Fricke / Beck

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen

BAND 22

WVG
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Fricke / Beck
Neue Arzneimittel
Band 22

Fricke / Beck

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen

Band 22

Herausgegeben von
Thomas Beck
Institut für Anatomie der Universität Rostock

Begründet von
Uwe Fricke
Wolfgang Klaus
Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln

Mit Beiträgen von
Thomas Beck, Annette Freidank,
Judith Günther, Achim Jatkowski, Alexandra Kiefel,
Detlef Klauck, Jan Matthes und Hela-Felicitas Petereit

Mit 46 Abbildungen und 58 Tabellen

WVDG
Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschrift des Herausgebers:

Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck
Institut für Anatomie
Universität Rostock
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock

Zuschriften an
lektorat@dav-medien.de

Diese Buchreihe wurde begründet von Prof. Dr. Uwe Fricke und Prof. Dr. Wolfgang Klaus, Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über https://portal.dnb.de abrufbar.

ISBN: 978-3-8047-3517-0 (Print)
ISSN: 0934-5159

ISBN: 978-3-8047-3720-4 (E-Book, PDF)

Die in diesem Werk aufgeführten Angaben zu Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand der Fachinformation oder anderen Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany
Satz: le-tex publishing services GmbH, Leipzig
Druck und Bindung: Kösel, Krugzell
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Im vorliegenden Band »Neue Arzneimittel Band 22« werden 25 neue, bisher nicht allgemein bekannte Arzneistoffe ausführlich beschrieben, die in den Jahren 2009 bis 2015 offiziell in den Markt eingeführt wurden. Die kritische Bewertung neuer Wirkstoffe und ihrer therapeutischen Wertigkeit ist das Ziel der Reihe »Neue Arzneimittel«. Seit Erscheinen des ersten Bandes dieser Reihe im Jahr 1987 sind nunmehr insgesamt 686 neue Arzneistoffe vorgestellt und entsprechend den in der *Einleitung* näher erläuterten Kriterien bewertet worden. Diese Aufgabe ist weiter zu erfüllen. Mehrere Entwicklungen der letzten Jahre stimmen nachdenklich:

- die Einheitlichkeit von Zulassungs- und Sicherheitsstandards wie sie durch die Contergan-Katastrophe erzwungen wurde, beginnt zu zerfasern. So kennt die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) vier beschleunigte Zulassungsverfahren: „*fast track*“, „*breakthrough therapy*“, „*accelerated approval*“ und „*priority review*“. Die *European Medicines Agency* (EMA) bedient sich der Verfahren einer „bedingten Zulassung“, der „Zulassung unter besonderen Umständen“ und kann den *Orphan Drug* Status zuerkennen.
- der Allgemeinwohlgedanke in der Zulassungspraxis verliert unter dem Druck von Industrie- und Wirtschaftsförderung zunehmend an Bedeutung;
- eine Kohabitation von Zulassungsbehörden und Antragstellern in begleitenden Beratungsgremien verwischt die unterschiedlichen Interessen;
- die alte Erkenntnis „Deine Sprache verrät Dich!“ leitet uns auch hier: Verheißungen, Tarn- und Nebelwörter bestimmen zunehmend die Tagesordnung;
- als „*Innovation*“ wird gerne jeder neue Wirkstoff bezeichnet, obgleich „*neu*“ nicht „*innovativ*“ bedeuten muss, denn der therapeutische Fortschritt für den Patienten ist trotz „innovativer“ Wirkstoffe oft minimal;
- „*adaptive licensing*“ ist der Versuch, einen strengen Zulassungsprozess aufzuweichen und auf ein „*post-approval*“-Datensammeln nach der Zulassung umzulenken, ungeachtet der bekannten, schwerwiegenden Mangelhaftigkeit dieses Vorgehens[1];
- die strengen und damit oft unbequemen Kriterien randomisierter klinischer Testverfahren sollen ersetzt werden durch „*real world data*“, die man nach der Zulassung sammeln möchte;
- der Zugang zu den Originaldaten klinischer Testreihen wird mit dem Argument der „*intellectual property rights*“ und der „*commercially confidential information*“ blockiert, obgleich die Originaldaten die einzige verlässliche Mög-

[1] United States Government Accountability Office (2015) Drug safety. FDA expedites many applications, but data for postappoval oversight need improvement. www.gao.gov/assets/680/674183.pdf

lichkeit einer unabhängigen wissenschaftlichen Prüfung darstellen[2];
- eine Kohabitation von staatlicher Nutzenbewertung und Antragstellern ist ein erkennbares Nahziel;
- die in diesem Band beschriebene Tatsache, dass ein von der *European Medicines Agency* kürzlich zugelassenes Arzneimittel das Votum einer staatlichen Nutzenbewertung erhält: „*Do not use [. . .] because it is not a cost effective treatment*“, liefert uns reichlich Stoff zum Nachdenken.

Erinnert sei an den bedeutenden Pharmakologen Paul Trendelenburg, der, aus einer weit verzweigten, jahrhundertealten Gelehrtenfamilie stammend, im Jahre 1929 schrieb: „Früher war der Arzneischatz etwas relativ stabiles, und die Stimmen, die seinen therapeutischen Wert beurteilten, bemühten sich im allgemeinen der Objektivität. Seit die Arzneimitteldarstellung fast ganz dem Kapitalismus unterworfen ist, erschwert die Unsumme immer neu auftauchender Spezialitäten und die oft recht subjektiv gehaltene Form ihrer Empfehlung die Bildung eines sicheren Urteils – umso mehr, als der mehr und mehr sich ausbreitende Nebel mystisch-spekulativer Betrachtungen über das Wesen der Arzneitherapie die durch die naturwissenschaftlichen Methoden der Erforschung der Arzneiwirkungen geschärfte Kritik zu trüben begonnen hat.“[3]

Der Gründungsmitherausgeber der Reihe »Neue Arzneimittel«, Professor Uwe Fricke, ist auf eigenen Wunsch ausgeschieden. Er begann vor 30 Jahren mit dem Band 1986/87, hat 10 Bände mit über 4000 Seiten Umfang als Alleinautor verantwortet und weitere 11 Bände mit zusammen rund 7600 Seiten als Herausgeber und Mitautor erstellt. Nun muss es leider ohne ihn weitergehen.

Die Reihe möge weiterhin nützliche Anwendung finden. Mein besonderer Dank gilt wie stets den Autoren. Die Anerkennung aus Fach- und Leserkreisen ebenso wie kritische Anmerkungen und Hinweise haben wir in der Vergangenheit stets dankbar aufgenommen.

Es ist wie bisher der gewissenhaften und verlässlichen Betreuung und zügigen Bearbeitung von Dr. Tim Kersebohm sowie den Mitarbeitern der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart zu verdanken, dass dieser Band 22 der Reihe »Neue Arzneimittel« vorgelegt werden kann.

Rostock, im Frühjahr 2017
Thomas Beck

[2]Corporate European Observatory (2015) Policy prescriptions. http://corporateeurope.org/sites/default/files/20150827_bigpharma_web.pdf

[3]Trendelenburg (1929) Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnung, F. C. W. Vogel, Berlin

Inhaltsverzeichnis

Vorwort		V
Autoren		XI
Einleitung		XIII
A	**ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL**	
A06	**Mittel gegen Obstipation**	
A06A	**Mittel gegen Obstipation**	
A06AX	**Andere Mittel gegen Obstipation**	1
A06AX04	Linaclotid (*Constella®*)	3
A07	**Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva**	
A07A	**Intestinale Antiinfektiva**	
A07AA	**Antibiotika**	11
A07AA12	Fidaxomicin (*Dificlir®*)	13
A10	**Antidiabetika**	
A10B	**Antidiabetika, exkl. Insuline**	
A10BX	**Andere Antidiabetika, exkl. Insuline**	23
A10BX09	Dapagliflozin (*ForXiga®; in Xigduo®*)	25
A10BX10	Lixisenatid (*Lyxumia®*)	37
A10BX11	Canagliflozin (*Invokana®; in Vokanamet®*)	44
A10BX13	Albiglutid (*Eperzan®*)	56
A10BX14	Dulaglutid (*Trulicity®*)	65
C	**KARDIOVASKULÄRES SYSTEM**	
C01	**Herztherapie**	
C01B	**Antiarrhythmika, Klasse I und III**	
C01BG	**Antiarrhythmika, Klasse III**	73
C01BG11	Vernakalant (*Brinavess®*)	77
C10	**Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen**	
C10A	**Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein**	
C10AX	**Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen**	91
C10AX12	Lomitapid (*Lojuxta®*)	93

G	**UROGENITALSYSTEM UND SEXUALHORMONE**	
G04	**Urologika**	
G04B	**Andere Urologika, inkl. Spasmolytika**	
G04BD	**Mittel bei häufiger Blasenentleerung**	111
G04BD12	Mirabegron (*Betmiga®*)	114
G04	**Urologika**	
G04B	**Andere Urologika, inkl. Spasmolytika**	
G04BX	**Andere Urologika**	125
G04BX14	Dapoxetin (*Prilegy®*)	127
J	**ANTIINFEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG**	
J07	**Impfstoffe**	
J07B	**Virale Impfstoffe**	
J07BK	**Varicella Zoster Impfstoffe**	139
J07BK02	Zoster Virus (lebend, abgeschwächt) (*Zostavax®*)	143
L	**ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL**	
L01	**Antineoplastische Mittel**	
L01X	**Andere antineoplastische Mittel**	
L01XC	**Monoklonale Antikörper**	157
L01XC10	Ofatumumab (*Arzerra®*)	163
L01	**Antineoplastische Mittel**	
L01X	**Andere Antineoplastische Mittel**	
L01XE	**Proteinkinase-Inhibitoren**	181
L01XE11	Pazopanib (*Votrient®*)	187
L01XE12	Vandetanib (*Caprelsa®*)	199
M	**MUSKEL- UND SKELETTSYSTEM**	
M05	**Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen**	
M05B	**Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation**	
M05BX	**Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation**	215
M05BX04	Denosumab (*Prolia®, Xgeva®*)	219
N	**NERVENSYSTEM**	
N03	**Antiepileptika**	
N03A	**Antiepileptika**	

N03AX **Andere Antiepileptika** 233
N03AX22 Perampanel (*Fycompa®*) 245

N05 **Psycholeptika**
N05C **Hypnotika und Sedativa**
N05CM **Andere Hypnotika und Sedativa** 261
N05CM18 Dexmedetomidin (*Dexdor®*) 264

N07 **Andere Mittel für das Nervensystem**
N07X **Andere Mittel für das Nervensystem**
N07XX **Andere Mittel für das Nervensystem** 279
N07XX05 Amifampridin (*Firdapse®*) 282
N07XX07 Fampridin (*Fampyra®*) 292
N07XX08 Tafamidis (*Vyndaqel®*) 303

R **RESPIRATIONSTRAKT**

R03 **Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen**
R03B **Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen**
R03BB **Anticholinergika** 311
R03BB05 Aclidiniumbromid (*Bretaris® Genuair®, Eklira® Genuair®*) 313

R07 **Andere Mittel für den Respirationstrakt**
R07A **Andere Mittel für den Respirationstrakt**
R07AX **Andere Mittel für den Respirationstrakt** 319
R07AX02 Ivacaftor (*Kalydeco®*) 323
R07AX30 Lumacaftor (*in Orkambi®*) 338

V **VARIA**

V03 **Alle übrigen Mittel**
V03A **Alle übrigen therapeutischen Mittel**
V03AE **Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und der Hyperphosphatämie** 351
V03AE06 Colestilan (*BindRen®*) 354

Neue Arzneimittel (Kumulativer Index 1986/87 bis Band 21) 360
Sachregister 383
Interaktionen 403

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck
Institut für Anatomie
Universität Rostock
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock

Dr. rer. nat. Annette Freidank
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum
Klinikum Fulda gAG
Pacelliallee 4
36043 Fulda

Dr. rer. nat. Judith Günther
Kurt-Tucholsky-Str. 38
79100 Freiburg

Dr. med. Achim Jatkowski
Katharinenhospital
Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Alexandra Kiefel
Apothekerkammer Sachsen-Anhalt
Dr.-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg

Dr. rer. nat. Detlef Klauck
Apothekerkammer Sachsen-Anhalt
Dr.-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Matthes
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum Köln
Gleueler Str. 24
50931 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Hela-Felicitas Petereit
Praxis rechts vom Rhein
Böckingstr. 54–56
51063 Köln

Einleitung

Zulassungszahlen

In »Neue Arzneimittel Band 22« werden 25 neue, bisher nicht allgemein bekannte Wirkstoffe ausführlich besprochen.

