweise Sofosbuvir plus Daclatasvir bei HCV/HIV-1 koinfizierten Patienten untersucht werden.

ION-4-Studie: Studiendesign

Bei der ION-4-Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, nichtkontrollierte Studie, in die 335 Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 und einer HIV-1-Koinfektion eingeschlossen wurden (Tab. 1). 34% waren Afroamerikaner, 55% waren bereits vortherapiert, 20% hatten eine kompensierte Leberzirrhose, und alle wurden gegen HIV medikamentös behandelt. Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungsdaten von gesunden Probanden war jedoch die erlaubte HIV-Medikation eingeschränkt. Gestattet waren Therapieschemata bestehend aus Emtricitabin und Tenofovir plus Efavirenz, Raltegravir oder Rilpivirin. Alle Studienteilnehmer erhielten einmal täglich eine Fixkombination aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir (Harvoni®) über 12 Wochen, unabhängig von einer Vortherapie, Zirrhose oder der HIV-Medikation. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die SVR (<25 I.U./ml) 12 Wochen nach Therapieende.

Primärer Sicherheitsendpunkt waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die zu einem Therapieabbruch führten; sekundärer Sicherheitsendpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen eine HIV-1-Suppression (<50 RNA-Kopien/ml) während der HCV-Therapie erhalten blieb.

Tab. 1. Studiendesign von ION-4 und ALLY-2 [nach Naggie S, et al.; Wyles DL, et al.]; HCV: Hepatitis C Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; SVR: anhaltende virologische Ansprechrate (sustained virological response)

	ION-4	ALLY-2
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit der Ledipasvir/Sofosbuvir-Fixkombination für 12 Wochen bei Patienten mit chronischer Genotyp-1- oder -4-HCV/HIV-1-Koinfektion	Daclatasvir plus Sofosbuvir bei therapie-naiven und vortherapierten Patienten mit chronischer Genotyp-1-, -2-, -3- oder -4-HCV/HIV-1-Koinfektion
Studientyp	Interventionsstudie	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, offen, nichtkontrolliert	Multizentrisch, offen, randomisiert
Eingeschlossene Patienten	335 mit HCV/HIV-1-Koinfektion	203 mit HCV/HIV-1-Koinfektion
Intervention	Fixkombination mit 90 mg Ledipasvir/400 mg Sofosbuvir, einmal täglich	30, 60 oder 90 mg Daclatasvir und 400 mg Sofosbuvir einmal täglich <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-naiv, 12 Wochen (n = 101) • Therapie-naiv, 8 Wochen (n = 50) • Vortherapiert, 12 Wochen (n = 52)
Primäre Endpunkte	SVR nach 12 Wochen; Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die zu Therapieabbruch führen	SVR 12 Wochen nach Therapieende bei therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1, die die Studienmedikation 12 Wochen erhalten haben
Sekundäre Endpunkte	SVR nach 4 und 24 Wochen; Anteil der Patienten mit HIV-1-Suppression (<50 RNA-Kopien/ml) während der HCV-Therapie	SVR 12 Wochen nach Therapieende unter 8-wöchiger Medikation (therapie-naive Patienten) bzw. 12-wöchiger Medikation (vortherapierte Patienten) mit HCV-Genotyp 1; SVR-Rate unabhängig vom HCV-Genotyp; virologisches Ansprechen während der Therapie; Sicherheit
Sponsor	Gilead Sciences	Bristol-Myers Squibb
Studienregisternummer	NCT02073656 (ClinicalTrials.gov) GS-US-337-0115	NCT02032888 (ClinicalTrials.gov) AI444-216

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Ledipasvir plus Sofosbuvir: Studienergebnisse

Unabhängig von einer HCV-Vortherapie oder einer Leberzirrhose erreichten 12 Wochen nach Therapieende 96% (95%-Konfidenzintervall [KI] 93–98) der Studienteilnehmer eine SVR. Subgruppenanalysen der Genotypen zeigten folgende SVR-Raten: Genotyp 1a: 96% (95%-KI 93–98); Genotyp 1b: 96% (95%-KI 89–99); Genotyp 4: 100% (95%-KI 63–100). Alle 13 Patienten, die unter der Vortherapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ein Rezidiv erlitten, erreichten eine SVR. 13 Patienten (alle afroamerikanisch) konnten keine SVR erzielen. Davon verstarb ein Patient. Die Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir wurde insgesamt gut vertragen. Es kam zu keinem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. Die am häufigsten genannten UAW waren Kopfschmerz (25%), Müdigkeit (21%) und Durchfall (11%). Acht Patienten (2%), alle mit Leberzirrhose, berichteten über schwere unerwünschte Wirkungen. Ein HI-Virus-„Durchbruch“ wurde während des Beobachtungszeitraums nicht beobachtet.

ALLY-2-Studie: Studiendesign

Die ALLY-2-Studie ist eine offene, multizentrische Studie, in die insgesamt 203 Patienten mit HCV-Genotyp 1 bis 4 und einer HIV-1-Koinfektion eingeschlossen wurden (83% mit HCV-Genotyp 1, 14% mit kompensierter Leberzirrhose und 98% mit HIV-Therapie, Tab. 1). 151 Teilnehmer waren HCV-therapienaiv und wurden 2:1 in einen 12-Wochen- und einen 8-Wochen-Studienarm randomisiert. Die Studienmedikation bestand aus einer einmal täglichen Gabe von 60 mg Daclatasvir plus 400 mg Sofosbuvir. Abhängig von der begleitenden HIV-Medikation mit Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren oder -Induktoren wurde die Dosis von Daclatasvir auf 30 mg (Ritonavir-geboosterte HIV-Therapie) oder 90 mg (HIV-Therapie mit Nevirapin oder Efavirenz) angepasst. Die 52 bereits vortherapierten Patienten (Vortherapie ohne NS5A-Inhibitor) erhielten die Medikation über 12 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die SVR (<25 I.U./ml) 12 Wochen nach Therapieende bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1, die die Studienmedikation 12 Wochen er-

halten haben. Sekundäre Endpunkte waren die SVR-Raten 12 Wochen nach Therapieende unter 8-wöchiger oder 12-wöchiger Medikation bei vortherapierten Patienten mit HCV-Genotyp 1 und die SVR-Rate unabhängig vom HCV-Genotyp.

Daclatasvir plus Sofosbuvir: Studienergebnisse

12 Wochen nach Therapieende wurden folgende SVR-Raten erreicht:

- Patienten mit Genotyp 1, therapie-naiv, 12 Wochen Behandlungsdauer: 96,4% (95%-KI 89,8–99,2)
- Patienten mit Genotyp 1, therapie-naiv, 8 Wochen Behandlungsdauer: 75,6% (95%-KI 59,7–87,6)
- Patienten mit Genotyp 1, vortherapiert: 97,7% (95%-KI 88,0–99,9)

Unabhängig vom Genotyp wurden SVR-Raten von 97,0% (95%-KI 91,6–99,4), 76,0% (95%-KI 61,8–86,9) und 98,1% (95%-KI 89,7–100,0) ermittelt. Die Studienmedikation erwies sich als gut verträglich. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen wurden nicht verzeichnet. Die am häufigsten gemeldeten UAW waren Erschöpfung (17%), Übelkeit (13%) und Kopfschmerz (11%). Bei vier Patienten wurden schwerwiegende Ereignisse beobachtet, wobei keines auf die HCV-Therapie zurückzuführen war. Ein Patient hatte einen HI-Virus-„Durchbruch“ aufgrund eines Studienabbruchs, ein weiterer zeigte erhöhte HIV-RNA-Kopien in der 12. Woche der Therapie und in der vierten Woche nach der Therapie. In der 12. Woche nach Therapieende erreichte er eine SVR; HIV-RNA-Kopien waren, ohne die antiretrovirale Medikation anzupassen, nicht mehr nachzuweisen.

Diskussion

Sowohl die Kombination von Ledipasvir plus Sofosbuvir als auch von Daclatasvir plus Sofosbuvir zeigten sehr hohe Raten an anhaltendem virologischen Ansprechen bei HCV/HIV-1-koinfizierten Patienten. Die Raten waren ähnlich hoch wie bei monoinfizierten HCV-Patienten.

Die Verträglichkeit war gut, eine begleitende HIV-Therapie wurde nicht beeinflusst. HIV-Therapien bergen ein hohes Risiko von pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Die ION-4-Studie hatte deshalb enge Ein-

schlusskriterien und ließ nur Proteaseinhibitor-freie HIV-Therapieschemata zu. Weitere Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei HIV-Therapien, die auch Proteaseinhibitoren enthalten, wären wünschenswert. Da aber bisher nur die Fixkombination verfügbar ist, sind Dosisanpassungen im Bedarfsfall schwer durchzuführen.

Die ALLY-2-Studie erlaubte viele Kombinationen von HIV-Therapien, sowohl mit als auch ohne Proteaseinhibitoren. Dosisanpassungen sind bei der Kombination von Daclatasvir plus Sofosbuvir generell leichter durchzuführen, da es sich um keine Fixkombination handelt.

Beide Studien belegen die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie mit noch höheren SVR-Raten als mit der Kombination von Sofosbuvir plus Ribavirin. Wenn möglich, sollte bevorzugt eine 12-wöchige Behandlungszeit gewählt werden.

Quellen

- Naggie S, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–13.
- Wyles DL, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714–25.

