



Fricke / Beck

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen

BAND 22

wvbg

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

WVG

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 verriet 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 Vorgehens¹;
- 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-

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

lichkeit einer unabhängigen wissenschaftlichen Prüfung darstellen²;

- 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

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

³Trendelenburg (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 (<i>Constella</i> [®])	3
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	
A07A	Intestinale Antiinfektiva	
A07AA	Antibiotika	11
A07AA12	Fidaxomicin (<i>Difclir</i> [®])	13
A10	Antidiabetika	
A10B	Antidiabetika, exkl. Insuline	
A10BX	Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	23
A10BX09	Dapagliflozin (<i>ForXiga</i> [®] ; in <i>Xigduo</i> [®])	25
A10BX10	Lixisenatid (<i>Lyxumia</i> [®])	37
A10BX11	Canagliflozin (<i>Invokand</i> [®] ; in <i>Vokanamet</i> [®])	44
A10BX13	Albiglutid (<i>Eperzan</i> [®])	56
A10BX14	Dulaglutid (<i>Trulicity</i> [®])	65

C KARDIOVASKULÄRES SYSTEM

C01	Herztherapie	
C01B	Antiarrhythmika, Klasse I und III	
C01BG	Antiarrhythmika, Klasse III	73
C01BG11	Vernakalant (<i>Brinavess</i> [®])	77
C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	
C10A	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	
C10AX	Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	91
C10AX12	Lomitapid (<i>Lojuxta</i> [®])	93

G	UROGENITALSYSTEM UND SEXUALHORMONE	
G04	Urologika	
G04B	Andere Urologika, inkl. Spasmolytika	
G04BD	Mittel bei häufiger Blasenentleerung	111
G04BD12	Mirabegron (<i>Betmiga</i> [®])	114
G04	Urologika	
G04B	Andere Urologika, inkl. Spasmolytika	
G04BX	Andere Urologika	125
G04BX14	Dapoxetin (<i>Prilegy</i> [®])	127
J	ANTIINFEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	
J07	Impfstoffe	
J07B	Virale Impfstoffe	
J07BK	Varicella Zoster Impfstoffe	139
J07BK02	Zoster Virus (lebend, abgeschwächt) (<i>Zostavax</i> [®])	143
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	
L01	Antineoplastische Mittel	
L01X	Andere antineoplastische Mittel	
L01XC	Monoklonale Antikörper	157
L01XC10	Ofatumumab (<i>Arzerra</i> [®])	163
L01	Antineoplastische Mittel	
L01X	Andere Antineoplastische Mittel	
L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren	181
L01XE11	Pazopanib (<i>Votrient</i> [®])	187
L01XE12	Vandetanib (<i>Caprelsa</i> [®])	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 (<i>Prolia</i> [®] , <i>Xgeva</i> [®])	219
N	NERVENSYSTEM	
N03	Antiepileptika	
N03A	Antiepileptika	

N03AX	Andere Antiepileptika	233
N03AX22	Perampanel (<i>Fycompa</i> [®])	245
N05	Psycholeptika	
N05C	Hypnotika und Sedativa	
N05CM	Andere Hypnotika und Sedativa	261
N05CM18	Dexmedetomidin (<i>Dexdor</i> [®])	264
N07	Andere Mittel für das Nervensystem	
N07X	Andere Mittel für das Nervensystem	
N07XX	Andere Mittel für das Nervensystem	279
N07XX05	Amifampridin (<i>Firdapse</i> [®])	282
N07XX07	Fampridin (<i>Fampyra</i> [®])	292
N07XX08	Tafamidis (<i>Vyndaqel</i> [®])	303
<hr/>		
R	RESPIRATIONSTRAKT	
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	
R03B	Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	
R03BB	Anticholinergika	311
R03BB05	Aclidiniumbromid (<i>Bretaris</i> [®] , <i>Genuair</i> [®] , <i>Eklira</i> [®] , <i>Genuair</i> [®])	313
R07	Andere Mittel für den Respirationstrakt	
R07A	Andere Mittel für den Respirationstrakt	
R07AX	Andere Mittel für den Respirationstrakt	319
R07AX02	Ivacaftor (<i>Kalydeco</i> [®])	323
R07AX30	Lumacaftor (<i>in Orkambi</i> [®])	338
<hr/>		
V	VARIA	
V03	Alle übrigen Mittel	
V03A	Alle übrigen therapeutischen Mittel	
V03AE	Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und der Hyperphosphatämie	351
V03AE06	Colestilan (<i>BindRen</i> [®])	354
<hr/>		
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: Zustimmungende 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

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

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

- 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.