- In den Jahren 2013–2015 sind nach Angaben der *European Medicines Agency* (EMA) 126 positive Entscheide zu neuen „*Non-Orphan*"-Wirkstoffen, 44 positive Entscheide zu „*Orphan*"-Wirkstoffen und 8 positive Entscheide zu *Biosimilars* gefällt worden (Tab. 1) [1–3].
- Von den hier besprochenen 25 neuen Wirkstoffen haben 4 den *Orphan*-Status, 3 wurden bedingt zugelassen, 2 Wirkstoffe erhielten die Zulassung unter besonderen Bedingungen, bei einem Wirkstoff wurde die Zulassung im Schiedsverfahren erreicht (Tab. 2).
- Seit dem 1. Januar 1998 besteht die Verpflichtung für das zentrale europäische Zulassungsverfahren, wenn ein Arzneimittel gentechnisch hergestellt wurde. Das europäische Zulassungsverfahren ist optional, wenn neue oder noch innovative Wirkstoffe in mehr als einem Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) in den Verkehr gebracht werden sollen. Daneben besteht noch das nationale Zulassungsverfahren durch das BfArM sowie das dezentrale Zulassungsverfahren als gegenseitiges Anerkennungsverfahren innerhalb von 90 Tagen, wenn eine Zulassung bereits in einem anderen Mitgliedsstaat der EU erfolgt ist.
- Auf das nationale Zulassungsverfahren wird bei neuen Wirkstoffen nur noch selten zurückgegriffen. Im Jahre 2015 war dies nur bei Gaxilose (*LacTest*®) und Ivermectin (*Soolantra*®) der Fall.
- Entsprechend den Anforderungen des AMG '76 und der Richtlinie 2001/83/EG werden die Arzneimittel von den Zulassungsbehörden (BfArM, EMA) auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft. Eine Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens innerhalb des Indikationsgebietes ist nicht Bestandteil des Zulassungsverfahrens. Sie erfolgt in Deutschland seit dem 1. Januar 2011 nach den Bestimmungen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22. Dezember 2010 und der Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministers für Gesundheit (BMG) aus demselben Jahr.

Frühe Nutzenbewertung

- Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): Dieser kann hierzu Gutachten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veranlassen. Der Bewertung des Zusatznutzens liegt nach § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Einteilung in 6 Kategorien zugrunde:
  (1) erheblicher Zusatznutzen,
  (2) beträchtlicher Zusatznutzen,

Tab. 1: Zustimmende Voten der *European Medicines Agency* (EMA) zur Zulassung neuer Wirkstoffe nach Zulassungstyp (nach [1–3]).

Jahr	Non-orphan	Orphan	Biosimilar
2013	46	9*	4
2014	40	17	3
2015	40	18	1
Gesamt	126	44	8

* Die Angaben hierzu unterscheiden sich in den *Annual Reports* der EMA. Im *Annual Report* 2013 wird die Zahl der *Orphan*-Zulassungen des Jahres 2013 mit 9 angegeben, im *Annual Report* 2014 wird für 2013 die Zahl 11 genannt.

(3) geringer Zusatznutzen,
(4) nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,
(5) kein Zusatznutzen,
(6) Nutzen geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Angaben hierzu und zu Nutzenbewertungen in anderen Ländern der EU finden sich in diesem Band in jeder Arzneistoffmonographie jeweils unter *Nutzenbewertung*.

Arzneimittel für seltene Leiden

- Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*Orphan Drugs*) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt: Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für diese Arzneimittel nicht vorgelegt werden, solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Höhe von 50 Millionen Euro (Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer) innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht übersteigt (Verfahrensordnung des G-BA, Stand 6. Dezember 2012).
- Der G-BA bestimmt bei *Orphan Drugs* das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung werden vom G-BA (www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) veröffentlicht und durch das BMG im Bundesanzeiger veröffentlicht.

Tab. 2: Zulassungsdetails der in NEUE ARZNEIMITTEL Band 22 besprochenen 25 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Doppelnennungen sind möglich.

Zulassungsdetails	Anzahl der Arzneistoffe
Zusätzliche Marktüberwachung (*Additional monitoring*)	17
Orphan Drug Status nach Richtlinie 141/2000/EG	4
Bedingte Zulassung nach Art: 507/2006/EG (*Conditional approval*)	3
Ausnahme nach Art. 14 der Richtlinie 726/2004/EG (*Exceptional circumstances*)	2
Zulassung im Schiedsverfahren nach Art. 29 der Richtlinie 2001/83/EG (*Art. 29 referral*)	1

Innovationsgrad

Die Bewertung des Innovationsgrades von Arzneimitteln, die einen neuen Wirkstoff enthalten und erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden, wird seit 1982 durchgeführt [4] und ist auch verfügbar unter: www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/index.htm

(Suchwort eingeben: „Fricke“ oder „Pharmakologische Bewertungen“). Sie geht von pharmakologischen Kriterien aus und bewertet primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe, aber stets mit dem Hauptgewicht der Bewertung auf dem angestrebten therapeutischen Effekt.

Dabei wird folgendes Klassifikationsschema angewandt

A Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

B Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien

C Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

D Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

Dabei orientiert sich die Zuordnung der neuen Arzneistoffe zu den Kategorien »A–D« jeweils an der bei Markteinführung aktuellen Marktsituation. Da im Gegensatz zu vorhergehenden Bänden seit »Neue Arzneimittel Band 11« Arzneistoffe mit gleicher Indikation jahresübergreifend zusammengefasst werden, kann es vorkommen, dass diese – trotz ähnlicher chemischer Struktur sowie identischem Wirkprinzip und vergleichbarer klinischer Wirksamkeit – zum Teil unterschiedlich bewertet werden, wenn sie erst zu einem späteren Zeitpunkt, d. h. in einem späteren Kalenderjahr, in den Markt eingeführt wurden.

In die Bewertung werden nur neue Wirkstoffe einbezogen. Nicht bewertet werden zusätzlich zugelassene Indikationen oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Die Bewertung der neu eingeführten Arzneimittel orientiert sich an der jeweils aktuellen Marktsituation innerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes und basiert auf publizierten Ergebnissen zur Pharmakologie (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) sowie auf publizierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Wirk- bzw. Impfstoffe.

- Führt ein neuer Wirkungsmechanismus (A) oder ein verbessertes Wirkprinzip (B) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen Aspekte (zum Beispiel neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives (oder verbessertes) Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit beim Vergleich mit bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C bzw. B/C) oder ein neuartiges Wirkprinzip unter anderem wegen eines potenziellen schweren Sicherheitsrisikos nicht ausreichend belegt ist (A/D).
- Bei der Markteinführung neuer Arzneimittel fehlen ausreichende therapeutische Erfahrungen auf breiter Basis (Klinische Phase IV). Insofern ist die Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit neuer Arzneimittel prinzipiell nur vorläufig. Sie kann sich gegebenenfalls ändern, wenn genauere Informationen über die Wirkungsweise sowie vor allem über die therapeutische Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen vorliegen, die eine bessere Einschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses erlauben, als dies zum Zeitpunkt der Markteinführung möglich ist. In der Regel haben sich die ursprünglichen Be-

wertungen neuer Arzneimittel jedoch als korrekt erwiesen und sind durch spätere Studienergebnisse bestätigt worden.

- Ausnahmen betreffen vor allem Arzneimittel mit gefährlichen unerwünschten Wirkungen, die erst bei breiterer Anwendung erkannt wurden und zu einer Marktrücknahme geführt haben. Ein neueres Beispiel ist die am 1.9.2008 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführte fixe Kombination von Nicotinsäure und Laropiprant (*Tredaptive®*, siehe Neue Arzneimittel Band 19, S. 257 ff.), die zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen zugelassen war und wegen eines von der EMA negativ bewerteten Nutzen-Schaden-Verhältnis am 21.1.2013 vom Hersteller weltweit vom Markt genommen wurde. Letztlich stellt die Bewertung des Innovationsgrades jedoch die persönliche Meinung des Autors aufgrund der möglichst vollständig recherchierten aktuellen Sachlage zum Zeitpunkt der Markteinführung dar.
- Marktrücknahmen treten aber auch zunehmend aus wirtschaftlichen Erwägungen auf, wenn sich pharmazeutische Unternehmen nach fehlgeschlagenen Preisverhandlungen mit der GKV oder bei negativer Nutzenbewertung durch den G-BA aus dem deutschen Markt dauerhaft oder zeitweise zurückziehen, siehe Canagliflozin (*Invokana®*) S. 44 ff.; Dapagliflozin (*ForXiga®*) S. 25 ff.; Lixisenatid (*Lyxumia®*) S. 37 ff.; Mirabegron (*Betmiga®*) S. 114 ff.; Perampanel (*Fycompa®*) S. 245 ff.

Wirtschaftliche Bewertung

Nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) werden die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte zur wirtschaftlichen Verordnungsweise angehalten.

- Die Beurteilung neuer Arzneimittel sollte sich daher nicht nur an der therapeutischen Wertigkeit im Vergleich zu bereits verfügbaren Therapieprinzipien orientieren, sondern auch die Kosten dieser Therapie berücksichtigen. Die aufgeführten rechnerisch mittleren Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) werden in der Regel anhand der größten, therapeutisch relevanten Packungsgröße, ggf. auch unter Berücksichtigung sämtlicher im Handel befindlichen Darreichungsformen und Packungsgrößen, auf der Basis der von der WHO (WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, www.whocc.no/atc_ddd_index/) bzw. in der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 (siehe unten) festgelegten definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) berechnet.
- Die Kosten geben die reinen Arzneimittelkosten wieder. Zusätzliche Kosten, z. B. für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder für eine gegebenenfalls erforderliche Begleittherapie, werden in die Kostenberechnung in der Regel nicht aufgenommen. Angaben zu den DDD für die neuen Arzneimittel finden sich jeweils unter Dosierung, DDD-Angaben nach der amtlichen deutschen Fassung, denen bisher keine WHO-DDD zugeordnet wurde, sind kursiv gehalten. Sind keine diesbezüglichen Angaben verfügbar, wurden die Herstellerempfehlungen aus der Fachinformation zur Ermittlung der DDD herangezogen. Sie gelten in der Regel für den Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg bzw. einer Körperoberfläche von 1,80 m^2.

- Die DDD-Angaben sind eine rechtssichere Grundlage für die Bestimmung von Tagestherapiekosten, durch die dem Arzt der Vergleich von Arzneimittelkosten erleichtert werden soll. Sie gewährleisten für alle Hersteller und Präparate einen einheitlichen Bezug für die Angabe von Tagestherapiekosten. Dabei dienen die DDD-Angaben als Durchschnittsgröße, die nicht notwendigerweise die im Einzelfall angewendete Dosierung eines Arzneimittels wiedergibt. Dies gilt entsprechend auch für die auf dieser Basis errechneten Tagestherapiekosten (Anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC-)Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015, www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm). Die aufgeführten DDD-Kosten sind als Orientierung aufzufassen und gehen nicht in die Bewertung der Arzneimittel ein. Zu Vergleichszwecken herangezogene DDD-Kosten bereits im Handel befindlicher Arzneimittel gleicher Indikation wurden gegebenenfalls – soweit enthalten – dem Arzneiverordnungs-Report 2015 (Hrsg.: U. Schwabe, D. Paffrath, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2015) entnommen.
- Das summarische Ergebnis der Bewertung (Tab. 3) zeigt, dass von den insgesamt 25 neuen Wirkstoffen 7 – entweder aufgrund ihrer chemischen Struktur oder ihres Wirkprinzips – als wirklich neuartig bezeichnet werden können, wenn auch bei 9 Arzneistoffen (A/C und A/D) der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Zwei Arzneistoffe stellen eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien dar, die restlichen 7 Wirkstoffe sind im Wesentlichen Strukturanaloga bereits verfügbarer Arzneimittel mit gleicher Indikation. Therapeutische Vorteile vor diesen sind derzeit nicht erkennbar.
- Die einzelnen Präparate sind nachfolgend ausführlich dargestellt. Um die Bewertung der neuen Arzneimittel zu erleichtern, wurde besonderer Wert auch auf das entsprechende therapeutische Umfeld gelegt. Diese Abhandlungen sind den jeweiligen Kapiteln vorangestellt. Die Gruppeneinteilung der Präparate erfolgt nach ihrem vorherrschenden Anwendungsbereich. Grundlage ist der ATC-Klassifikationsindex der WHO sowie die im Wesentlichen darauf aufbauende Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland.
- Im ATC-Index werden Arzneimittel entsprechend dem Organ oder dem Organsystem, auf das sie einwirken sowie nach ihren chemischen, pharmako-

Tab. 3: Klassifikation der in NEUE ARZNEIMITTEL Band 22 besprochenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Bewertung	Anzahl der Arzneistoffe
A	7
A/C	6
A/D	3
B	2
C	7
Gesamt	25

A: Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz, B: Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien, C: Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten, D: Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

logischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Insgesamt gibt es fünf Ebenen: 14 Hauptgruppen (1. Ebene), eine pharmakologisch/therapeutische Untergruppe (2. Ebene), 2 chemisch/pharmakologisch/therapeutische Untergruppen (3. und 4. Ebene) und die 5. Ebene, die den Wirkstoff benennt. Die Klassifikation der Arzneimittel erfolgt in der Regel nach ihrem primären therapeutischen Einsatz. Dabei gilt als Grundregel, dass jede pharmazeutische Zubereitung (d. h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält. Mehr als ein ATC-Code wird vergeben, wenn es zwei oder mehr Dosierungsstärken oder Zubereitungen mit eindeutig unterschiedlicher Anwendung gibt. Ziel des ATC/DDD-Systems ist, einen internationalen Standard für Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs zur Verfügung zu stellen, die in einen rationalen Gebrauch von Arzneimitteln münden sollen. Angaben zum ATC werden von der Europäischen Zulassungsbehörde bei der Antragstellung auf Zulassung eines Arzneimittels gefordert und finden sich seit einigen Jahren auch in den Fachinformationen.