Dr. Matthias Desch,
Wien

Aus Forschung und Entwicklung

Psoriasis

Monoklonaler Antikörper Ixekizumab lässt Plaques abheilen

Die Psoriasis ist eine chronisch rezidivierende Hauterkrankung, die für viele Betroffene eine große Belastung darstellt und mit physischen, aber auch psychischen Problemen einhergeht. Zur Therapie steht eine Vielzahl topischer sowie systemischer Präparate zur Verfügung. In der Zweitlinientherapie der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris haben Biologicals wie der TNF-alpha-Blocker Etanercept mittlerweile einen hohen Stellenwert. In zwei Phase-III-Studien konnte nun gezeigt werden, dass der monoklonale Antikörper Ixekizumab wirksamer ist als Etanercept oder Placebo.

Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen Interleukin 17A richtet und dieses neutralisiert. Interleukine werden von CD4-positiven Zellen unter anderem in der Haut gebildet. In einem komplexen Entzündungsprozess werden durch Interleukine unter anderem Keratinozyten, Endothelzellen und Fibroblasten in der Haut stimuliert. Nachfolgend entstehen entzündliche psoriatische Läsionen. Gemeinsam mit Interleukin 22 kann Interleukin 17A in der gesunden Haut eine Psoriasis-ähnliche Hautreaktion auslösen. Eine Neutralisation von Interleukin 17A erscheint daher als ein vielversprechender Ansatz in der Therapie der Psoriasis, der sich bereits in Phase-II-Studien zur Dosisfindung bestätigt hat [Leonardi C, et al. 2012].

Studiendesign

In den nun durchgeführten prospektiven, doppelblinden Phase-III-Studien UNCOVER-2 und UNCOVER-3 wurden insgesamt 2570 erwachsene Patienten mit moderater bis schwe-

rer Psoriasis (Static physician's global assessment[sPGA]-Score ≥ 3 , Psoriasis area and severity index [PASI] ≥ 12) eingeschlossen, bei denen mindestens 10% der Hautoberfläche betroffen waren. Die Patienten wurden zufällig in Gruppen eingeteilt und erhielten über zwölf Wochen subkutan entweder

- Ixekizumab mit einer Startdosis von 160 mg, nachfolgend alle zwei Wochen 80 mg (n=351 [UNCOVER-2] bzw. n=385 [UNCOVER-3]) oder
- Ixekizumab mit einer Startdosis von 160 mg, nachfolgend alle vier Wochen 80 mg (n=347 bzw. n=386) oder
- Etanercept zweimal 50 mg/Woche (n=358 bzw. n=382) oder
- Placebo (n=168 bzw. n=193).

Endpunkte der Studien

Primäre Endpunkte der Studien waren ein PASI 75 sowie ein sPGA von 0 oder 1. Ein PASI 75 entspricht einer Reduktion der von Psoriasis betroffenen Hautoberfläche um mindestens 75%

(Kasten). Bei einem PASI 100 zeigt die Haut keine Psoriasis-Läsionen. Der sPGA gibt eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes wieder, mit der er die psoriatischen Läsionen auf einer Skala beurteilt. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Skala von 0 (klares Hautbild) bis 5 (schwere Psoriasis) verwendet.)

Sekundäre Endpunkte der Studien waren PASI 90, PASI 100, der dermatologische Lebensqualitätsfragebogen (Dermatology life quality index, DLQI) und NRS (Numeric rating scale) für Juckreiz.

Überlegene Wirksamkeit

In beiden voneinander unabhängigen Studien zeigte Ixekizumab nach zwölf Wochen eine signifikant größere Wirksamkeit sowohl gegenüber Etanercept als auch gegenüber Placebo ($p < 0,0001$). Die daraus im Einzelnen resultierenden Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

40% der Patienten beschwerdefrei

Etwa 50% aller mit Ixekizumab behandelten Patienten erreichten PASI 75 bereits nach vier Wochen, sodass unter Umständen auch ein vierwöchiges Behandlungsintervall in der klinischen Therapie ausreichend sein könnte. Innerhalb von zwölf Wochen hatten etwa 70% der zweiwöchentlich behandelten Ixekizumab-Patienten eine hohe Besserungsrate (PASI 90). Bei nahezu 40% der Patienten verschwanden die psoriatischen Plaques vollständig (PASI 100, **Tab. 1**, **Abb. 1**). Das war fünf- bis achtmal häufiger als unter einer Therapie mit Etanercept.

Tab. 1. Psoriasis: Klinische Besserung nach zwölf Wochen Ixekizumab im Vergleich zu Etanercept oder Placebo in UNCOVER-2 und UNCOVER-3 [nach Griffiths CEM, et al. 2015]; PASI: Psoriasis area and severity index; sPGA: Static physician's global assessment

Studie	Placebo		Etanercept		Ixekizumab alle vier Wochen		Ixekizumab alle zwei Wochen	
	UNCOVER-2 (n=168)	UNCOVER-3 (n=193)	UNCOVER-2 (n=358)	UNCOVER-3 (n=382)	UNCOVER-2 (n=347)	UNCOVER-3 (n=386)	UNCOVER-2 (n=351)	UNCOVER-3 (n=385)
PASI ≥ 75 % [n (%)]	4 (2,4%)	14 (7,3%)	149 (41,6%)	204 (53,4%)	269 (77,5%)	325 (84,2%)	315 (89,7%)	336 (87,3%)
PASI ≥ 90 % [n (%)]	1 (0,6%)	6 (3,1%)	67 (18,7%)	98 (25,7%)	207 (59,7%)	252 (65,3%)	248 (70,7%)	262 (68,1%)
PASI 100 % [n (%)]	1 (0,6%)	0	19 (5,3%)	28 (7,3%)	107 (30,8%)	135 (35,0%)	142 (40,5%)	145 (37,7%)
sPGA 0/1 [n (%)]	4 (2,4%)	13 (6,7%)	129 (36%)	159 (41,6%)	253 (72,9%)	291 (75,4%)	292 (83,2%)	310 (80,5%)

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

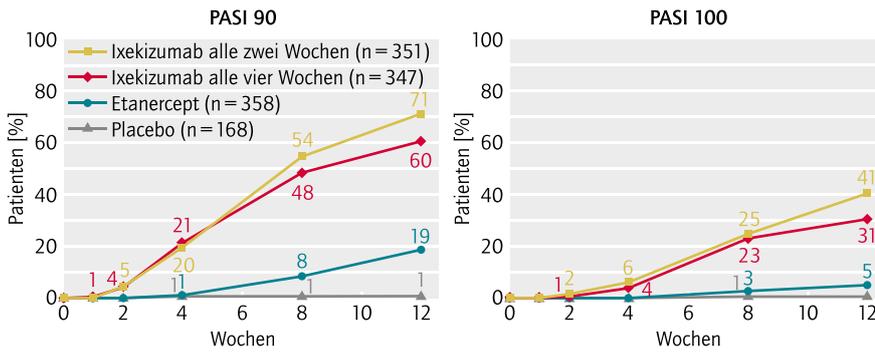


Abb. 1. Psoriasis: Anteil der Patienten mit PASI 90 bzw. PASI 100 unter Ixekizumab, Etanercept oder Placebo (UNCOVER-2) im zeitlichen Verlauf [nach Griffiths CEM, et al. 2015]; PASI: Psoriasis area and severity index

Psoriasis vulgaris:

Scores zur Bestimmung der Schwere

Es existiert keine allgemeingültige Definition zur Bestimmung der Schwere einer Psoriasis.

Häufig verwendet werden folgende Scores:

- Eine einfache Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ist der „Body Surface Area“ (BSA).
- Der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) berücksichtigt die Ausprägung der Symptome Erythem, Infiltration und Schuppung, sowie das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche. PASI 50, 75 oder 90 geben den Prozentsatz an Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine mindestens 50-, 75- bzw. 90%ige Besserung des PASI erreicht haben.
- Bei schwacher Ausprägung der Psoriasis findet auch der „lokale PASI“ (LPSI) Verwendung – unter Berücksichtigung der Schwere von Einzelsymptomen.
- Das „Physician’s Global Assessment“ (PGA) ist eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes zur Beurteilung der psoriatischen Läsionen zu einem Zeitpunkt („static PGA“; sPGA) oder retrospektiv zum Ansprechen der Therapie („dynamic PGA“). Je nach Studie kann der Score eine 5- oder eine 6-Punkte-Skala umfassen: 0 = klares Hautbild; 4 bzw. 5 = schwere Psoriasis.
- Neuere Studien beziehen außerdem Fragebögen zur Erfassung der generischen Lebensqualität (SF-36), der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI, Skindex) oder der Psoriasis-spezifischen Symptome (PsoQol, PDI) ein.

[S3-Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“. Update 2011. AWMF-Registernr. 013-001.]

Diese klinische Besserung der Symptome war begleitet von einer verbesserten Lebensqualität der Patienten.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den unerwünschten Wirkungen unter Ixekizumab gehörten Infektionen der oberen Atemwege, Reaktionen an der Infektionsstelle, Kopfschmerz und Gelenkschmerzen. Sie ereigneten sich bei den mit Ixekizumab behandelten Patienten häufiger als bei den Pati-

enten der Etanercept- und der Placebo-Gruppe.

Wurden beide Studien gemeinsam betrachtet, traten in allen vier Therapiegruppen gleich häufig schwerwiegende unerwünschte Wirkungen mit jeweils 1,9% auf. Kein Patient verstarb.