Literatur

[1] European Medicines Agency (2014) Annual report 2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2014/04/WC500165986.pdf.

[2] European Medicines Agency (2015) Annual report 2014. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186306.pdf.

[3] European Medicines Agency (2016) Annual report 2015. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2016/05/WC500206482.pdf.

[4] Fricke U (2000) Arzneimittelinnovationen – Neue Wirkstoffe: 1978–1999. Eine Bestandsaufnahme. In Klauber J, Schröder H, Selke GW (Hrsg.) Innovation im Arzneimittelmarkt, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp. 85–97.

A Alimentäres System und Stoffwechsel

A06 Mittel gegen Obstipation

A06A Mittel gegen Obstipation

A06AX Andere Mittel gegen Obstipation

Detlef Klauck

Obstipation ist die über einen längeren Zeitraum andauernde Unfähigkeit, ausreichende Entleerungen des Magen-Darm-Trakts zu erreichen, sodass nur trockener und harter Stuhl abgesetzt wird. Die Wirkung der hier zur Behandlung einsetzbaren Arzneimittel wird dabei über drei Mechanismen erreicht:

- die Beschaffenheit des Darminhaltes wird verändert, sodass eine leichtere Darmpassage möglich wird. Hierzu gehören unter anderem die osmotischen Laxantien und Gleitmittel;
- körpereigene Reflexe werden stimuliert und dadurch eine Entleerung angeregt, z. B. durch Quellmittel, Klysmen, CO_2-freisetzende Laxantien;
- Einwirkung auf die Regelungsvorgänge des Gastrointestinaltrakts, insbesondere auf die Darmmotorik, z. B. Antagonisten des Opioid-Rezeptors wie Methylnaltrexon (*Relistor*®, siehe Neue Arzneimittel Band 19, S. 38 ff.) oder Agonisten des Serotonin-Rezeptors wie Prucaloprid (*Resolor*®).

Linaclotid wirkt direkt auf den in ein körpereigenes Regelsystem (Guanylin) eingebundenen Rezeptor Guanylatzyklase C und verändert dadurch die Beschaffenheit des Darminhalts [1, 2]. Linaclotid ist damit keiner der bisherigen Gruppen zuzuordnen und folglich in die Sammelgruppe „Andere Mittel gegen Obstipation“ eingeordnet worden.

Nicht nur durch den Mechanismus, auch durch die Indikation unterscheidet sich Linaclotid deutlich von den anderen Laxantien: nur Verstopfung im Rahmen des Reizdarmsyndroms mit Obstipation ist ein zugelassenes Anwendungsgebiet. Für andere Formen der Obstipation (z. B. chronische Formen) besteht keine Zulassung.

Als Reizdarmsyndrom werden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bezeichnet, deren Ursachen und Mechanismen unbekannt sind, die aber von den Symptomen Blähungen, Abdominalschmerzen, intestinale Blutungen, Verstopfungen oder Durchfall gekennzeichnet sind [3]. Es handelt sich damit um eine Ausschlussdiagnose, die sich über unterschiedliche Krankheitsursachen erstrecken kann. Die Belastung für die Betroffenen soll sich etwa in der gleichen Größenordnung wie die durch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bewegen [4]. Nicht alle Patienten mit Reizdarmsyndrom leiden unter Verstopfungssymptomen. Vielmehr gibt auch eine Form mit Durchfällen und auch Mischformen, bei denen beide Symptome abwechselnd auftreten. Der Anteil der vom Reizdarmsyndrom betroffenen Personen ist stark abhängig von den Diagnosekriterien [5, 6]. Die Häufigkeit liegt zwischen 1 und 45 % der Bevölkerung, unter Verwendung der Rom-II-Kriterien bei 9,4 % [6]. Weil damit jeder elfte betroffen ist, kann das Reizdarmsyndrom als häufige

Erkrankung eingestuft werden. Der Anteil der Erkrankungen mit überwiegender Verstopfungssymptomatik wird von 22 % bis 33 % angegeben [3, 6]. Da keine eindeutige physiologische Ursache erkennbar ist, kann die arzneiliche Behandlung auch nur symptomatisch gegen die Obstipation und die Abdominalschmerzen erfolgen. Mögliche Therapieoptionen für das Reizdarmsymptom mit Obstipation (RDS-O) sind je nach Ausprägung der Beschwerden nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Lebensstiländerungen (z. B. Ernährungsumstellung und Bewegung), psychosoziale Stabilisierung sowie der Einsatz von Laxantien, Spasmolytika und Analgetika [3–5]. Mit Linaclotid kann im Vergleich zu Placebo eine Besserung von Stuhlfrequenz und den daraus folgenden Schmerzen erreicht werden. Die Nebenwirkungsrate ist allerdings auch recht hoch: Durchfallrate 19,7 % vs. 2,5 % bei Placebo [7]. Ob ein eigenständiger schmerzhemmender Effekt besteht und ob ein Vorteil gegenüber den anderen, nebenwirkungsärmeren Laxantien besteht, ist wegen der fehlenden Vergleiche im Moment nicht beurteilbar.

Die Wirkung der osmotischen Laxantien ist bei chronischer Obstipation belegt, während die Nachweise für den Einsatz beim Reizdarmsymptom mit Verstopfung nur auf dem niedrigsten Evidenzniveau verfügbar sind [2]. Für Linaclotid fehlen die Daten für den Langzeiteinsatz [2]. Es ist derzeit unklar, ob ein längerfristiger Gebrauch mit negativen Folgen für den Magen-Darm-Trakt verbunden ist. Mit Linaclotid ist eine therapeutische Beeinflussung der abdominellen Schmerzen und der Stuhlfrequenz unter Inkaufnahme von häufigeren Durchfällen möglich, ohne dass derzeit Langzeiteffekte und Nebenwirkungen in ausreichendem Maße abgeschätzt werden können.

Literatur

[1] Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP et al. (2013) Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. J Pharmacol Exp Ther 344: 196–206.

[2] European Medicines Agency (2012) CHMP assessment report. Constella. International nonproprietary name: linaclotide. Procedure No. EMEA/H/C/002490 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf.

[3] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. (2011) S3-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie“ vom 01.10.2010, AWMF-Nr. 021–016.

[4] Dejaco Cl, Hammer J, Knoflach P et al. (2013) Diagnose und Therapie des Reizdarmsyndroms (RDS), insbesondere des RDS mit Obstipation (RDS-O): Stellenwert von Linaclotid (Constella®) Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 25 www.update.europe.at/media/pdf/linaclotid_rds.pdf.

[5] Wöll E (2014) Reizdarmsyndrom und Linaclotid. Pharmainformation (29) 2 www.i-med.ac.at/pharmakologie/pharmainfo/info29-2.html.

[6] Lovell RM, Ford AC (2012) Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroent Hepatol 10: 712.

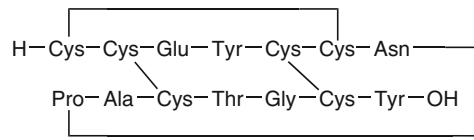
[7] Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. (2012): Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 107: 1702–1712.

Detlef Klauck

Linaclotid

Constella®

A06AX04



A/C

Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz/nach derzeitiger Datenlage keine oder nur marginale Unterschiede zu bereits eingeführten Präparaten.

Wertende Zusammenfassung. Linaclotid ist ein peptidischer Ligand der Guanylatzyklase. Er wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren, mit Obstipation einhergehenden Reizdarmsyndroms eingesetzt und verringert die Beschwerden Verstopfung und Schmerzen. Die Wirksamkeit von Linaclotid konnte hinsichtlich Symptomscores, die sowohl Verstopfungs-, als auch der Schmerzsymptome berücksichtigen, belegt werden. Die Nebenwirkungsraten sind mit z. B. knapp 20 % Durchfall beträchtlich. Bei einer *Number-needed-to treat* (NNT) von 5–8 in den Zulassungsstudien liegt die Erfolgsquote in der gleichen Größenordnung. Die bei einer individuellen Therapieentscheidung nötige Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses wird durch die fehlenden Vergleiche zu einer Therapie nach dem Stand der Wissenschaften (symptomatische Behandlung) stark erschwert. Die therapeutische Bedeutung von Linaclotid kann beim derzeitigen Wissensstand nicht eindeutig beurteilt werden. Trotz des neuen Wirkprinzips ist ein klarer therapeutischer Fortschritt nicht belegt.

Zulassungsinhaber: Almirall, S. A., Ronda General Mitre, 151, 08022 Barcelona, Spanien.

Hersteller/Endfreigabe: Industrias Farmaceuticas Almirall, S. A., Ctra. Nacional II, km 593, 08740 Sand Andreu de la Barca, Barcelona, Spanien.

Kontaktadresse in Deutschland: Almirall Hermal GmbH, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek, Telefon: 040/727 04–0, Telefax 040/722 92 96.

Darreichungsformen: Hartkapseln.

Zusammensetzung: Jede Kapsel *Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln* enthält 290 Mikrogramm Linaclotid.

Hilfsstoffe: Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat, Leucin; Kapselhülle: Titandioxid (E171), Gelatine, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172); Kapseltinte: Schellack, Propylenglycol, Konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172).

Chemische Bezeichnung: L-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonyl-glycyl-L-cysteinyl-L-tyrosin cyclo(1-6),(2-10),(5-13)-tris(disulfid).

Summenformel: $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

Mol.-Gew.: 1526,74.

Zulassung: 26.11.2012.

Zulassungsnummer: EU/1/12/801/001–004.

Markteinführung: 1.5.2013.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Nicht über 30 °C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche enthält einen oder mehrere versiegelte Beutel mit Kieselgel, um die Kapseln trocken zu halten. Lassen Sie die Beutel in der Flasche.

Dauer der Haltbarkeit: Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre. Nach Öffnen der Flasche sollten die Kapseln innerhalb von 18 Wochen aufgebraucht werden.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

- Zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen.

Nutzenbewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Linaclotid keinen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierter Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) gesehen [2].

Das *Scottish Medicines Consortium* hat Linaclotid zum Gebrauch mit Einschränkungen freigegeben, wenn andere Behandlungsoptionen nicht toleriert werden oder kein angemessenes Ansprechen erfolgt, dabei aber auch angemerkt, dass klinische Studien mit einem aktiven Vergleichsarm fehlen [3].

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.
- Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion.

Ferner gelten folgende *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*:

- Linaclotid sollte angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O diagnostiziert wurde.
- Patienten sollen über ein mögliches Auftreten von Diarrhö während der Behandlung aufgeklärt werden. Sollte es unter der Behandlung zu schwerer oder anhaltender Diarrhö kommen, muss ein Arzt konsultiert werden.
- Im Falle von anhaltender (z. B. mehr als 1 Woche) oder schwerer Diarrhö sollte das vorübergehende Absetzen von Linaclotid bis zum Abklingen der Diarrhöepisode erwogen und ärztlicher Rat gesucht werden.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushalts aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie). In diesen Fällen sollte eine Elektrolytkontrolle erwogen werden.
- Linaclotid wurde nicht an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, untersucht. Die Anwendung von Linaclotid bei diesen Patienten kann deshalb nicht empfohlen werden.
- Ältere Patienten: Es liegen begrenzte Daten bei älteren Patienten vor. Aufgrund des erhöhten Risikos für Diarrhö, das in den klinischen Studien beobachtet wurde, sollte bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten sein und das Nutzen/Risiko-Verhältnis der Behandlung regelmäßig sorgfältig beurteilt werden.
- Kinder und Jugendliche: Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht

angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Da bekannt ist, dass der Guanylatzyklase 2C (GC-C)-Rezeptor bei sehr jungen Patienten überexprimiert wird, könnten Kinder unter 2 Jahren besonders empfindlich auf die Wirkungen von Linaclotid reagieren.

- Schwangerschaft: Es liegen begrenzt Daten für die Anwendung von Linaclotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen. Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung in der Schwangerschaft anzuraten.
- Stillzeit: Die systemische Exposition von Linaclotid ist sehr gering, daher ist das Ausscheiden in die Muttermilch nicht wahrscheinlich, wenngleich keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt wurden. Obwohl bei therapeutischer Dosierung keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kleinkind zu erwarten sind, wird die Anwendung während der Stillzeit aufgrund des Fehlens von menschlichen Daten nicht empfohlen.
- Fertilität: Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt.

Dosierung

- Eine Kapsel (290 Mikrogramm) einmal täglich mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit.
- Die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden. Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von maximal 6 Monaten erwiesen. Wenn der Patient nach 4 Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung erneut geprüft werden.
- Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
- Ältere Patienten: Obwohl bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Behandlung sorgfältig überwacht und regelmäßig neu beurteilt werden.
- Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linaclotid bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

DDD = 0,29 mg.

Chemische Struktur, Strukturverwandte. Linaclotid ist ein Peptid aus 14 Aminosäuren, welches mit den Enterotoxinen von E. coli verwandt ist [4]. Die drei intramolekularen Disulfidbrücken stellen die proteaseresistente Tertiärstruktur sicher [5]. Es wird wegen seiner peptidischen Struktur nur minimal systemisch aufgenommen [5].

Wirkungen und Wirkungsmechanismus. Linaclotid und sein durch Abspaltung des C-terminalen Tyrosins entstehender Hauptmetabolit MM-419447 sind Liganden der Guanylatzyklase C auf der luminalen, dem Darminneren zugewandten Seite der Enterozyten [5, 6]. Dieses Enzym ist die Bindungsstelle des körpereigenen Peptidhormons Guanylin, welches die intestinale Flüssigkeitssekretion im Ergebnis der Nahrungsaufnahme regelt [5]. Durch die Aktivierung dieses Rezeptors entsteht

intra- und extrazellulär mehr zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP). Die intrazelluläre Konzentrationserhöhung leitet eine Signalkaskade ein, die zu einer Aktivierung des *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR) führt. Dieser steigert die Sekretion von Hydrogencarbonat- und Chlorid-Ionen in das Darmlumen. Durch den osmotischen Ausgleich und den Ladungsausgleich werden in der Folge auch vermehrt Kationen und Flüssigkeit in den Darm abgegeben. Die Verflüssigung erleichtert den Weitertransport des Darminhaltes und verkürzt die Darmtransitzeit.

Linaclotid verringert auch die Schmerzen. Ob dieser Effekt, wie im Tierversuch nachgewiesen, über einen eigenständigen, durch das extrazelluläre cGMP vermittelten Mechanismus stattfindet oder beim Menschen doch nur ein indirekter Effekt der beseitigten Obstipation darstellt, ist wegen fehlender Vergleichsdaten zu anderen Laxantien noch nicht beurteilbar [5–8].

Da die Guanylatzyklase C bei Jugendlichen stärker exprimiert wird, aber bisher keine Daten zur Sicherheit vorliegen, ist für diese Patientengruppe der Einsatz noch nicht erlaubt [7].

Pharmakokinetik. Linaclotid ist in Abwesenheit von Reduktionsmitteln säurestabil und unempfindlich gegen die meisten im oberen Magen-Darm-Trakt vorkommenden Proteasen (Trypsin, Pepsin, Amino-peptidase, Chymotrypsin). Nur die Carboxypeptidase A spaltet unter physiologischen Bedingungen das C-terminale Tyrosin ab, welches zur Bildung des ebenfalls pharmakologisch aktiven Metaboliten M-419447 führt [5]. Am Wirkort, dem intestinalen Guanylatzyklase-C-Rezeptor der Darmschleimhaut, ist damit nach oraler Einnahme eine ausreichende Wirkstoffkonzentration zu erwarten.

Da in den auf den Magen folgenden Darmabschnitten auch größere Kapazitäten zur Reduktion der Disulfidbrücken (z. B. Glutathion-Redox-System, Darmflora) verfügbar sind, beginnt hier der Abbau des Peptids und seines Metaboliten. Etwa 3–5 % der verabreichten Dosis wird in Stuhlproben in Form der beiden aktiven Peptide wiedergefunden, davon etwa 90 % als Metabolit.

Linaclotid wurde in Einzeldosen von 3000 µg und bei täglicher Einnahme von 1000 µg über 7 Tage von gesunden Probanden gut vertragen. Das Peptid war im Serum dieser Probanden nicht detektierbar [6].

Klinische Prüfung. Das Dosis-Wirkungs-Profil wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an 420 Patienten in den USA und Kanada mit Dosierungen im Bereich von 75 µg bis 600 µg bestimmt [6]. Nach 12 Wochen wurden verschiedene Symptome wie abdominale Schmerzen, Darmbewegungen und die Häufigkeit von Stuhlgang untersucht. Mit allen Dosierungen konnte eine Besserung erreicht werden. Eine Abhängigkeit der Stärke der Effekte von der Dosierung war nicht erkennbar [Tab. A06AX-1]. Die Nebenwirkungen waren, mit Ausnahme des proportional zur Dosis häufiger auftretenden Durchfalls, mit Placebo vergleichbar.

Die erste Phase-III-Untersuchung wurde in den Jahren 2009 und 2010 an Patienten in den USA und Kanada über eine Therapiedauer von 12 Wochen einschließlich einer über 4 Wochen dauernden Nachbeobachtung [9] durchgeführt. Die Dosierung entsprach mit 290 µg der Zulassung. Ein ungewöhnlich hoher Anteil von über 90 % der Probanden waren Frauen. Die Schmerzen wurden unter Linaclotid bei 50,1 % der Patienten vs. 37,5 % der Placebo-Patien-

Tab. A06AX-1: Veränderung der Stuhlgangshäufigkeit nach 12 Wochen Therapie in Abhängigkeit von der Dosierung (Linaclotidacetat) in Studie MCP-103–302 [7].

	Placebo (0 µg)	72 µg	145 µg	290 µg	579 µg
Anzahl Patienten	85	79	82	84	89
Veränderung der mittleren Anzahl wöchentlicher spontaner Darmentleerungen (Standardfehler)	1.01 (0.372)	2.90 (0.385)	2.49 (0.380)	3.61 (0.372)	2.68 (0.369)

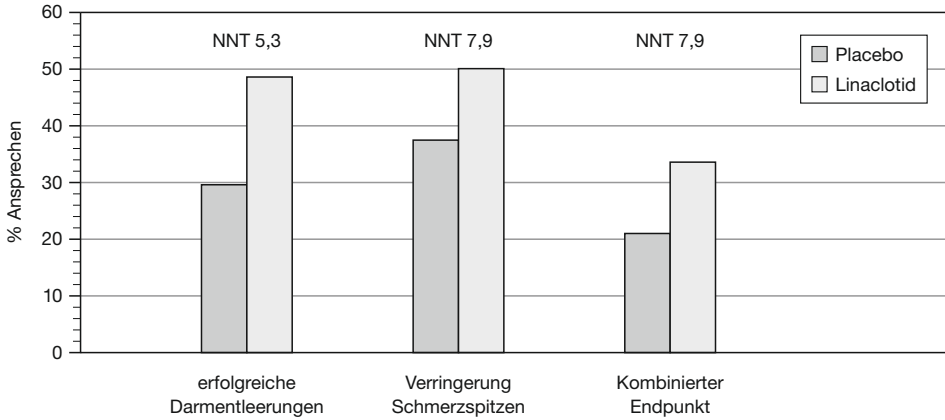


Abb. A06AX-1: Klinische Wirkung von Linaclotid im Vergleich zu Placebo anhand der Parameter „Erfolgreiche Darmentleerungen", „Verringerung der Schmerzspitzen" und des kombinierten Endpunktes in Studie [9]. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die das jeweilige Zielkriterium erreichten; N = 405.
NNT: *Number-Needed-to Treat*

ten gesenkt, die Häufigkeit der Darmentleerungen stieg um 48,6 % vs. 29,6 % bei Placebo. Die Erfolgsquoten der Therapie nach dem kombinierten Endpunkt („FDA-Score": 30 %ige Reduktion der stärksten Bauchschmerzen am Tag und Zunahme der kompletten, spontanen Bauchentleerungen um mindestens je eine Woche in der Hälfte des Beobachtungszeitraums) lagen bei 33,6 % gegenüber 21 % bei Placebo. Dies entspricht einer Verbesserung bei 12,6 % der Patienten. Es müssen also 8 Patienten behandelt werden, um einen Therapierfolg zu erhalten (*Number-Needed-to-Treat*, NNT = 8) (Abb. A06AX-1). Die häufigste Nebenwirkung, der Durchfall, führte bei 5,7 % der Patienten zum Studienabbruch. In der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase konnte belegt werden, dass es nicht zu Rebound-Phänomenen kommt [10].

In der zweiten, 26 Wochen dauernden Phase-III-Studie wurde Linaclotid in den USA an 804 Patienten gegen Placebo verglichen [11]. Die Dosierung von 290 µg Linaclotid wurde einmal täglich 30 Minuten vor dem Essen bzw. Frühstück gegeben. Ausgeschlossen waren Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und mit Opioidtherapie. Als End-

punkte wurden wie in der ersten Studie verschiedene Symptom-Scores ermittelt [9]. Linaclotid war in allen Kriterien Placebo überlegen. Nach 12 Wochen erreichten 33,7 % der Linaclotid-Patienten und 13,9 % der Placebo-Patienten den kombinierten Endpunkt („FDA-Score"). Dies bedeutet eine Verbesserung bei jedem fünften behandelten Patienten (NNT = 5). Die Hälfte der Patienten vs. einem Drittel bei Placebo berichtete über ein Nachlassen der Schmerzen und 47,6 % vs. 22,6 % hatten häufigeren Stuhlgang. Nach 26 Wochen waren die entsprechenden Werte nur gering verändert, der Anteil der Patienten mit FDA-Endpunkt sank z. B. um 1,4 % (Verum) bzw. 0,4 % (Placebo) ab. Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Studienabbrecher wegen Durchfällen traten in 4,5 % (Linaclotid) vs. 0,2 % (Placebo) auf. Studienabbrecher wegen Nebenwirkungen kamen mit 10,2 % (Linaclotid) vs. 2,5 % (Placebo)-Arm deutlich häufiger vor. Angesichts der unklaren Ursachen und der großen Rolle der geographischen Unterschiede beim Reizdarmsyndrom erscheint es auch beachtenswert, dass in den vorgelegten Studien bisher keine Patienten aus Europa untersucht wurden [12]. Der geringe Anteil von Männern, der Ausschluss einer Bedarfsmedikation während der Studien sowie das Fehlen einer symptomatischen Therapie als Vergleich schränken die Übertragbarkeit der bisher vorliegenden Studienergebnisse in den klinischen Alltag stark ein [13].

Unerwünschte Wirkungen. In der Zulassungsstudie hatten 7,7 % im Vergleich zu 4,7 % der Patienten bei Placebo schwere Nebenwirkungen [11]. Deutlich erhöht war die Häufigkeit von Durchfall unter Linaclotid im Vergleich zu Placebo (19,7 % vs. 2,5 %). Dies entspricht dem Anteil der Therapieerfolge nach dem kombinierten Endpunkt („FDA-Score"). Der Durchfall setzte bei 48,1 % in der ersten Woche und bei 75,9 % der Betroffenen in den ersten vier Wochen ein. Die zur Kontrolle ermittelten Laborparameter waren unbeeinflusst. Weil diese Nebenwirkung bei älteren Patienten häufiger auftritt, hat die Zulassungsbehörde hier noch Nachuntersuchungen angeordnet [7].

Arzneimittelwechselwirkungen. Sowohl in der Veröffentlichung der Dosistitrationsstudie, als auch in denen der beiden Zulassungsstudien, gab es keine Angaben zu möglichen Wechselwirkungen [6,9,11]. Fast alle für die Zielindikation relevanten Arzneimittel wurden bereits in der Studienplanung ausgeschlossen, sodass hierzu keine Risikoinformationen ermittelt wurden [13].