Offene Fragen

Die größte Einschränkung der Studien liegt in der kurzen Behandlungsdauer von zwölf Wochen. Auf die Frage, wie lange Ixekizumab wirkt, geben die zwei Studien keine Antwort. Weitere Studien, die dieser Frage nachgehen, sind jedoch bereits auf den Weg gebracht.

Quelle

Griffiths CEM, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet 2015;386:541–51.

Literatur

Leonardi C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2012; 366:1190–9.

Dr. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Psoriasis

Januskinase-Inhibitor gleich wirksam wie Biologikum

Die Psoriasis gehört in den westlichen Ländern zu den häufigsten Hauterkrankungen. Schätzungen zufolge werden in Deutschland etwa zwei Millionen Menschen aufgrund einer Psoriasis ärztlich behandelt. Die Therapie erstreckt sich dabei von topischen Therapeutika über Phototherapie bis zur systemischen Therapie mit unter anderem Methotrexat, Glucocorticoiden und Biologika. Eine neue Therapieoption könnte der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib sein, der in einer Phase-III-Studie eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit wie das Biologikum/Fusionsprotein Etanercept zeigte.

Januskinasen sind Enzyme, die eine wichtige Rolle bei der Signalweiterleitung vom Extrazellulärraum zum Intrazellulärraum spielen. Januskinase-Inhibitoren verhindern die Signalweiterleitung mehrerer proinflammatorischer Zytokine und können so Immunreaktionen modulieren. Tofacitinib beispielsweise verhindert die Aktivierung der Januskinase-1 und -3. Tofacitinib ist bislang für die Behandlung der mittelschweren bis schweren

rheumatoiden Arthritis in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) beschloss 2013, Tofacitinib nicht zuzulassen [European Medicines Agency. Xeljanz].

Studiendesign

In der nun durchgeführten randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden 1106 erwachsene Patienten mit chronischer stabiler Psoriasis

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

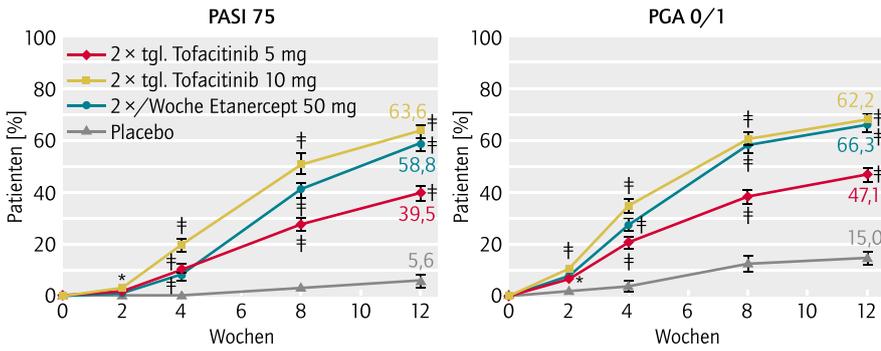


Abb. 1. Psoriasis: Anteil der Patienten mit PASI 75- bzw. PGA-Response unter Tofacitinib, Etanercept oder Placebo im zeitlichen Verlauf [nach Bachelez H, et al.]; Fehlerbalken stellen Standardfehler dar; *p < 0,05 vs. Placebo; †p < 0,001 vs. Placebo; ‡p < 0,0001 vs. Placebo; PASI: Psoriasis area and severity index; PGA: Physician's global assessment

(PASI, Psoriasis area and severity index ≥ 12 ; PGA, Physician's global assessment ≥ 3) eingeschlossen, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder eine Phototherapie waren. Konventionelle systemische Therapieversuche waren entweder gescheitert oder es lagen Kontraindikationen respektive Intoleranzen vor. Die Patienten wurden zufällig in Gruppen eingeteilt. Eine Intervention über zwölf Wochen erhielten letztendlich 1101 Patienten:

- Tofacitinib zweimal 5 mg/Tag oral (n=329),
- Tofacitinib zweimal 10 mg/Tag oral (n=330),
- Etanercept zweimal 50 mg/Woche subkutan (n=335) oder
- Placebo (n=107).

Primäre Endpunkte der Studie waren ein PASI 75 sowie ein PGA von 0 oder 1. Ein PASI 75 entspricht einer Reduktion der von Psoriasis betroffenen Hautoberfläche um mindestens 75%. Bei einem PASI 100 zeigt die Haut keine Psoriasis-Läsionen. Der PGA gibt eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes wieder, mit der er die psoria-

tischen Läsionen beurteilt. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Skala von 0 (klares Hautbild) bis 4 (schwere Psoriasis) verwendet (Kasten).

Gleiche Wirksamkeit

Nach zwölf Wochen Therapie hatten 130 von 329 (39,5%) Patienten mit der 5-mg-Tofacitinib-Dosis und 210 von 330 (63,6%) mit der 10-mg-Tofacitinib-Dosis einen PASI 75 erreicht (Abb. 1). Unter Therapie mit Etanercept war dies bei 197 von 335 (58,8%) Patienten der Fall, mit Placebo bei 6 von 107 (5,6%). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim PGA: Ein klares Hautbild (PGA = 0) oder nahezu klares Hautbild (PGA = 1) zeigten 47,1% der Patienten unter der 5-mg-Tofacitinib-Dosis, 68,2% unter der 10-mg-Tofacitinib-Dosis, 66,3% unter Etanercept und 15,0% unter Placebo (Abb. 1). Damit war bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis die 10-mg-Tofacitinib-Dosis einer Therapie mit Etanercept nicht unterlegen. Mit der 5-mg-Dosis ließ sich dieses Kriterium nicht erfüllen. Beide Dosierungen waren der Gabe von Placebo überlegen.

Unerwünschte Wirkungen

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen sowie ein Abbruch der Behandlung traten insgesamt selten und in den drei aktiven Therapiegruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (Tab. 1). Am häufigsten waren Infektionen insbesondere des Nasopharynx und des oberen Respirationstrakts. Unter Etanercept kam es vermehrt zu Reaktionen an der Injektionsstelle, unter Tofacitinib häufiger zu einem Anstieg des Cholesterolspegels. Inwieweit Letzteres das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte, bleibt unklar.

Fazit

Mit dem Januskinase-Inhibitor Tofacitinib eröffnet sich eine neue Therapieoption für die mittelschwere bis schwere Psoriasis. Es konnte gezeigt werden, dass die Inhibition dieses Signalwegs eine Rolle in der Therapie der Psoriasis spielt. Weiterhin konnte erstmals in einer Phase-III-Studie die gleiche Wirksamkeit einer oralen Substanz gegenüber einem parenteralen Biologikum nachgewiesen werden. Gerade eine orale Gabe könnte in der Therapie zu einer höheren Compliance der Patienten führen. Langzeitstudien seien jedoch notwendig, so die Studienautoren.

Quelle

Bachelez H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. Lancet 2015;386:552–60.

Literatur

European Medicines Agency. Xeljanz. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/human_med_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Zugriff am 21. 10.2015).

Dr. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

Tab. 1. Psoriasis: Inzidenz unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Tofacitinib versus Etanercept oder Placebo im Sicherheitskollektiv [Bachelez H, et al]

	Tofacitinib 2 x 5 mg/Tag (n=329)	Tofacitinib 2 x 10 mg/Tag (n=330)	Etanercept 2 x 50 mg/ Woche (n=335)	Placebo (n=107)
Unerwünschte Ereignisse insgesamt [n (%)]	180 (55%)	198 (60%)	192 (57%)	55 (51%)
Infektionen [n (%)]	63 (19,1)	71 (21,5)	78 (23,3)	20 (18,7)
Gastrointestinale Ereignisse [n (%)]	29 (8,8)	29 (8,8)	29 (8,7)	10 (9,3)
Hypercholesterinämie [n (%)]	11 (3,3)	14 (4,2)	5 (1,5)	2 (1,9)
Schwerwiegende Ereignisse [n (%)]	7 (2%)	5 (2%)	7 (2%)	2 (2%)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse [n (%)]	3 (1%)	10 (3%)	11 (3%)	4 (4%)

Therapiehinweise

Chronische Migräne

Wie lange soll eine Behandlung mit Onabotulinumtoxin A erfolgen?

Eine offene Studie aus Spanien zeigt, dass Onabotulinumtoxin A auch in der Langzeittherapie der chronischen Migräne bei bis zu 50 % der betroffenen Patienten wirksam ist.

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

Randomisierte Placebo-kontrollierte Studien zum Einsatz von Onabotulinumtoxin A (Botox®) bei der chronischen Migräne hatten einen Beobachtungszeitraum von bis zu einem Jahr [1–3]. Es gibt relativ wenige Langzeitdaten zur Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen dieser Therapie.