Ein häufigeres Auftreten von Durchfällen ist bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern und Laxantien beobachtet worden. Bei gleichzeitiger Verwendung von Diuretika und Arzneimitteln mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) gab es ebenfalls mehr behandlungsbedingte Nebenwirkungen (19,4 % vs. 1,7 % und 22,8 % vs. 4,2 %). Störungen des Elektrolythaushalts wurden in diesen Fällen aber nicht beobachtet [7].

Aufgrund der fehlenden systemischen Verfügbarkeit von Linaclotid sind Wechselwirkungen an Leberenzymen und Transportproteinen nicht zu erwarten. Zu Wechselwirkungen im Magen-Darm-Trakt kann es jedoch möglicherweise mit Adsorbern (z. B. Antazida oder Colesevelam (*Cholestagel*®, siehe Neue Arzneimittel Band 19, S. 248 ff.) und mit reduzierenden Verbindungen wie Acetylcystein (*ACC akut*® u. a.) kommen. Linaclotid kann durch die Beeinflussung der Darm-

passagezeit (Verursachen von Durchfall bei 20 % der behandelten Patienten) auch die Effekte von Arzneimitteln, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, verändern. In der Fachinformation sind keine diesbezüglichen Hinweise zu finden.

Wirtschaftliche Aspekte. Ein Preis für das Originalpräparat ist nicht in der Taxe gelistet. Die Preise der nicht mehr verfügbaren Reimporte (28 Hartkapseln) mit 58,00 € bzw. 99,47 € ergeben Tagestherapiekosten von 2,07 € bis 3,55 €. Der Preis liegt deutlich über der bisherigen Standardtherapie mit Laxantien. Hier liegen die Tagestherapiekosten mit 0,80 €–0,90 € für Macrogol (*Macrogol Hexal*® u. a.) und 0,30 € für Natriumpicosulfat (*Laxoberal*® u. a.) deutlich niedriger.

Literatur

[1] Almirall (2014) Fachinformation *Constella*®

[2] Bundesministerium für Gesundheit (2013) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linaclotid. BAnz v. 12.11.2013 B5.

[3] Scottish Medicines Consortium (2013) Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella) SMC No. (869/13) www.scottishmedicines.org/files/advice/linaclotide__Constella__FINAL_May_2013.doc__for_website.pdf.

[4] Redaktion Prescrire (2014) Linaclotide. A bacterial enterotoxin derivative with a laxative action, nothing more. Prescrire Int 23: 285–288.

[5] Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP et al. (2013) Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. J Pharmacol Exp Ther 344:196–206.

[6] Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE et al. (2010) Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterol 139: 1877–1886.

[7] European Medicines Agency (2012) CHMP assessment report Constella. International non-proprietary name: linaclotide. Procedure No. EMEA/H/C/002490 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf.

[8] Wöll E (2014) Reizdarmsyndrom und Linaclotid. Pharmainformation 2 www.i-med.ac.at/pharmakologie/pharmainfo/info29-2.html.

[9] Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al. (2012) A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol; 107: 1714–1724.

[10] Rao S,Quigley EM, Shiff SJ et al. (2014) Effect of linaclotide on severe abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Clin Gastroenterol Hepatol 12: 616–623.

[11] Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. (2012): Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 107: 1702–1712.

[12] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. (2011) S3-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie“ vom 01.10.2010, AWMF-Nr. 021–016 www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-016.html.

[13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linaclotid vom 17. Oktober 2013 www.g-ba.de/downloads/40-268-2528/2013-10-17_AM-RL-XII_Linaclotid_TrG.pdf.

A Alimentäres System und Stoffwechsel

A07 Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva

A07A Intestinale Antiinfektiva

A07AA Antibiotika

Detlef Klauck

Zu den häufigsten Antibiotika-assoziierten Problemen im Krankenhaus gehören neben resistenten Keimen die im Magen-Darm-Trakt auftretenden Clostridium-difficile-Infektionen (CDI).

Beim Einsatz von Antibiotika wird nicht nur der Zielkeim angegriffen. Es wird immer auch die Darmflora der betreffenden Patienten in ihrer Zusammensetzung gestört. Die Fähigkeit zur Abwehr pathogener Keime im Gastrointestinaltrakt ist in der Folge geschwächt. Bakterien wie Clostridium difficile können sich ausbreiten. Die von den Clostridien abgesonderten Toxine (Enterotoxin A, Zytotoxin B) führen zu einer Reizung der Darmschleimhaut, zu Entzündungsvorgängen und starken Durchfällen, welche das Krankheitsbild der CDI ausmachen [1]. Der Erreger kommt in verschiedenen Stämmen vor, die sich in ihrem regionalen Vorkommen, aber auch beim Verlauf der Erkrankung, den sezernierten Toxinen und den einsetzbaren Therapiemöglichkeiten unterscheiden. Klassifiziert wird deshalb der Toxin-, Pulsfeldgelektrophorese- und Ribotyp (z. B. BI/NAP1/027). Durch die Fähigkeit der Clostridien, in Stresssituationen Sporen zu bilden, ist das Risiko eines Wiederauftretens der Beschwerden nach erfolgreicher Erstbehandlung bei diesem Erreger recht hoch.

Die Diagnosestellung einer Clostridium-difficile-Infektion erfolgt symptomorientiert bei positivem Toxinnachweis im Stuhl, einem Erregernachweis bzw. beim Vorliegen einer Pseudomembranösen Colitis [1]. Da die Erkrankung in vielen Fällen einen schweren Verlauf mit dem Risiko von Todesfällen nimmt, ist eine Behandlung dringend angezeigt.

Die erste Maßnahme beim Auftreten der Infektion ist das Absetzen des Antibiotikums. Der Therapiestandard für die arzneiliche Behandlung ist der über 10 Tage erfolgende Einsatz von 3×500 mg oder 4×250 mg Metronidazol (*Clont*® u. a.). In komplizierteren Fällen wird 4×125 mg Vancomycin (*Vancomycin Lederle*® u. a.) alleine oder in Kombination mit Metronidazol i. v. eingesetzt. Für beide Wirkstoffe ist eine gute Wirksamkeit bei den meisten Stämmen zu erwarten. Einzelne Stämme sind jedoch gegenüber anderen Antibiotika empfindlich. Außerdem sind in der letzten Zeit für den in Nordamerika häufiger auftretenden Stamm mit Ribotyp 027 [2, 3] eine erhöhte Toxinexpression und damit schwere Krankheitsverläufe sowie einzelne Resistenzen gegenüber Erythromycin (*EryHexal*® u. a.) und gegen Moxifloxacin (*Avalox*®, siehe Neue Arzneimittel Band 13, S. 297 ff.) berichtet worden.

Für das neu eingeführte Fidaxomicin ist in zwei Nichtunterlegenheitsstudien eine mit Vancomycin vergleichbare Wirksamkeit belegt. Für den dort erkennbaren Vorteil einer geringeren Häufigkeit des Wiederauftretens der Erkrankung nach einer Behandlung fehlt leider noch der

Nachweis in einer prospektiven Überlegenheitsstudie. Ebenfalls bisher nicht getestet wurde die Wirkung beim Einsatz nach Versagen der Primärtherapie. Ein Einsatz in anderen Indikationen, d. h. bei anderen Erregern, ist durch die spezifische Wirkung gegenüber Clostridium difficile nicht sinnvoll. Da bisher keine Überlegenheit gegenüber Metronidazol oder Vancomycin belegt ist, erscheint ein Einsatz des teureren Fidaxomicins vor allem für Fälle mit absehbaren Komplikationen und nach Versagen der Primärtherapie sinnvoll.

Eine alternative Therapieform, für die in kleineren Untersuchungen recht gute Erfolgsquoten bei CDI-Erkrankungen berichtet wurden, ist auch die Stuhltransplantation möglich [4]. Ausreichend zuverlässige Daten für einen Vergleich mit anderen Methoden bzw. eine Einordnung in Therapieempfehlungen sind nicht verfügbar und angesichts der schwankenden Qualität des Ausgangsmaterials auch in naher Zukunft nicht zu erwarten.

Schwerpunkt der Therapie hinsichtlich Clostridium-difficile-Infektionen bilden aber weiterhin die vorbeugenden Maßnahmen wie Hygienemaßnahmen und ein sachgerechter und individualisierter Einsatz von Antiinfektiva (Resistenzvermeidung).

Bei der Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen wird sich das Vorgehen bei unkomplizierten Verläufen durch die Verfügbarkeit von Fidaxomicin nicht wesentlich verändern. Ein Nutzen ist aber die Erweiterung der Möglichkeiten der arzneilichen Behandlung in Problemfällen. Wegen der Beschränkung der Zulassungsstudien auf unkomplizierte Fälle in der Primärbehandlung fehlen leider genau für diese Fälle noch entsprechende Belege zur Wirksamkeit. Es ist zu hoffen, dass weitere Studien in nächster Zeit hier Klarheit bringen werden.

Literatur

[1] Robert-Koch-Institut (2011): Ratgeber Infektionskrankheiten: Clostridium difficile www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.htm.

[2] Cornely AO, Crook DW, Esposito R et al. (2012) Fidaxomicin versus vancomicin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 12: 281–289.

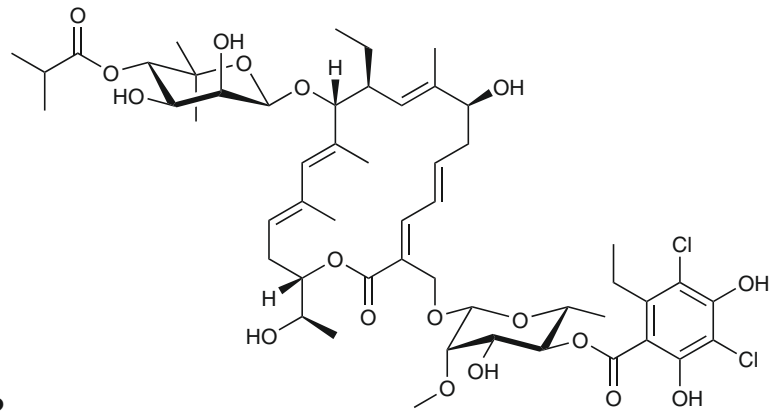
[3] Robert-Koch-Institut (2014) Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSGSurveillancedaten von 2013. Epidem Bulletin 27.

[4] Lagier JC, Delord M, Million M et al. (2015): Dramatic reduction in Clostridium difficile ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 34: 1597–1601.

Detlef Klauck

Fidaxomicin

Dificlir®



A07AA12

A

Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz

Wertende Zusammenfassung. Fidaxomicin ist ein neuartiger Wirkstoff zur Behandlung von Darminfektionen mit Clostridium difficile. Der Wirkmechanismus besteht in einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch Blockade des Bakterienribosoms. Der Wirkort am Ribosom unterscheidet sich aber von dem der bisher bekannten antibiotisch wirksamen Arzneistoffe. Im Gegensatz zu Metronidazol und Vancomycin ist Fidaxomicin bakterizid. Fidaxomicin wirkt relativ spezifisch auf den Zielkeim. Eine klinisch bedeutsame systemische Aufnahme findet nicht statt. In den Zulassungsstudien konnte eine mit Vancomycin vergleichbare Wirksamkeit belegt werden. Der postantibiotische Effekt scheint jedoch deutlich länger anzuhalten als bei Vancomycin. Dadurch wird das Rückfallrisiko verringert. Dieser Vorteil ist aber bisher nicht durch entsprechende Überlegenheitsstudien statistisch abgesichert. Ebenfalls bisher nicht untersucht ist das Ansprechen auf die Subtypen von Clostridium difficile sowie die Wirkung bei Patienten mit mehreren Infektionen in der Vorgeschichte.
Obwohl bisher keine statistische Überlegenheit gegenüber den etablierten Therapieoptionen mit Metronidazol und Vancomycin belegt ist, bedeuten der andersartige Wirkmechanismus von Fidaxomicin und dessen positive Einflüsse auf das Rückfallrisiko eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten bei Clostridieninfektionen des Darms. Die Kosten für eine Behandlung mit Fidaxomicin liegen beim Hundertfachen einer Metronidazoltherapie und auch deutlich über denen einer Vancomycintherapie.

Zulassungsinhaber: Astellas Pharma Europe B. V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande.
Hersteller/Endfreigabe: Patheon UK Ltd., Kingfisher Drive, SN3 5BZ Covingham, Swindon, Wiltshire, Vereinigtes Königreich.
Kontaktadresse in Deutschland: Astellas Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64–66, 80992 München, Telefon: 089/4544–01, Telefax 089/4544–1329.
Darreichungsformen: Filmtabletten.
Zusammensetzung: Eine Tablette *Dificlir 200 mg Filmtabletten* enthält 200 mg Fidaxomicin.
Hilfsstoffe: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke, Hydroxypropylcellulose, Butyliertes Hydroxytoluol, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat; Umhüllung: Polyvinylalkohol, Titandioxid, Talkum, Macrogol, Lecithin (Soja).
Chemische Bezeichnung: [(2R,3S,4S,5S,6R)-6-[[(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-12-[(2R,3S,4R,5S)-3,4-Dihydroxy-6,6-Dimethyl-5-(2-Methylpropanoyloxy)oxan-2-yl]oxy-11-Ethyl-8-Hydroxy-18-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-9,13,15-Trimethyl-2-Oxo-1-Oxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-Pentaen-3-yl]methoxy]-4-Hydroxy-5-Methoxy-2-Methyloxan-3-yl]3,5-Dichloro-2-Ethyl-4,6-Dihydroxybenzoat.
Summenformel: $C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$.
Mol.-Gew.: 1058,04.
Zulassung: 5.12.2011.
Zulassungsnummer: EU/1/11/733/001–004.
Markteinführung: 15.1.2013.
Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre.
Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

- Bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Nutzenbewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Fidaxomicin zur Behandlung von Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf von Clostridium-difficile assoziierten Diarrhöen im Vergleich zur Therapie mit Metronidazol keinen Zusatznutzen festgestellt, jedoch sah der G-BA bei schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhöen zur Vergleichstherapie mit Vancomycin einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin als belegt an [2]. Die *Haute Autorité de Santé* hat Fidaxomicin insgesamt einen moderaten Zusatznutzen zugeschrieben („*progrès moderé*"), den Mangel an Daten zur wiederholten Anwendung bei Rezidiven erwähnt, jedoch im Vergleich zu Vancomycin (*Vancomycin ratiopharm*® u. a.) eine Überlegenheit zum Zeitpunkt 4 Wochen nach Behandlung in Bezug auf die geringere Zahl der Rezidive und die Ausheilung festgestellt [3]. Das *Scottish Medicines Consortium* hat Fidaxomicin nur zum begrenzten Gebrauch akzeptiert und zwar nicht zum „*first-line use*", sondern zur Behandlung von Erwachsenen mit einem ersten Rezidiv von CDI auf Anraten eines Mikrobiologen oder Facharztes für Infektionskrankheiten. Der „*first-line use*" wurde wegen der nicht ausreichenden wirtschaftlichen Analyse des Zulassungsinhabers ausgeschlossen [4].

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

Ferner gelten folgende *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*:

- Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet. Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden. Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.
- Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
- Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.
- Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
- Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin (*Sandimmun*® u. a.), Ketoconazol (*Nizoral*® u. a.), Erythromycin (*EryHexal*® u. a.), Clarithromycin (*Klacid*® u. a., siehe Neue Arzneimittel 1991/92, S. 44 ff.), Verapamil (*Isoptin*® u. a.), Dronedaron (*Multaq*®) und Amiodaron (*Amiodaron AL*® u. a.) wird nicht empfohlen.
- Beschreibung der Patientenpopulation in klinischen Prüfungen: In den beiden klinischen Prüfungen an Patienten mit CDI waren 47,9 % (479/999) der Patienten (Per-Protocol-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5 % (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24 % der Patienten erfüllten in der Ausgangslage mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38{,}5\,^{\circ}\mathrm{C}$, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1{,}5$ mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.
- Schwangerschaft: Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.
- Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getrof-

fen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.
- Fertilität: Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat.

Dosierung
- Erwachsene und ältere Menschen ($\geq$ 65 Jahre): 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten über 10 Tage.
- Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
- Eingeschränkte Leberfunktion: Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

DDD = 0,4 g.

Chemische Struktur, Strukturverwandte. Fidaxomicin (Synonyme: Tiacumicin B, Lipiarmycin A3, Clostomicin B1) besteht aus einem 18-gliedrigen makrozyklischem Ring mit 4 chiralen C-Atomen und wird deshalb als Makrozyklin bezeichnet [5]. Über Etherbrücken sind zwei lange Seitenketten an Position 2 und 11 sowie mehrere kurze an Position 8, 10 und 17 angebunden. Fidaxomicin wird mit Hilfe von *Dactylosporangium aurantiacum*-Kulturen erzeugt [6]. Er ist in Wasser praktisch unlöslich. Hauptmetabolit ist das Desisobutyryl-Derivat OP-1118.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus. Fidaxomicin wirkt bakterizid auf grampositive Bakterien, insbesondere gegen Clostridium difficile [6, 7]. Auch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit OP-1118 ist antimikrobiell wirksam. Der Angriffspunkt ist die RNA-Polymerase, er unterscheidet sich aber von dem der Rifamycine [6].

Die In-vitro-Konzentration zur Hemmung von 90 % der Clostridium-difficile-Isolate (*Minimal Inhibition Concentration*, MIC_{90}) beträgt 0,12 µg/ml bzw. unter 0,5 µg/ml [7]. Andere Darmbakterien wie Bacterioides-Stämme oder grampositive Erreger haben hier MIC_{90}-Werte von durchschnittlich 4–8 µg/ml, d. h. eine 10–20-fach höhere Dosis. Daraus ist ableitbar, dass die Hemmwirkung in therapeutischer Dosierung recht spezifisch auf Clostridium difficile ausgerichtet ist und die natürliche Darmflora wenig beeinträchtigt wird. Dieser Zusammenhang konnte in der Phase-II-Vergleichsuntersuchung [7] belegt werden. Hier wurde bei einer Therapie mit 2 × täglich 50 mg, 100 mg oder 200 mg über 10 Tage der größte Teil der grampositiven Darmflora deutlich weniger beeinflusst als bei einer Vancomycintherapie mit 4 × 125 mg (Abb. A07AA-1).

Fidaxomicin wirkt bakterizid, wenn über 6–24 Stunden die 4-fache bis 32-fache MIC_{90} erreicht wird. Hinsichtlich Wirkstärke und -geschwindigkeit liegt Fidaxomicin damit zwischen dem hier bes-

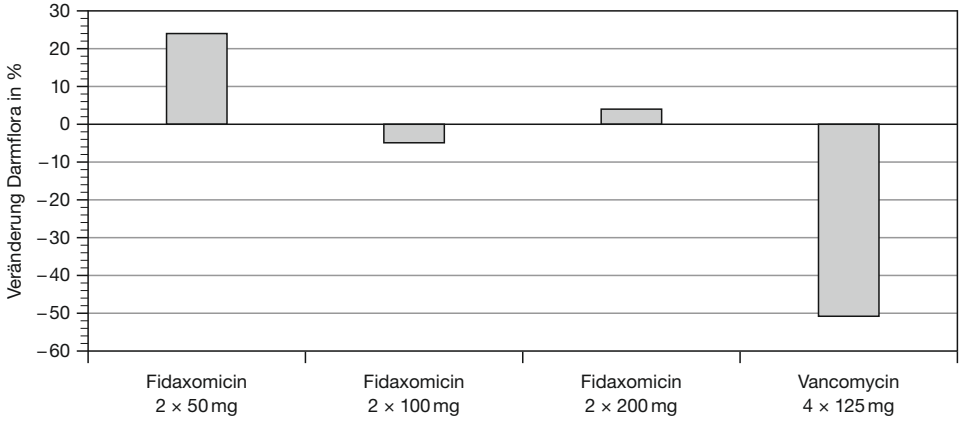


Abb. A07AA-1: Überleben der Darmflora (Bacterioides-Keimzahlen) bei Infektionen mit Clostridium difficile unter den verschiedenen Therapieoptionen (nach [7]).

ser wirksamen Metronidazol und dem in vitro nur 1/8 so stark wirksamen Vancomycin [8].

In den In-vitro-Tests konnten keine Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotikaklassen wie Makroliden, β-Laktamen, Fluorochinolonen, Rifamycinen, Vancomycin oder Metronidazol gefunden werden.

Bereits bei Konzentrationen deutlich unter dem MIC_{90}-Wert wird auch die Bildung von Toxin A und B bei verschiedenen Clostridienstämmen gehemmt. Der genaue Mechanismus hierfür ist noch nicht geklärt. Aus In-vitro-Studien wurde auch ein sporenabtötender Effekt abgeleitet. Für die Übertragbarkeit dieses Effektes in die Praxis spricht die Überlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin durch die Verhinderung von Rückfällen in den ersten zwei Wochen nach Therapieende.

Pharmakokinetik. *Aufnahme*: Die absolute Bioverfügbarkeit am Menschen wurde nicht ermittelt, auch weil die endgültige Galenik der Darreichungsform erst zu Beginn der Phase III, d. h. nach Abschluss der kinetischen Untersuchungen festgelegt wurde. Obwohl der Wirkstoff für eine lokale Wirkung im Darm entwickelt wurde und eine recht große Molekülmasse besitzt, werden nach oraler Einnahme Blutspiegel von 30–100 ng/l Fidaxomicin und Metaboliten erreicht (Tab. A07AA-1) [9]. Das Ausmaß der systemischen Aufnahme schwankte bei Gesunden um mehr als 25 % [6]. Nach Einnahme mit Nahrung liegen die Blutspiegel etwa 22 % niedriger als bei Nüchterneinnahme, die Bioverfügbarkeit blieb unverändert.

Tab. A07AA-1: Pharmakokinetische Parameter von Fidaxomicin (nach [6]).

Bioverfügbarkeit	0,2–3 %
T_{max}	1–2 h
$t_{1/2}$	9,64 h

Verteilung: Die Plasmaeiweißbindung beträgt 97,8 %, bzw. 96,1 % (Desisobutyryl-Metabolit). Die Bildung des Metaboliten ist nicht CYP-abhängig. Der systemisch aufgenommene Anteil des Wirkstoffs wird über die Galle wieder sezerniert. In den Zulassungsstudien wurden bei den 12 Patienten, die eine Leberfunktions-

störung 2. Grades hatten, etwa die doppelten Blutspiegel für Fidaxomicin und seinen Metaboliten gefunden. Auch bei Patienten mit chronischer Leberzirrhose waren die Werte deutlich erhöht [6].

Metabolismus: Es ist bisher nicht geklärt, ob der Hauptmetabolit OP-1118 (Desisobutyryl-Fidaxomicin) bereits im Darm oder erst nach der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt gebildet wird. Die maximalen Blutspiegel von OP-1118 wurden bei erkrankten Personen gefunden und lagen mit 871 ng/ml deutlich über denen von Fidaxomicin (237 ng/ml). Bei gesunden Probanden wurden deutlich niedrigere Werte gefunden (77,4 ng/ml bzw. 28,9 ng/ml). Ob bei Entzündungen des Magen-Darm-Trakts wegen der gestörten Barrierefunktion grundsätzlich eine höhere Aufnahme stattfindet, ist aber nicht geklärt. 10 µg/ml Fidaxomicin zeigt eine geringe Hemmung einzelner CYP-Enzyme. Da dieser Wert nahe an der Löslichkeitsgrenze liegt, dürften entsprechende Effekte ohne klinische Bedeutung sein. OP-1118 erreicht aber im Gastrointestinaltrakt Konzentrationen, die auf CYP3A4 hemmend wirken können. Fidaxomicin hemmt das P-Glykoprotein (P-GP) mit einer IC_{50} von 2,74 µg/ml. Fidaxomicin und OP-1118 werden vom Efflux-Transporter P-GP aktiv sezerniert. Dieser Effekt ist durch Ciclosporin A (*Sandimmun*® u. a.) und Ketoconazol (*Nizoral*® u. a.) hemmbar [6]. Der Effekt anderer Transportproteine wie das Organische Anionen Transport Protein (OATP), *Breast Cancer Resistance Protein* (BRCP, auch ABCG2) und *Multidrug Resistance-Related* Protein (MRP) wird als leicht bis mittelstark eingeschätzt [6].

Ausscheidung: Weniger als 1 % wird über den Urin ausgeschieden. In den Faeces werden 93 % strukturverwandte Verbindungen wiedergefunden. Davon sind 1/4 Fidaxomicin und 2/3 der Hauptmetabolit OP-1118. Die Halbwertszeit liegt bei 8–10 Stunden, Fidaxomicin ist im Stuhl bis zu 5 Tage lang bestimmbar. Da die Konzentrationen des Wirkstoffs in den Faeces unabhängig vom Therapieerfolg mehrere Zehnerpotenzen über der minimalen Hemmkonzentration liegt [9], kann dieser Werte nicht zur Kontrolle der Therapie genutzt werden. Wegen des kurzfristigen Einsatzes und der vorwiegend auf den Magen-Darm-Trakt begrenzten Wirksamkeit und Verteilung, wurden nicht alle pharmakokinetischen Daten erhoben. Die Erhebung von klinischen Daten zu den Effekten auf weitere Transportproteine wie MRP2, OATP und BRCP wurde von der Zulassungsbehörde nachgefordert.