In ihrer Studie behandelten die spanischen Autoren 132 Patienten mit chronischer Migräne mit einem mittleren Alter von 46 Jahren, darunter 119 Frauen. Bei allen Patienten wurde die Behandlung mit Onabotulinumtoxin A zunächst für ein Jahr in den üblichen dreimonatlichen Intervallen durchgeführt; dann wurde vier Monate gewartet und beobachtet, ob sich die Migräne wieder verschlechtert. Wenn dies der Fall war, wurde die Behandlung mit Onabotulinumtoxin A fortgesetzt. Im ersten Jahr zeigten 108 der Patienten (81,8%) ein Ansprechen auf Onabotulinumtoxin A. Nebenwirkungen ereigneten sich bei 19 Patienten (14,4%). Nach dem Ende des ersten Behandlungsjahres zeigte die Hälfte der Patienten eine Verschlechterung der Migräne in der viermonatigen Beobachtungszeit. Bei diesen Patienten wurde die Behandlung in dreimonatlichen Intervallen fortgesetzt. Bei den meisten anderen Patienten konnten die Applikationsintervalle auf vier Monate verlängert werden. Sechs Patienten kamen sogar mit einer halbjährlichen Gabe (n=2) oder gänzlich ohne weitere Onabotulinumtoxin-A-Gabe (n=4) aus.

Über einen mittleren Zeitraum von zwei Jahren zeigte sich bei den Patienten, die auf Onabotulinumtoxin A

ansprachen, eine Reduktion der Akut-Medikation um 53%. Migräne-bedingte Besuche in der Notaufnahme gingen um 61% zurück.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser interessanten Langzeitstudie aus Spanien belegen, was auch unsere Erfahrung in Essen ist: Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit chronischer Migräne bessert sich die Migräne unter einer Behandlung mit Onabotulinumtoxin A über ein Jahr bis zwei Jahre so gut, dass eine weitere Behandlung dann nicht mehr notwendig ist. Bei der anderen Hälfte der Patienten verschlechtert sich die Migräne jeweils drei bis vier Monate nach der letzten Injektion, sodass die Behandlung fortgesetzt werden muss.

Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Antikoagulation kann bei operativen Eingriffen unterbrochen werden

Das traditionelle Bridging bei Operationen oder invasiven diagnostischen Prozeduren mit niedermolekularem Heparin bei Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden, reduziert das Schlaganfallrisiko nicht. Es erhöht hingegen das Risiko von Blutungskomplikationen, wie sich in der BRIDGE-Studie unter Placebo-kontrollierten Doppelblindbedingungen zeigte.

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

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein hohes Schlaganfallrisiko. Es lässt sich mithilfe einer oralen Antikoagulation beispielsweise mit Vitamin-K-Antagonisten signifikant reduzieren.

Beobachtungsdaten bezüglich der Langzeittherapie liegen inzwischen aus mehreren Zentren über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren vor. Beim Löwenanteil der Patienten ist die Therapie weiterhin wirksam. In einzelnen seltenen Fällen wurden Muskelatrophien bei einigen der injizierten Muskeln beobachtet, ansonsten sind keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu verzeichnen.

Quelle

Cernuda-Morollón E, et al. Long-term experience with onabotulinumtoxin A in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia* 2015;35:864–8.

Literatur

1. Aurora SK, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793–803.
2. Diener HC, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804–14.
3. Dodick DW, et al. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Fünf bis zehn Tage nach der Operation wird die Einnahme fortgeführt. In der Zwischenzeit werden die Patienten mit niedermolekularem Heparin behandelt; es wird nur am Tag des Eingriffs pausiert. Ziel ist es, das Risiko von perioperativen Schlaganfällen zu minimieren. Interessanterweise gab es bis jetzt noch keine randomisierte Studie, die dieses Behandlungskonzept validiert beziehungsweise ein Bridging mit einem einfachen Unterbrechen der Antikoagulation verglichen hätte. Dieser Fragestellung wurde in der sogenannten BRIDGE-Studie nachgegangen. In die randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie wurden 1884 Patienten eingeschlossen, die sich einem elektiven operativen Eingriff unterziehen mussten. Die Patienten wurden in zwei Therapiegruppen randomisiert. Bei der einen Gruppe wurde Warfarin drei Tage vor dem Eingriff abgesetzt und fünf bis zehn Tage nach dem Eingriff wieder angesetzt. Die Zwischenzeit wurde mit Ausnahme des Tages der Operation mit 100 Einheiten Dalteparin pro kg Körpergewicht überbrückt. Die Vergleichsgruppe erhielt statt des niedermolekularen Heparins subkutane Injektionen eines Placebos. Die Nachverfolgungszeit betrug 30 Tage. Primäre Endpunkte

waren arterielle Thromboembolien (Schlaganfälle, transiente ischämische Attacken, systemische Embolien) und schwerwiegende Blutungskomplikationen. Die Patienten waren im Mittel 72 Jahre alt, und 73% waren Männer. Ein Drittel der Patienten nahm zusätzlich zu Warfarin Acetylsalicylsäure ein. Insgesamt beendeten 913 Patienten im Placebo-Arm und 891 Patienten im Verum-Arm die Studie. Weitere 5 beziehungsweise 4 Patienten starben nach Studieneinschluss; sie wurden bei der Auswertung mit berücksichtigt.

Arterielle Thromboembolien traten bei 4 von 918 Patienten (0,4%) in der Gruppe ohne Bridging auf. In der Bridging-Gruppe entwickelten 3 von 895 Patienten (0,3%) eine arterielle Thromboembolie (95%-Konfidenzintervall -0,6 bis 0,8; $p=0,01$ für Nichtunterlegenheit; $p=0,73$ für Überlegenheit). Schwerwiegende Blutungskomplikationen gab es bei 12 von 918 Patienten (1,3%) in der Gruppe ohne Bridging und bei 29 von 895 Patienten (3,2%) in der Bridging-Gruppe. Dieser Unterschied war mit einem p -Wert von 0,005 signifikant (95%-Konfidenzintervall 0,20–0,78). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Tod, Herzinfarkt und tiefe Beinvenenthrombosen sowie Lungenembolien.



Kommentar

Diese sehr gut durchgeführte Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass die Vorgehensweise in der klinischen Medizin immer wieder kritisch hinterfragt werden sollte. Auch lang geübte Therapien, die in Leitlinien empfohlen werden, bedürfen einer kritischen Überprüfung im Rahmen von randomisierten Studien. Bisher bestand fast kein Zweifel, dass Patienten, die wegen Vorhofflimmern antikoaguliert werden, bei einem operativen Eingriff oder einer invasiven Prozedur zwischenzeitlich mit niedermolekularem Heparin vor einem Schlaganfall geschützt werden müssen. Die Ergebnisse der BRIDGE-Studie zeigen eindeutig, dass dieses Konzept falsch ist: Das Schlaganfallrisiko war bei einer einfachen Unterbrechung der Antikoagulation nicht erhöht, das Bridging führte allerdings zu einer signifikanten Steigerung von Blutungskomplikationen.

Quelle

Douketis JD, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Zerebrale Blutungen

Die Kombination von Antidepressiva und nichtsteroidalen Antirheumatika erhöht das Risiko intrakranieller Blutungen

Depressionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen. Einige Antidepressiva, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, sind gleichzeitig Thrombozytenfunktionshemmer und können per se das Blutungsrisiko erhöhen. Das erhöhte Blutungsrisiko von nichtsteroidalen Antirheumatika bezüglich gastrointestinaler sowie intrakranieller Blutungen ist seit Langem bekannt. Gute Studien zur Häufigkeit intrakranieller Blutungen in der Kombinationstherapie versus Monotherapie gibt es allerdings bisher nicht.



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

Die Autoren griffen auf das nationale Krankenkassenregister aus Korea im Zeitraum zwischen 2009 und 2013 zurück. Zunächst wurden Patienten identifiziert, die innerhalb des letzten Jahres neu mit einem Antidepressi-

vum behandelt worden waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb eines Jahres vor Therapiebeginn die Erst- oder Zweitdiagnose für eine zerebrovaskuläre Erkrankung erhalten hatten. Ebenfalls ausgeschlossen

wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie Patienten älter als 99 Jahre.

Die Gesamtpopulation dieser retrospektiven Kohortenstudie betrug 5168833 Personen. Von diesen Patienten nahmen 2404054 die Kombination eines Antidepressivums mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum und 2764779 ein Antidepressivum als Monotherapie. Anschließend wurden die beiden Populationen bezüglich der wichtigsten Prädiktoren für Blutungen gematcht, darunter Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und andere Medikamente. Somit standen für den Vergleich je 2072613 Patienten in der Kombinationstherapie und in der antidepressiven Monotherapie zur Verfügung. Primärer Endpunkt war die Krankenhausaufnahme wegen intrakranieller Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Therapie.

Die Patienten waren im Mittel 52 Jahre alt, und 39% der Patienten waren männlich. In der Gruppe, die nur Antidepressiva erhielt, traten 169 intrakranielle Blutungen auf und in der Gruppe, die Antidepressiva und nichtsteroidale Antirheumatika erhielt, 573 Blutungen. Dies entspricht einem adjustierten Hazard-Ratio von 1,6, das signifikant war (95%-Konfidenzintervall 1,32–1,85; $p < 0,001$). Das erhöhte Risiko bestand sowohl bei der Einnahme von trizyklischen Antidepressiva als auch von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern. Bei Einnahme selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer war das Risiko intrakranieller Blutungen nicht erhöht. Diese Gruppe umfasste allerdings in beiden Kohorten mit jeweils rund 3000 Patientenjahren nur etwa 3% der beobachteten Expositionszeit. Im statistischen Vergleich zeigten sich zwischen den Antidepressiva-Gruppen keine Unterschiede im Risiko intrakranieller Blutungen.