Klinische Prüfung. In einem offenen Vergleich von drei Fidaxomicindosierungen gegen Vancomycin an 33 Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion und fünf gesunden Probanden wurde die Menge von Bacterioides-Spezies als Marker für die normale Darmflora untersucht [7]. Während bei Vancomycin nach den zehn Behandlungstagen der Bacterioides-Gehalt auf die Hälfte abgefallen war, stieg er unter Fidaxomicin leicht, aber nicht signifikant an. Der Anteil von Patienten ohne nachweisbaren Cytotoxin-B-Spiegel war bei Fidaxomicin deutlich niedriger (1/27 gegenüber 3/8). Sowohl bei Vancomycin (28 %), als auch bei Fidaxomicin (17 %) gab es aber auch Fälle, in denen keine Bacterioides-Spezies mehr nachweisbar waren. Die Wirkung von Fidaxomicin ist in der Mehrzahl der Fälle mit einer geringeren Beeinflussung der physiologischen Darmflora verbunden.

Für die Zulassung wurden zwei klinische Studien durchgeführt (Tab. A07AA-2). Die erste Phase-III-Studie wurde von 2006 bis 2008 an 629 Patienten in den USA und Kanada durchgeführt [9].

Tab. A07AA-2: Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien zu Fidaxomicin (nach [9, 10]).

	Patientenzahl	Klinische Heilung	Wiederauftreten nach klinischer Heilung [% der geheilten Patienten/% der behandelten Patienten]	Heilung/Heilung ohne Wiederauftreten von Durchfall: Number needed to treat (NNT)
Fidaxomicin	287	253 (88,2 %)	39 (15,4 %/13,6 %)	1,13/1,34
Vancomycin	309	265 (85,8 %)	67 (25,3 %/21,7 %)	1,16/1,56
Fidaxomicin	252	221 (87,7 %)	28 (12,7 %/11,1 %)	1,14/1,30
Vancomycin	257	223 (86,8 %)	60 (26,9 %/23,3 %)	1,15/1,58

Die zweite Phase-III-Studie wurde mit vergleichbarem Design zwischen 2007 und 2009 in Nordamerika und Europa an 535 Patienten durchgeführt, wobei auch hier mehr als 60 % der Patienten aus den USA und Kanada stammten [10]. Zielgruppe waren Patienten, die zum Bezugszeitpunkt eine akute Diarrhö (> 3 × tgl.) bei gleichzeitigem Nachweis von Clostridien-Toxinen im Stuhl hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit mehr als einer Clostridien-assoziierten Diarrhö (Mehrfachrezidive) in den letzten drei Monaten sowie Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Behandlungsziel war die Beseitigung der Durchfallhäufigkeit, als Rezidiv wurde das Wiederauftreten von mehr als drei Durchfällen 24 Stunden nach Therapieende mit der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung innerhalb von 30 Tagen definiert. Die Auswertung erfolgte als modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Auswertung, da Patienten mit direkt vor Therapiebeginn negativ ausgefallenem Toxintest und Patienten ohne akuten Durchfall erst nach der Randomisierung von einer Behandlung ausgeschlossen und auch nicht ausgewertet wurden. In der ersten Studie [9] war der Anteil dieser Patienten in beiden Gruppen (Fidaxomicin und Vancomycin) mit etwa 5 % vergleichbar, in der zweiten Studie wurden im Fidaxomicin-Arm mehr als doppelt so viele Patienten wie in der Kontrollgruppe nach der Randomisierung zur Verhinderung einer statistischen Verzerrung ausgeschlossen [10].

Endpunkt war die klinische Heilung zwei Tage nach Beendigung der Therapie. Als sekundäre Endpunkte wurden einerseits das Wiederauftreten von C. difficile-Infektionen in der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase und der Anteil von Patienten ohne erneute Infektion festgelegt.

Während die klinische Wirksamkeit von Fidaxomicin mit der von Vancomycin vergleichbar war, zeigte die erste Studie in der Fidaxomicin-Gruppe in deutlich weniger Fällen ein Wiederauftreten von Clostridium-difficile-Infektionen [9]. Die Hemmwirkung nach Beendigung der Therapie (postantibiotischer Effekt) war abhängig vom Erregerstamm. Beim NAP1/BI/027-Stamm waren die Rezidivraten von Fidaxomicin und Vancomycin vergleichbar, bei den anderen Clostridium-Stämmen bewirkte Fidaxomicin signifikant weniger Rückfälle (7,8 %) als Vancomycin (25,5 %) bezogen auf die erfolgreich behandelten Patienten.

In der zweiten Studie mit vergleichbarem Design konnte die Nichtunterlegenheit ebenfalls belegt werden. Leider wurden keine Stratifizierung und keine Auswertung hinsichtlich der Effekte bei den verschiedenen Erregerstämmen vorge-

nommen. Der in der ersten Untersuchung bereits auffällige Stamm NAP1/BI/027 war bei den Patienten aus Nordamerika zu 46 % vertreten, während er bei den europäischen Patienten nur bei jedem Zehnten vorhanden war (Abb. A07AA-2).

Die Feststellung, dass bei den anderen, in Europa häufigeren Stämmen ein besseres Ansprechen auf Fidaxomicin erkennbar war, bestätigte sich auch hier: Der klinische Erfolg der 10-Tage-Behandlung war zwar vergleichbar, die Rückfallquoten für Fidaxomicin jedoch mit 9 % in Europa erkennbar niedriger als in den USA und Kanada mit 15 %. Bei Vancomycin war dieser Effekt mit 23 % (Europa) gegenüber 29 % (USA/Kanada) ähnlich (Abb. A07AA-3). In diesen Unterschieden spiegeln sich nicht nur die verschiedenen Erregerempfindlichkeiten wider, auch die Behandlungsmethoden waren zwischen diesen Regionen nachweislich nicht gleich (z. B. geringerer Antibiotikaeinsatz in Europa).

Eine nachträgliche Auswertung zeigte in den Fällen von begleitender Antibiotikagabe in beiden Zulassungsstudien eine bessere Wirksamkeit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin sowohl bei den Heilungsraten (90 % vs. 79,4 %), als auch bei der Verringerung des Wiederauftretens von CDI (16,9 % vs. 29,2 %) [8].

Die Nichtunterlegenheit einer Dosierung von Fidaxomicin 200 mg/12 h gegenüber Vancomycin in einer Dosierung von 125 mg/6 h über zehn Tage konnte in beiden Untersuchungen belegt werden. Die begleitende Antibiotikagabe ist aber bei der Randomisierung der Patienten nicht berücksichtigt worden (Stratifizierung). Ein therapeutischer Vorteil kann deshalb aus der erreichten statistischen Signifikanz unter Antibiotikagabe nicht abgeleitet werden.

Unerwünschte Wirkungen. In einzelnen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Eine schon bestehende Makrolid-Allergie steigert möglicherweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Reaktionen. Effekte auf die QT-Zeit wurden in der klinischen Prüfung nicht beobachtet [6]. Andere typische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet.

Arzneimittelwechselwirkungen. In den Veröffentlichungen zu den Zulassungsstudien sind keine Wechselwirkungen berichtet worden [9, 10]. Trotzdem sind aus der Pharmakokinetik des Wirkstoffs zwei potentielle Risiken ableitbar. Wegen der bekannten Beteiligung des Transportproteins P-Glykoprotein (P-GP) an der Verteilung des Arzneistoffs wird in der Fachinformation vor einer Kombination mit dessen Substraten gewarnt. Dies betrifft z. B. Ciclosporin (*Sandimmun*® u. a.), Digoxin (*Lanicor*® u. a.), Makrolid- und Azol-Antiinfektiva und Verapamil (*Isoptin*® u. a. [1, 6]).

Der Hauptmetabolit OP-1118 erreicht im Gastrointestinaltrakt Konzentrationen, in denen eine CYP3A4-Hemmung möglich ist [6]. Damit könnte die Kinetik von Wirkstoffen, die im Magen-Darm-Trakt einer Aktivierung unterliegen, beeinflusst werden.

Wirtschaftliche Aspekte. Die Therapie mit Fidaxomicin kostet 1909,60 €. Die Kosten für die Vergleichstherapie bei milden behandlungspflichtigen Verläufen (Metronidazol) liegen bei 15,14 € bis 25,54 €. In dieser Indikation wurde kein Zusatznutzen gesehen. Für schwere und/oder rekurrente Krankheitsverläufe von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen ist der Therapiestandard Vancomycin (Therapiekosten zwischen 376,83 € und 1130,49 €). Bei diesen kompliziert-

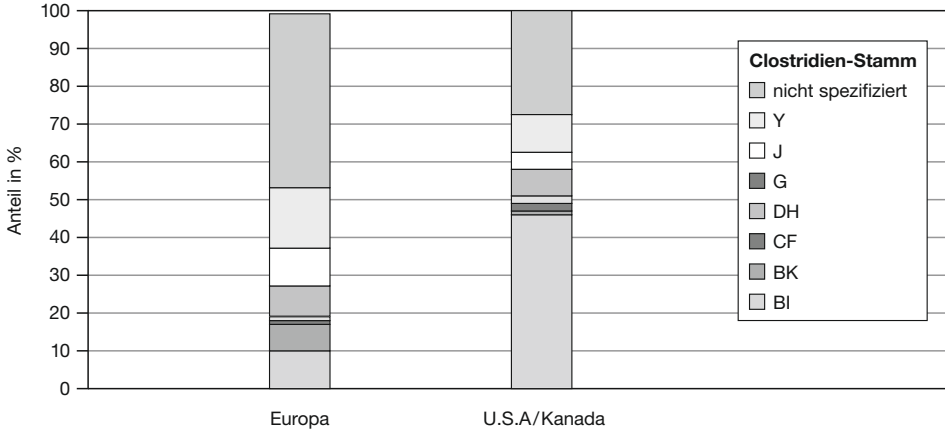


Abb. A07AA-2: Verteilung der Erregerstämme EU (n = 135) und USA/Kanada (n = 242) in der Zulassungsstudie OPT-80–004 (nach [10]). Insbesondere der mit mehr klinischen Komplikationen verbundene Stamm BI ist in Nordamerika deutlich häufiger vertreten.

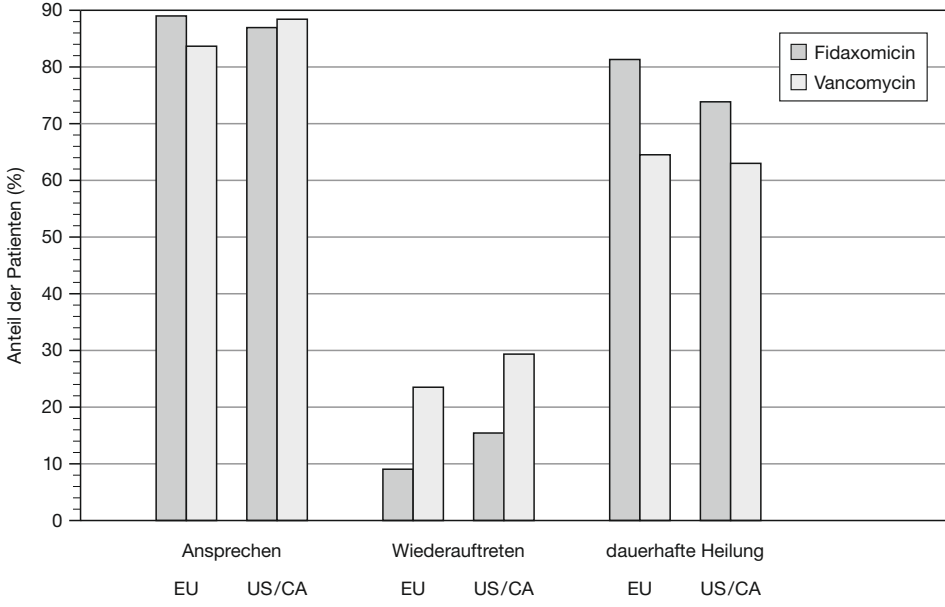


Abb. A07AA-3: Geographische Verteilung der Therapieerfolge mit Vancomycin oder Fidaxomicin (nach [10]). Dargestellt sind die Anteile der jeweiligen Gruppe an der Gesamtpatientenzahl.
„Ansprechen“: Fälle mit klinischem Erfolg direkt nach der Behandlung unabhängig vom weiteren Verlauf.

teren Verläufen wurde gegenüber Vancomycin ein beträchtlicher Zusatznutzen erkannt [2].