Kommentar

Der Titel der Arbeit erschreckt Psychiater und Neurologen, Hausärzte und Internisten womöglich, da zunächst der Eindruck erweckt wird, dass die Kombination von Antidepressiva und nichtsteroidalen Antirheumatika ein hohes Risiko für intrakranielle Blutungen trägt. Die absoluten Zahlen sind allerdings außerordentlich gering. Für den klinischen Alltag bedeutet dies dennoch, dass man wegen der möglichen Interaktion bei Patienten, die antikoaguliert sind, oder bei Patienten, die bereits eine intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte hatten, vorsichtig sein sollte. Bei diesen Patienten ist es möglicherweise sinnvoll, einen selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und anstelle von nichtsteroidalen Antirheumatika bei chronischen Rückenschmerzen beispielsweise Gabapentin oder Pregabalin zu verwenden.

Die Studie zeigt aber auch, dass seltene Medikamenten-Interaktionen und Komplikationen nur durch die Auswertung nationaler Krankenregister möglich sind, wie sie in Schweden, Dänemark und Korea existieren. Leider gibt es keine entsprechenden Register in Deutschland. Die Ergebnisse sollten allerdings nicht dazu führen bei Risikopatienten keine Antidepressiva zu verschreiben. Das Suizidrisiko bei unbehandelten Patienten übersteigt um ein Vielfaches das Risiko einer Blutungskomplikation.

Quelle

Shin JY, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015; 351:h3517.

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

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Periinterventionelle Antikoagulation

Bei der Katheterablation ist Rivaroxaban dem Vitamin-K-Antagonisten nicht unterlegen

Die Pulmonalvenenablation bei Vorhofflimmern erfordert eine kontinuierliche Antikoagulation. Nach den Ergebnissen der VENTURE-AF-Studie ist der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban eine gleichwertige Alternative zu einem Vitamin-K-Antagonisten. Die Ergebnisse der Studie wurden im Rahmen eines Expertengesprächs, das Bayer HealthCare anlässlich der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) veranstaltete, vorgestellt und diskutiert.

Die Pulmonalvenenablation bei Vorhofflimmern ist eine etablierte Behandlungsstrategie für Patienten mit einem symptomatischen Vorhofflimmern mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle. Nach den offiziellen ESC-Leitlinien sollte eine solche Intervention dann durchgeführt werden, wenn eine Rhythmuskontrolle mit einem Antiarrhythmikum nicht gelungen ist, im Einzelfall aber auch dann, wenn das

Antiarrhythmikum nicht vertragen wird oder der Patient dies wünscht, auch als primäre Therapiemaßnahme. Da während des Eingriffs ein hohes Risiko für einen kardioembolischen Insult besteht, sollte periinterventionell die Antikoagulation kontinuierlich fortgeführt werden, wobei neben dem Antikoagulans auch eine systemische Heparinisierung erfolgt. Darunter können natürlich auch Blutungskomplikationen insbesondere an der Punktionsstelle auftreten.

tionen insbesondere an der Punktionsstelle auftreten.

VENTURE-AF-Studie

Üblicherweise wird die Antikoagulation im Rahmen der Pulmonalvenenisolation mit einem Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Für die neuen oralen Antikoagulanzen lagen bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Im Rahmen der multizentrischen Venture-AF-Studie (Active-controlled multi-center study with blind-adjudication designed to evaluate the safety of uninterrupted rivaroxaban and uninterrupted vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for nonvalvular atrial fibrillation) wurde nun erstmals ein neues direktes Antikoagulans, nämlich der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®), in einem prospektiven, randomisierten, offenen Design mit einem Vitamin-K-Antagonisten verglichen. Mit dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob kontinuierlich gegebenes

Rivaroxaban ein gleiches Sicherheitsprofil aufweist wie ein kontinuierlich gegebener Vitamin-K-Antagonist. Aufgenommen in die Studie wurden 248 Patienten mit paroxysmalem, persistierendem oder anhaltend persistierendem nicht valvulären Vorhofflimmern und geplanter Katheterablation (Intention-to-treat-Population). Bei ihnen war entweder vor der Randomisierung ein intrakardialer Thrombus mittels intrakardialer oder transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen worden oder sie waren ausreichend über drei Wochen vor der Randomisierung antikoaguliert gewesen oder sie hatten bei zunächst ungenügender Antikoagulation vier bis fünf Wochen vor der Randomisierung mit der Studienmedikation begonnen. Nach der Randomisierung erhielten sie dann entweder einen Vitamin-K-Antagonisten mit einem Ziel-INR 2–3 oder 20 mg Rivaroxaban einmal täglich. Die Katheterablation wurde bei vorher ausreichend antikoagulierten Patienten und solchen, bei denen echokardiographisch ein intrakardialer Thrombus ausgeschlossen war, nach sieben Tagen, bei den anderen Patienten nach vier bis fünf Wochen durchgeführt. Zusätzlich erhielten alle Patienten Heparin i.v. mit einem Zielwert für die aktivierte Gerinnungszeit (ACT)

von 300 bis 325 Sekunden. Ausschlusskriterien waren ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate, eine schwere Blutung oder ein thromboembolisches Ereignis in den letzten 12 Monaten, eine größere Operation in den letzten sechs Monaten, ein Myokardinfarkt in den letzten zwei Monaten, eine Bypass-Operation in den letzten sechs Monaten, nichtkardiales oder reversibles nichtvalvuläres Vorhofflimmern und eine chronische Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate ≤ 50 ml/min.

Rivaroxaban nicht unterlegen

Unter Rivaroxaban wurden in der Intention-to-treat-Population insgesamt 26 Ereignisse dokumentiert, in der mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelten Gruppe waren es 25 Ereignisse. Während unter Rivaroxaban keine schwere Blutung und kein thromboembolisches Ereignis vorkamen, wurden im Vitamin-K-Antagonisten-Arm eine schwere Blutung, ein ischämischer Schlaganfall und ein vaskulär bedingter Tod beobachtet. Unter den 123 Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten hatten (Sicherheitskollektiv), wurden unter Rivaroxaban 21 nicht schwere Blutungsereignisse dokumentiert. In der mit einem Vitamin-

K-Antagonisten behandelten Gruppe mit 121 Patienten waren es 17 nicht schwere Blutungsereignisse. Zusammenfassend war die Rate an schwerwiegenden Komplikationen in der VENTURE-AF-Studie niedrig und in beiden Interventionsgruppen ähnlich [1].

Fazit

Nach den Ergebnissen der VENTURE-AF-Studie ist der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit bei der Katheterablation eines Vorhofflimmerns eine gleichwertige Alternative zu einem Vitamin-K-Antagonisten.

Quelle

Vortrag Dr. Burkhard Hügl, Neuwied, im Rahmen eines „Meet-the-Expert“, veranstaltet von Bayer HealthCare anlässlich der Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC), London, 30. August 2015.

Literatur

1. Cappato R, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–11.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

LCZ696 bei chronischer Herzinsuffizienz

Ein neues Therapiekonzept mit dualen Wirkungsmechanismus

LCZ696 ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse. Die Substanz vereint in sich einen AT₁-Rezeptorblocker und einen Neprilysin-Inhibitor, verfügt also über einen dualen Wirkungsmechanismus. Angesichts der überzeugenden Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie könnte sich in der Therapie der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach mehr als 20 Jahren ein Paradigmenwechsel abzeichnen, so das Fazit auf einer von der Firma Novartis Pharma GmbH veranstalteten Pressekonferenz im Rahmen des Kongresses der European Society of Cardiology (ESC).

Die chronische Herzinsuffizienz ist trotz gewisser Fortschritte weiterhin eine Erkrankung mit ernster Prognose. Die Hälfte der Patienten verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach der Dia-

gnosestellung. Somit ist die Prognose durchaus ähnlich der einer malignen Erkrankung. Die bisherige Prognoseverbessernde Standardtherapie umfasst RAAS-Blocker wie ACE-Hemmer

oder AT₁-Rezeptorblocker, Betablocker und Mineralocorticoid-Rezeptorblocker.

ARNI: Eine neue Substanzklasse

LCZ696 ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse, nämlich der Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI). Es handelt sich um einen kristallinen Salzkomplex mit zwei aktiven funktionalen Einheiten, nämlich dem AT₁-Rezeptorblocker Valsartan und Sacubitril, einem Prodrug des Neprilysin-Inhibitors LBQ657. Neprilysin ist eine Protease, die unter anderem natriuretische Peptide abbaut. Die Hemmung von Neprilysin führt somit zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide und verstärkt deren günstige Wirkungen (z.B. Blutdrucksenkung, erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, Hemmung des kardialen Remodel-

Tab.1. Studiendesign von PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial) [McMurray et al.]; BID: zweimal täglich

Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von LCZ696 im Vergleich zu Enalapril in Bezug auf Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Studientyp	Interventionsstudie
Studienphase	Phase III
Studiendesign	Multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, doppelblind, parallel
Eingeschlossene Patienten	8442*
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LCZ696 200 mg BID; n=4187 • Enalapril 10 mg BID; n=4212
Primäre Endpunkte	Kardiovaskulär bedingter Tod oder Herzinsuffizienz-bedingte stationäre Aufnahme
Sekundäre Endpunkte	Gesamtmortalität, Veränderung in der klinischen Gesamtbewertung von Herzinsuffizienz-Symptomen und physischer Einschränkung (gemäß Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) nach 8 Monaten, Neuauftreten von Vorhofflimmern, Auftreten von Nierenfunktionsstörungen
Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT01035255 (ClinicalTrials.gov)

* 43 Patienten wurden nicht in der weiteren Auswertung berücksichtigt

Tab. 2. PARADIGM-HF-Studie: Vergleich von LCZ696 versus Enalapril [nach McMurray, et al.]; HR: Hazard-Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall

	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	HR (95%-KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt [n (%)]	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73-0,87)	<0,001
Kardiovaskulär bedingte Mortalität [n (%)]	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71-0,89)	<0,001
Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung [n (%)]	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71-0,89)	<0,001
Sekundärer Endpunkt Gesamtmortalität [n (%)]	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76-0,93)	<0,001

lings). LCZ696 verfügt also über einen dualen Wirkungsmechanismus: Es hemmt zum einen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und stärkt zum anderen das natriuretische Peptidsystem. Mit anderen Worten: Der insuffiziente Herzmuskel wird auf zweifachem Weg entlastet.

PARADIGM-HF-Studie

LCZ696 wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie PARADIGM-HF untersucht, und zwar in einem vergleichenden Design mit dem ACE-Hemmer Enalapril (Tab. 1). Aufgenommen in die Studie wurden 8442 Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz mit einer Auswurffraktion $\leq 40\%$ im klinischen NYHA-Stadium II-IV. Dies wurde im Dezember 2010 im Studienprotokoll auf $\leq 35\%$ geändert. In die Auswertung flossen schließlich die Ergebnisse von 8399 Patienten ein, wobei 70% der Patienten im NYHA-Sta-

dium II waren. Das Follow-up betrug im Mittel 27 Monate.

Prognose und Symptome werden verbessert

Die Auswertung ergab eine eindrucksvolle Überlegenheit von LCZ696. Der primäre Endpunkt aus kardiovaskulär bedingter Mortalität und Notwendigkeit eines Krankenaufenthalts wegen Herzinsuffizienz wurde durch LCZ696 im Vergleich zu Enalapril um 20% gesenkt (Tab. 2; Hazard-Ratio = 0,80). Die kardiovaskulär bedingte Mortalität sank um 20%, die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung um 21%. Die Gesamtmortalität nahm um 16% ab.

In der LCZ696-Gruppe traten etwas häufiger symptomatische Hypotonien (14,0% vs. 9,2%, $p < 0,001$) auf, jedoch waren Behandlungsabbrüche aufgrund Hypotonie-bedingter Nebenwirkungen in beiden Gruppen gleich häufig. Unter LCZ696 kamen eine Verschlech-

terung der Nierenfunktion (3,3% vs. 4,5%), eine Hyperkaliämie (16,1% vs. 17,3%) und Husten seltener vor als unter Enalapril. Unter LCZ696 gab es häufiger nichtschwerwiegende Angioödeme. Ein Anstieg schwerwiegender Angioödeme wurde jedoch nicht beobachtet. In der LCZ696-Gruppe setzten 10,7%, in der Enalapril-Gruppe 12,3% der Patienten die Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses ab ($p = 0,03$).

Anstieg des BNP

Das B-natriuretische Peptid (BNP) und NT-proBNP werden bei Herzinsuffizienz vermehrt gebildet. Sie gelten deshalb als Biomarker für die Diagnosestellung. LCZ696 hemmt den Abbau von BNP, aber nicht von NT-proBNP. Somit kommt es unter der Therapie mit LCZ696 zu einem Anstieg des BNP, was aber nicht als Verschlechterung der kardialen Situation, sondern vielmehr als Ausdruck der Wirkung gesehen werden muss. Zur Verlaufskontrolle empfiehlt sich bei einer Therapie mit LCZ696 nur die Bestimmung des NT-proBNP, das in der PARADIGM-HF-Studie unter LCZ696 auch abnahm.

Fazit

LCZ696 ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse: ARNI vereinen zwei Wirkkomponenten in sich, eine AT₁-Rezeptorblockade und eine Nephilysin-Hemmung. Im Rahmen der PARADIGM-HF-Studie konnte die Substanz nicht nur die Notwendigkeit für eine erneute stationäre Behandlung, sondern auch die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität günstig beeinflussen.

Quelle

Prof. Dr. med. Burkert Pieske, Berlin; Pressekonferenz „Neue Strategien bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH im Rahmen der Tagung der European Society of Cardiology (ESC), London, 1. September 2015.

Literatur

McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Metastasiertes malignes Melanom

Kombinationstherapie verbessert Ansprechraten, Tumorkontrolle und Gesamtüberleben

Seit der Entdeckung der BRAF-V600-Mutation und dem Einsatz von BRAF-Inhibitoren (BRAFi) hat sich die Prognose von Patienten mit entsprechend mutierten Melanomen deutlich verbessert: Die mittlere Überlebensdauer nach Eintritt in das Tumorstadium IV mit Fernmetastasen stieg von zuvor 8 auf 16 bis 20 Monate unter BRAFi-Monotherapie. In der Kombination von Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor (MEKi) Trametinib wird der Effekt dieser zielgerichteten Therapie auf den MAP-Kinase-Signalweg (MAPK) nochmals verbessert, wie im Rahmen einer von Novartis Oncology veranstalteten Zulassungspressekonferenz berichtet wurde.

Die doppelte MAPK-Hemmung durch BRAF- und MEK-Inhibition verspricht nach den Resultaten zweier zulassungsrelevanter Phase-III-Studien verbesserte Ansprechraten, eine langanhaltende Tumorkontrolle sowie ein längeres Gesamtüberleben. Zugelassen ist diese Kombination jetzt für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation.

In der Studie COMBI-d wurde bei insgesamt 423 Patienten Dabrafenib (Tafinlar®) plus Trametinib (Mekinist®) mit einer Dabrafenib-Monotherapie verglichen (Abb. 1) [1]. Unter der Kombination kam es bei 16% zur kompletten Remission (CR) und bei 53% zur partiellen Remission (PR) – unter Monotherapie nur bei 13% (CR) beziehungsweise 40% (PR).

In COMBI-v, dem Vergleich der Kombinationstherapie mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib bei 704 Patienten, erreichte die Kombination 13% (CR) beziehungsweise 51% (PR), die Monotherapie dagegen nur 8% (CR) beziehungsweise 44% (PR) [2].

Die Gesamtansprechrate (ORR) lag für die Kombinationstherapie in COMBI-d bei knapp 70% versus etwa 50% bei Monotherapie. Das Risiko einer Tumorprogression sank im Vergleich zur Monotherapie um etwa 40%. Die 2-Jahres-Daten zum Gesamtüberleben aus COMBI-d lagen unter Kombinationstherapie bei 51%, unter Monotherapie nur bei 42%. Auch das mediane Überleben war mit 25,1 Monaten versus 18,7 Monaten unter der Kombination etwa sieben Monate länger

(Hazard-Ratio 0,71; 95%-Konfidenzintervall 0,55–0,92; p=0,0107). Daten aus noch laufenden Phase-II-Studien deuten zudem auf ein 3-Jahres-Überleben von 38% [3]. Als prognostisch besonders günstig erweisen sich nach ersten Subgruppen-Analysen normale LDH-Serumspiegel sowie weniger als drei metastatisch befallene Organsysteme.

Zusammenfassend etablieren diese Daten nach Expertenmeinung die Kombinationstherapie als Grundlage der Therapie für BRAF-V600-mutierte Patienten. Im Hinblick auf die Vielzahl noch offener Fragen sollte die Betreuung von Patienten mit Melanom im Stadium IV jedoch auch in den nächsten Jahren in klinischen Studien erfolgen.

Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie

In puncto Nebenwirkungen schneidet die Kombinationstherapie nach Daten der COMBI-d-Studie lediglich hinsichtlich Fieberepisoden (Pyrexien) und Schüttelfrost ungünstiger ab als die Monotherapie mit Dabrafenib. Beide Nebenwirkungen sind hierunter etwa doppelt so häufig wie unter Dabrafenib allein. Dagegen treten unerwünschte Wirkungen vor allem an der Haut unter Monotherapie deutlich häufiger auf. Hierzu zählen trockene Haut, palmoplantare Hyperkeratosen in druckbelasteten Arealen, Alopezien und Pruritus, aber auch Plattenepithelkarzinome wie das Keratoakanthom. Ursache dafür ist vermutlich eine Akti-