Angesichts der statistischen Nichtüberlegenheit gegenüber den Therapiealternativen und des nur geringen Vorteils bei der Rückfallrate bei gleichzeitig deutlich höheren Therapiekosten sind die Empfehlungen, den neuen Wirkstoff nur in begründeten Einzelfällen bei nicht ausreichenden Erfolgsaussichten der Standardtherapie einzusetzen, nachvollziehbar.

Literatur

[1] Astellas (2014) Fachinformation *Dificlir*®.

[2] Bundesministerium für Gesundheit (2013) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach§ 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fidaxomicin. BAnz v. 2.8.2013.

[3] Haute Autorité de Santé (2012) Dificlir (fidaxomicine), antibiotique. Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de la diarrhée, documentée à *Clostridium difficile*. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/dificlir_synthse_17102012_ct12235.pdf.

[4] Scottish Medicines Consortium (2012) Fidaxomicin 200 mg film-coated tablets (Dificlir®) SMC No. (791/12) www.scottishmedicines.org/files/advice/fidaxomicin_Dificlir_FINAL_June_2012_for_website_new.pdf.

[5] Glaus F, Altmann K-H (2015) Total synthesis of the tiacumicin B (Lipiarmycin A3/Fidaxomicin) aglycone. Angew Chem Int Ed 54: 1937–1941.

[6] European Medicines Agency (2011) Assessment report. Dificlir. Fidaxomicin. Procedure No. EMEA/H/C 2087 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf.

[7] Louie TJ, Emery J, Krulicki W et al. (2009) OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of Bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 53: 261–263.

[8] Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. (2011) Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 53: 440–442.

[9] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. (2011) Fidaxomicin versus Vancomicin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 364: 422–431.

[10] Cornely AO, Crook DW, Esposito R et al. (2012) Fidaxomicin versus vancomicin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 12: 281–289.

[11] Robert Koch Institut (2011) RKI-Ratgeber für Ärzte: Clostridium difficile www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.

[12] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin. Microbiol. Infect 20 (Suppl 2): 1–26 www.escmid.org/escmid_library/medical_guidelines/escmid_guidelines/.

A Alimentäres System und Stoffwechsel

A10 Antidiabetika

A10B Antidiabetika, exkl. Insuline

A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline

Thomas Beck

Übergewicht und Diabetes weltweit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat in ihrem Global Status Report 2014 auf die vielfach bestätigte enge kausale Verbindung zwischen Übergewicht und Fettleibigkeit mit einem Body-Mass-Index von $\geq 25\,kg/m^2$ und $\geq 30\,kg/m^2$ auf der einen und Diabetes mellitus Typ 2 auf der anderen Seite hingewiesen [1]. Die Prävalenz für Fettleibigkeit hat sich demnach zwischen 1980 und 2014 verdoppelt und betrifft 11 % der Männer und 15 % der Frauen weltweit, also insgesamt ungefähr 500 Millionen Menschen. Alleine in Europa, den östlichen Mittelmeerregionen, der arabischen Halbinsel außer Jemen sowie in Süd- und Nordamerika sind ungefähr über 50 % der Frauen übergewichtig und 25 % fettleibig, während auch der Anteil der fettleibigen Männer in Nordamerika, der arabischen Halbinsel außer Jemen sowie in Australien ≥ 25 % der Männer fettleibig sind. Es erstaunt daher nicht, dass auch die Prävalenz von Diabetes Typ 2 hohe Werte in deckungsgleichen Regionen erreichen: das kombinierte Merkmal „Nüchternblutzucker von >7 mmol/l/Therapie mit Antidiabetika/Diabetesdiagnose in der Anamnese“ erreicht bei Männern und bei Frauen in Libyen, Ägypten und auf der arabischen Halbinsel eine Prävalenz von 15 % bis >17 %, aber auch in Nord- und Südamerika sowie in Eurasien Werte von <8 % bis 15 % [1].

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Entwicklung von Antidiabetika auf einen außerordentlich großen Markt abzielt. So wird im Jahre 2012 ein weltweiter Umsatz mit Antidiabetika von 35,6 Mrd. USD genannt, mit jährlichen Steigerungsraten von 9 % und einer Umsatzerwartung für das Jahr 2017 von 55,3 Mrd. USD [2].

Therapieoptionen. Die weite Palette der Wirkprinzipien zur Behandlung des Diabetes außer Insulin umfasst derzeit:

- Biguanide wie Metformin (*Glucophage*® u. a.), dessen Wirkweise nicht auf der Verstärkung der Insulinsekretion beruht;
- α-Glucosidasehemmer wie Acarbose (*Glucobay*® u. a., siehe Neue Arzneimittel 1990/91, S. 62 ff.) oder Miglitol (*Diastabol*®, siehe Neue Arzneimittel Band 14, S. 69 ff.);
- PPAR (***P**eroxisomal **P**roliferator **A**ctivated **R**eceptor*)-γ-Agonisten (Glitazone) wie Pioglitazon (*Actos*®, siehe Neue Arzneimittel Band 14, S. 92 ff.), mit eng gefasster Therapieleitlinie wegen ungünstiger Nutzen/Risiko-Bewertung;
- β-zytotrop wirkende Substanzen wie Sulfonylharnstoffe z. B. Glibenclamid (*Euglucon N*® u. a.), Gliclazid (*Diamicron Uno*®), Glimepirid (*Amaryl*® u. a., siehe Neue Arzneimittel Band 11, S. 165 ff.) oder Gliquidon (*Glurenorm*®) sowie die Glinide Nateglinid (*Starlix*®, siehe Neue Arzneimittel

Band 14, S. 115 ff.) und Repaglinid (*NovoNorm*® u. a., siehe Neue Arzneimittel Band 14, S. 103 ff.);
- Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Hemmer wie Saxagliptin (*Onglyza*®, siehe Neue Arzneimittel Band 21, S. 17 ff.), Sitagliptin (*Januvia*® u. a., siehe Neue Arzneimittel Band 18, S. 11 ff.) und Vildagliptin (*Galvus*®, siehe Neue Arzneimittel Band 19. S. 71 ff.);
- GLP-1-Analoga wie Exenatid (*Byetta*®, *Bydureon*®, siehe Neue Arzneimittel Band 18, S. 23 ff.), Liraglutid (*Victoza*®, siehe Neue Arzneimittel Band 21, S. 45 ff.), oder Lixisenatid (*Lyxumia*®, siehe S. 37 ff.), Albiglutid (*Eperzan*®, siehe S. 56 ff.) oder Dulaglutid (*Trulicity*®, siehe S. 65 ff.);
- Inhibitoren des Natrium Glucose-Cotransporter2 (**S**odium **G**lucose **L**inked **T**ransporter2, SGLT2) wie Dapagliflozin (*ForXiga*®, siehe S. 25 ff.), Canagliflozin (*Invokana*®, siehe S. 44 ff.).

Surrogatparameter. Die Wirksamkeit einer Therapie kann bestimmt werden mithilfe von:
- Surrogatparametern oder durch
- patientenrelevante Endpunkte.

Surrogatparameter sind stets Ersatz- und Hilfsmittel für patientenrelevante Endpunkte. Surrogatparameter bei der Therapie des Diabetes Typ 2 sind Blutglucose oder HbA_{1c}-Wert, während patientenrelevante Endpunkte bei der Therapie des Typ-2-Diabetes beispielsweise die Mortalität oder das Auftreten typischer Langzeitkomplikationen wie periphere Durchblutungsstörungen und Neuropathie („Diabetischer Fuß“), die diabetische Retinopathie als häufigste Erblindungsursache des mittleren Lebensalters in den Industrieländern und die diabetische Nephropathie umfassen.

Surrogatparameter sind in der Regel einfach und preiswert zu bestimmen, sie sprechen zudem auch rasch auf die jeweilige Therapie an. Sollen den Surrogatparametern eine wirkliche klinisch-therapeutische Bedeutung und damit ein aussagekräftiger Stellenwert für den patientenrelevanten Endpunkt zugeschrieben werden, dann muss eine enge Korrelation zwischen dem Surrogatendpunkt und dem patientenrelevanten Endpunkt gesichert sein.

Patientenrelevante Parameter und Diabetes. Die große Palette der oben genannten Therapiemöglichkeiten bei Diabetes Typ 2 schrumpft erheblich zusammen, wenn man die Wirksamkeit anhand von patientenrelevanten Endpunkten betrachtet. Erst kürzlich wurde in einer retrospektiven Analyse klinischer Studien darauf hingewiesen, dass bisher nur 6 randomisierte klinische Studien existieren, die die Wirksamkeit einer blutglucosesenkenden Pharmakotherapie vs. einer Vergleichskohorte unter Placebo oder ohne Therapie in Bezug auf die diabetischen Komplikationen untersucht haben [3]. Glibenclamid scheint zwar in einer elfjährigen Studie eine Senkung der Häufigkeit diabetischer Komplikationen bewirkt zu haben, jedoch ohne eine Senkung der Mortalität in der Glibenclamid-Kohorte. In dreijährigen Studien konnten Pioglitazon, Saxagliptin und Alogliptin (*Vipidia*®, in Deutschland nicht im Handel) keine Verminderung diabetischer Komplikationen bewirken. Einzig Metformin ist offenbar in der Lage, die Mortalität von Diabetikern Typ II zu senken [3].

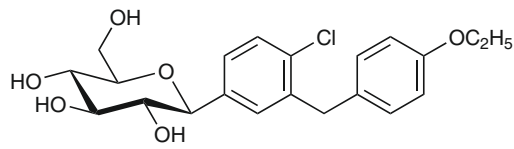
Literatur

[1] World Health Organisation (2014) Global status report on noncommunicable diseases. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1.
[2] Feldgen D (2014) Im Diabetikermarkt lockt hohes Wachstum. Finanz und Wirtschaft v. 25.3.2014.
[3] Redaktion (2015) Hypoglycaemic therapy in type II diabetes. Prescrire International 24: 103–106.

Achim Jatkowski

Dapagliflozin

ForXiga®; in Xigduo®



A10BX09

A/C

Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz. Nach derzeitiger Datenlage keine oder nur marginale Unterschiede zu bereits eingeführten Präparaten.

Wertende Zusammenfassung. Dapagliflozin ist ein spezifischer Inhibitor des Na^+-abhängigen Glucosetransporters 2 (SGLT2: *Sodium-dependent Glucose Linked Transporter 2*) und hemmt dadurch die Glucoserückresorption in der Niere; die Folge ist eine vermehrte Glucosurie. Es ist das erste Antidiabetikum mit diesem Wirkprinzip. Die Wirksamkeit wurde bisher nur anhand des Surrogatparameters HbA_{1c}-Verbesserung gezeigt. Der Effekt auf den HbA_{1c} liegt in ähnlicher Größenordnung wie der von anderen oraler Antidiabetika (HbA_{1c}-Verbesserung um etwa 0,5–0,7 Prozentpunkte) und zwar sowohl in der Mono- als auch als Teil einer Zweifachtherapie (auch mit Insulin). Daneben bewirkt die neue Substanz eine leichte Gewichts- und Blutdruckreduktion, die zumindest zum Teil auf einen diuretischen Effekt durch die Glucosurie zurückzuführen ist. Endpunktstudien für Mortalität oder Diabetes-Komplikationen liegen nicht vor.

Dapagliflozin ist bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*) von 60 ml/min/1,73 m^2 zugelassen. Bei schwerer Leberinsuffizienz soll mit reduzierter Dosis begonnen werden.

Wesentliche Nebenwirkungen sind Genital- und Harnwegsinfekte, Hypoglykämien (nur in Kombination mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und bei älteren Patienten Hypovolämie und Elektrolytstörungen. Das Tumorrisiko unter Dapagliflozin ist ungeklärt und wird für die bisherige Anwendungsdauer als gering eingeschätzt. SGLT2-Hemmer wie Dapagliflozin können schwere, auch atypisch verlaufende Ketoazidosen auslösen. Für eine Anwendungsdauer von mehr als fünf Jahren gibt es keine Erfahrungen mit Dapagliflozin.

Der Einsatz von Dapagliflozin sollte als *Add-on*-Therapie auf Fälle beschränkt bleiben, bei denen entweder Metformin oder Sulfonylharnstoffe nicht in Frage kommen, z. B. wenn Metformin nicht vertragen wird und Sulfonylharnstoffe zu Hypoglykämien oder inakzeptabler Gewichtszunahme führen. Die Kosten für Dapagliflozin in Deutschland lagen wesentlich über denen für Metformin oder Sulfonylharnstoffe; zum Beispiel ist Dapagliflozin je nach Dosis bis zu 57-mal so teuer wie Glibenclamid. Der Preis lag in der gleichen Größenordnung wie der einiger Gliptine. Nachdem der Gemeinsa-