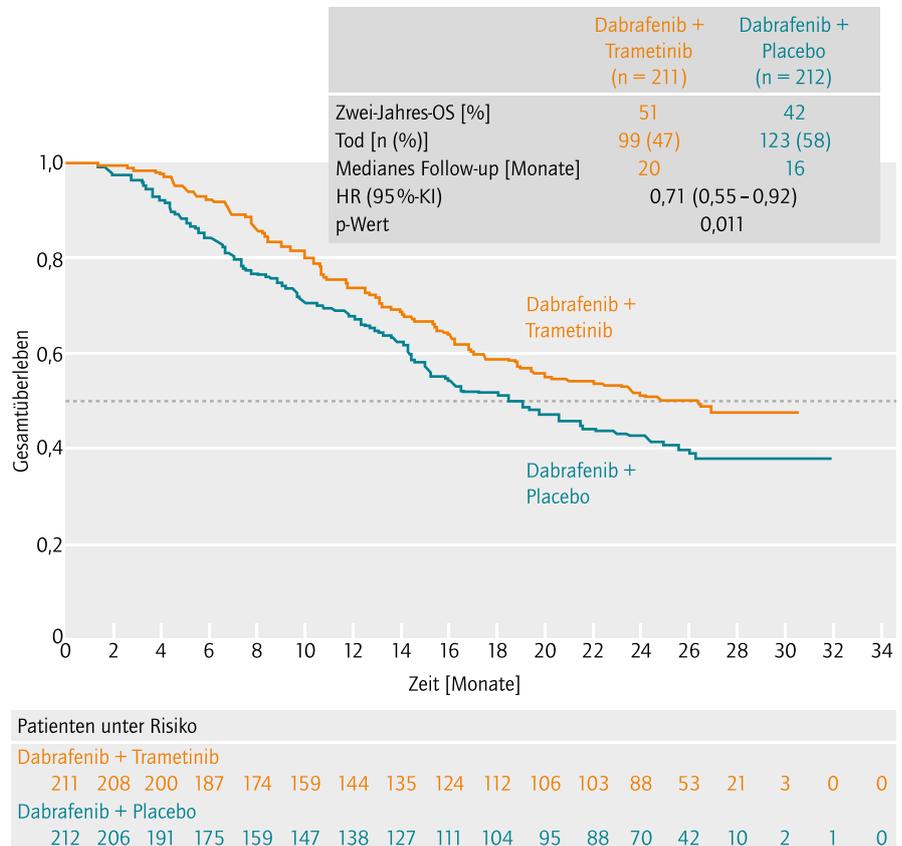
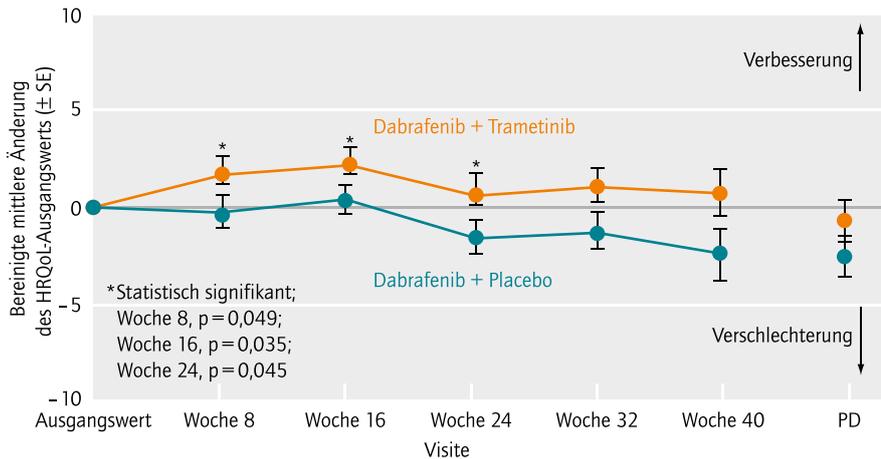


Abb. 1. COMBI-d-Studie: Dabrafenib plus Trametinib zeigt einen Vorteil für das Gesamtüberleben im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie [nach Long GV, et al.]; HR: Hazard-Ratio; OS: Gesamtüberleben

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart



Überlebende							
Dabrafenib + Placebo	200	184	160	134	111	59	77
Dabrafenib + Trametinib	201	188	176	156	139	76	70

Abb. 2. COMBI-d-Studie: Verbesserte Lebensqualität mit Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie, gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30 [nach Schadendorf D, et al.]; HRQoL: Score für die gesundheitsbezogene Lebensqualität; PD: Progression; SE: Standardfehler

vierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen bei alleiniger Gabe des BRAF-Inhibitors. Pyrexien können eine temporäre Unterbrechung der Dabrafenib-Therapie und eine Behandlung mit Paracetamol oder NSAR, bei Rezidiven eventuell auch mit oralem Prednisolon erforderlich machen.

Bei reversiblen kardialen Nebenwirkungen wie einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sollte die Gabe von Trametinib kurzzeitig unterbrochen werden. Mögliche multiple Wechselwirkungen des

starken Cytochrom-P450-(CYP-450)-Induktors Dabrafenib mit anderen Medikamenten sollten vor Therapiebeginn abgeklärt (zum Beispiel über www.drugs.com) und die Patienten entsprechend aufgeklärt werden. Der Hersteller Novartis stellt dazu für Patienten unter Kombitherapie umfangreiches Info-Material zur Verfügung.

Lebensqualität: Vorteile der Kombinationstherapie

Daten aus COMBI-d zeigen außerdem, dass die Lebensqualität (gemessen

mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen) unter der Kombinationstherapie über die gesamte Studiendauer von 40 Wochen der Monotherapie konsistent überlegen war (Abb. 2). Hinsichtlich der Schmerzsymptomatik als wesentlichem Faktor der Lebensqualität war diese Überlegenheit zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant und klinisch relevant. So nahm die Schmerzintensität nur unter Kombitherapie zu allen Zeitpunkten im Vergleich zum Therapiebeginn deutlich ab.

Quelle

Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Essen, Dr. Lisa Zimmer, Essen; Zulassungspressekonferenz „Innovation durch Kombination – die zielgerichtete Therapie des BRAF-positiven metastasierten Melanoms mit Tafinlar® und Mekinist®, Frankfurt am Main, 22. September 2015, veranstaltet von Novartis Oncology.

Literatur

1. Long GV, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444–51.
2. Robert C, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–9.
3. Daud A, et al. ASCO 2015, Abstr. 9036.
4. Schadendorf D, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2015;51:833–40.

Dr. Andreas Häckel,
Frankfurt/M.

Sepsis

Antibiotisches Arsenal erweitert

Komplizierte Infektionen können seit Kurzem mit zwei neuen Präparaten behandelt werden: Tedizolid wirkt bei grampositiven Erregern wie etwa *Staphylococcus aureus*. Die Kombination aus Ceftolozan und Tazobactam, einem Hemmstoff von Beta-Lactamasen mit breitem Wirkungsspektrum (ESBL), wird wohl vorrangig gegen gramnegative Bakterien zum Einsatz kommen. Dies wurde im September 2015 auf einem von MSD veranstalteten Symposium im Rahmen des Sepsis-Updates in Weimar berichtet.

Bei invasiven Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) werden in der Regel Glykopeptide wie Vancomycin oder Oxazolidinone

wie Linezolid eingesetzt. Aufkommen, wenn auch noch seltene Resistenzen gegen diese Medikamente schaffen Bedarf für alternative Therapieoptionen.

Neu gegen grampositive Erreger: Tedizolid

Eine neue Therapieoption gegen grampositive Erreger ist Tedizolidphosphat (Sivextro®), ein Oxazolidinonphosphat-Prodrug. Tedizolidphosphat wird im Organismus mithilfe von Phosphatasen zum aktiven Wirkstoff Tedizolid metabolisiert. Der Wirkstoff steht als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sowie als Filmtablette zur Verfügung.

Die antibakterielle Aktivität von Tedizolid beruht auf der Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Dies führt zu einer Hemmung der Proteinsynthese. Tedizolid wirkt in vitro bakteriostatisch gegen Entero-

kokken, Staphylokokken und Streptokokken [1]. Es wurde bislang nur zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichgewebsinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen zugelassen; weitere Indikationen sollen folgen.

Ähnlich wirksam wie Linezolid in der ABSSSI-Therapie

In die prospektiv-randomisierten Phase-III-Studien ESTABLISH-1 (oral) und ESTABLISH-2 (intravenös/peroral) wurden insgesamt 1333 Patienten mit ABSSSI eingeschlossen [2]. Sie erhielten im Doppelblind-Doppeldummy-Studiendesign entweder sechs Tage lang einmal täglich 200 mg Tedizolid und vier Tage lang Placebo (n=664) oder aber zehn Tage lang zweimal täglich 600 mg Linezolid (n=669). Im Tedizolid-Arm beendeten 612 Patienten die Studie, im Linezolid-Arm 613 Patienten.

Die Behandlung mit Tedizolid war der Therapie mit Linezolid nicht unterlegen: Das frühe klinische Ansprechen, gemessen als mindestens 20%ige Reduktion der Läsionsfläche nach 48 bis 72 Stunden, wurde in der gepoolten ITT-Population von 81,6% der Tedizolid- versus 79,4% der Linezolid-Patienten erreicht. Auch bei Therapieende am Tag elf sowie bei der Nachuntersuchung 7 bis 14 Tage nach Abschluss der Behandlung waren die Erfolgsraten jeweils ähnlich mit 87,0% versus 87,9% sowie 86,7% versus 86,8%.

Eine ähnliche Wirksamkeit unter beiden Therapieregimen wurde bei allen Infektionstypen (Zellulitis/Erysipel, schwere kutane Abszesse sowie Wundinfektionen) sowie bei verschiedenen Erregern (etwa Methicillin-sensibler/resistenter *S. aureus*) beobachtet. Patienten unter Tedizolid erlitten weniger gastrointestinale behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (16% vs. 23%) und hatten seltener niedrige Thrombozytenspiegel (6,4% vs. 12,6%) als Patienten unter Linezolid.

Cephalosporin kombiniert mit ESBL-Hemmstoff

Besorgniserregend ist derzeit vor allem die steigende Resistenz gramnegativer Erreger gegen die eingesetzten Antibiotika. Sie erstreckt sich neben Peni-

cillinen und Fluorchinolonen oft auch auf Cephalosporine der dritten Generation.

Ceftolozan, ein bakterizides Cephalosporin der fünften Generation, wirkt durch Kopplung an Penicillin-Bindeteilproteine. Es wird gemeinsam mit dem Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam angewendet und ist in dieser Kombination seit Kurzem unter dem Namen Zerbaxa® zur Therapie komplizierter Harnwegsinfektionen (cUTI), akuter Pyelonephritis sowie komplizierter intraabdomineller Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen zugelassen [3].

Überzeugende Daten bei cIAI und cUTI

In die randomisierte, doppelblinde ASPECT-cIAI-Studie wurden fast 1000 hospitalisierte Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen eingeschlossen [4]. Sie wurden im Verhältnis 1:1 auf 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam plus 0,5 g Metronidazol oder aber auf 1 g Meropenem plus Placebo randomisiert. Die Behandlung erfolgte jeweils intravenös alle acht Stunden über 4 bis 14 Tage.

Die Rate an klinischer Heilung 24 bis 32 Tage nach Therapiebeginn war in der mikrobiologischen Intent-to-treat(MITT)-Population beider Therapiearme ähnlich: Sie betrug 83,0% (323 von 389 Patienten) versus 87,3% (364 von 417 Patienten). Das war eine nicht-signifikante Differenz von 4,3 Prozentpunkten (95%-Konfidenzintervall [KI]: -8,91 bis +0,54).

Die 1083 Teilnehmer der ASPECT-cUTI-Studie waren ebenfalls hospitalisiert, sie litten unter komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis [5]. Die Patienten wurden 1:1 auf die Therapie mit 1 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam alle acht Stunden oder 750 mg Levofloxacin einmal täglich randomisiert; diese intravenös verabreichte Behandlung erstreckte sich in beiden Studienarmen über sieben Tage.

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste mikrobiologische Eradikation und klinische Heilung in der modifizierten MITT-Population 5 bis 9 Tage nach der Therapie. Hier zeigte sich Nichtunterlegenheit (mit einem Hinweis auf Überlegenheit) für Ceftolo-

zan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin: Die Erfolgsrate betrug 76,9% (306 von 398 Patienten) versus 68,4% (275 von 402 Patienten) und die Differenz 8,5 Prozentpunkte (95%-KI: 2,3–14,6%). Die kombinierte Behandlung mit Ceftolozan/Tazobactam wirkte also bei komplizierten intraabdominellen Infektionen ähnlich gut wie Metronidazol und bei komplizierten Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis tendenziell besser als hochdosiertes Levofloxacin. Somit kann Ceftolozan/Tazobactam als eine neue Option der empirischen Erstlinientherapie bei Patienten mit Erkrankungen durch multiresistente gramnegative Erreger gelten und in eine Reihe mit den Carbapenemen gestellt werden.

Quelle

Prof. Dr. Tobias Welte, Hannover, Prof. Dr. Franz-Josef Schmitz, Minden; Lunch-Symposium „Neue Möglichkeiten der antiinfektiven Therapie beim septischen Patienten“, veranstaltet von MSD Sharp & Dohme im Rahmen des Sepsis-Updates, Weimar, 11. September 2015.

Literatur

1. Fachinformation Sivextro®.
2. Shorr AF, et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:864–71.
3. Fachinformation Zerbaxa®.
4. Solomkin J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis* 2015;60:1462–71.
5. Wagenlehner FM, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015;385:1949–56.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Die AMT immer auf dem
aktuellen Stand:

www.arzneimitteltherapie.de

Für Abonnenten der
„Arzneimitteltherapie“ mit
Volltextzugriff

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

■ **Isavuconazol** (Cresemba, Basilea Medical) bei invasiver Aspergillose und Mucormykose, die mit Amphotericin B nicht behandelt werden kann (siehe Notizen Nr. 09/2015)

Zulassungsempfehlung für **Talimogen Laherparepvec** (Imlygic, Amgen): Das onkolytische, von Herpes-simplex-Viren Typ 1 abgeleitete Virus soll für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) zugelassen werden, wenn Knochen, Hirn, Lunge oder andere viszerale Organe nicht betroffen sind. Die verabreichten modifizierten Viren sollen sich selektiv in Tumorzellen replizieren und die Tumorzellen lokal zerstören. Als Folge der lokalen Freisetzung von Tumorantigenen und der Produktion von humanem GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor) wird zusätzlich eine systemische Immunantwort gegen den Tumor ausgelöst.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Ambrisentan** (Volibris, Glaxo Group) empfohlen: Das Mittel zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie soll zukünftig auch in Kombination mit anderen Therapien angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Aprepitant** (Emend, MSD) empfohlen: Das Antiemetikum soll zukünftig zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Crizotinib** (Xalkori, Pfizer) empfohlen: Der Tyrosinkinasehemmer soll zukünftig auch in der Firstline-Therapie bei ALK(anaplastische Lymphokinase)-positivem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) eingesetzt werden. Bisher galt die Zulassung nur nach Vorbehandlung.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Daptomycin** (Cubicin, Novartis) empfohlen: Das Antibiotikum soll zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen ab einem Jahr mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen angewendet werden. Bisher war die Anwendung nur bei Erwachsenen vorgesehen.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Rilpivirin** (Edurant, Janssen-Cilag) empfohlen: Der nichtnukleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer soll zukünftig ab einem Alter von zwölf Jahren bei HIV-1-Infektion angewendet werden. Bisher war die Anwendung nur bei Erwachsenen vorgesehen.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Zulassungserweiterung für **Secukinumab** (Cosentyx, Novartis) empfohlen: Der Interleukinhemmer soll zukünftig allein oder in Kombination mit Methotrexat bei Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew eingesetzt werden, wenn das Ansprechen auf ein vorheriges krankheitsmodifizierendes antirheumatisches Arzneimittel (DMARD) unzureichend war. Bisher war die Anwendung bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vorgesehen.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **Faktor X Konzentrat** (Coagadex, Bio Products Laboratory): Der humane Gerinnungsfaktor wurde als Orphan-Drug zugelassen für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit vererbtem Faktor-X-Defekt zur On-Demand-Behandlung und zur Kontrolle von Blutungen sowie zur perioperativen Kontrolle von Blutungen bei Patienten mit leichtem vererbtem Faktor-X-Mangel. Bisher gab es keine spezifische Gerinnungsfaktor-Ersatztherapie bei Patienten mit dieser seltenen angeborenen Blutgerinnungsstörung.

Mitteilung der FDA vom 20.10.2015

Zulassung für **Idarucizumab** (Praxbind, Boehringer Ingelheim): Das spezifische Antidot für die Antagonisierung der Wirkung von Dabigatran wurde zugelassen zur raschen Aufhebung der Wirksamkeit von Dabigatran, wenn

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).

diese erforderlich ist, beispielsweise aufgrund einer Notfalloperation oder bei lebensbedrohlichen, unkontrollierten Blutungen.

Mitteilung der FDA vom 16.10.2015

Zulassung für **Patiomer** (Veltassa, Relypsa): Das Polymer zur Bindung von Kalium im Darm wurde für die Behandlung von Patienten mit Hyperkaliämie zugelassen. Weil das Präparat eine Vielzahl anderer oral applizierter Arzneimittel im Gastrointestinaltrakt bindet, muss die Einnahme jeweils mit ausreichendem zeitlichem Abstand erfolgen (mindestens sechs Stunden).

Mitteilung der FDA vom 21.10.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Sicherheitshinweis zu Crizotinib zur oralen Anwendung (Xalkori, Pfizer) wegen Herzinsuffizienz: Der Tyrosinkinasehemmer Crizotinib wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC. In klinischen Stu-

dien sowie während der Beobachtung nach Markteinführung wurden schwere, manchmal tödlich verlaufende Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Betroffen waren sowohl Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen als auch solche ohne vorbestehende Herzerkrankungen. Die Mehrheit der Fälle, die nach Markteinführung auftraten, ereignete sich während des ersten Behandlungsmonats. Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome von Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Ödem, rasche Gewichtszunahme) überwacht werden. Bei Auftreten

von Symptomen müssen eine Unterbrechung der Anwendung, Dosisreduktion oder Therapieabbruch erwogen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 30-2015 vom 14.10.2015

Sicherheitshinweis zu Vemurafenib (Zelboraf, Roche) wegen Potenzierung von Strahlenschäden: Bei Patienten, die vor, während oder unmittelbar nach der Behandlung mit Vemurafenib eine Strahlentherapie erhielten, sind Fälle schwerer Strahlenschäden aufgetreten. Einige dieser Fälle verliefen töd-

lich. Zumeist war die Haut, bei einigen Fällen waren aber auch viszerale Organe betroffen. Vemurafenib sollte daher vor, während und unmittelbar nach einer Strahlentherapie mit Vorsicht angewendet werden.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden aktualisiert und Informationen zum Risiko der Potenzierung von Strahlenschäden aufgenommen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 31-2015 vom 20.10.2015

Bettina Christine Martini,
Legau

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

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

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und
Dr. Tanja Saußeke; 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 € 96,00; Vorzugspreis für Studenten jährlich € 56,-, jeweils zzgl. Versandkosten (Inland € 24,80 Ausland € 48,-); 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.

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.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
StraÙe 722, 70329 Stuttgart