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 Klassifikationschema 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 m².

- 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 Wirkprin-

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.

zipien 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-

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, CO₂-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 nicht-medikamentöse 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 abdominalen Schmerzen und der Stuhlfrequenz unter Inkaufnahme von häu-

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

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 Herzkreislauf-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, wengleich 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 kei-

ne 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-Wirkungsprofil 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)

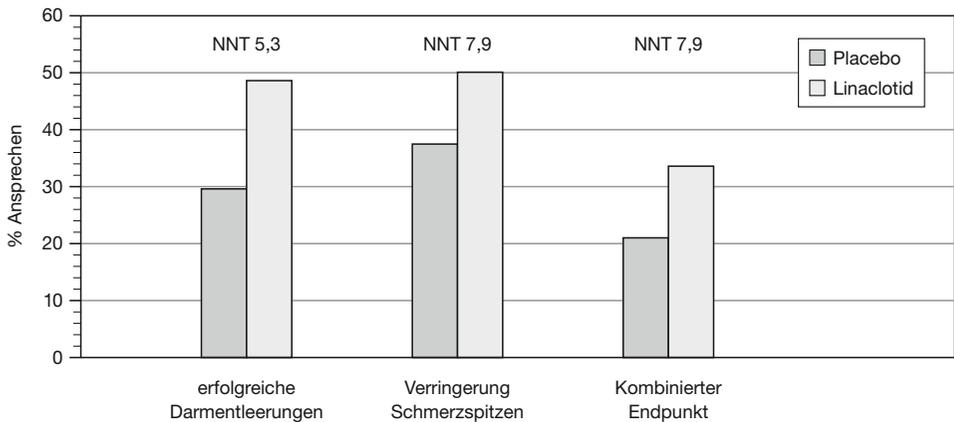


Abb. A06AX-1: Klinische Wirkung von Linaclotid im Vergleich zu Placebo anhand der Parameter „Erfolgreiche Darmentleerungen“, „Verringerung der Schmerzspitzen“ und des kombinierten Endpunktes in Studie [9]. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die das jeweilige Zielkriterium erreichten; N = 405.

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 Therapieerfolg 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. Studienabbrucher wegen Durchfällen traten in 4,5 % (Linaclotid) vs. 0,2 % (Placebo) auf. Studienabbrucher 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 Adsorbentien (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) Linaclo- tide hard capsules, 290 micrograms (Constella) SMC No. (869/13) [www.scottishmedicines.org/files/advice/ linaclo tide__Constella_FINAL_May_2013. doc_for_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org/files/advice/linaclo tide__Constella_FINAL_May_2013. doc_for_website.pdf).
- [4] Redaktion Prescrire (2014) Linaclo tide. 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 linaclo tide, 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) Linaclo tide 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: linaclo tide. 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 Linaclo- tid. *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 linaclo tide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*; 107: 1714–1724.
- [10] Rao S, Quigley EM, Shiff SJ et al. (2014) Ef- fect of linaclo tide on severe abdominal symp- toms in patients with irritable bowel syn- drome with constipation. *Clin Gastroenterol Hepa- tol* 12: 616–623.
- [11] Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. (2012): Linaclo tide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double- blind, placebo-controlled trial to evaluate effica- cy and safety. *Am J Gastroenterol* 107: 1702– 1712.
- [12] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. (2011) S3-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gas- troenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsel- krankheiten (DGVS) „Reizdarmsyndrom: De- finition, Pathophysiologie, Diagnostik und The- rapie“ vom 01.10.2010, AWMF-Nr. 021–016 www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-016. html.
- [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemein- samen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linaclo tid vom 17. Oktober 2013 www.g-ba.de/downloads/40-268-2528/2013- 10-17_AM-RL-XII_Linaclo tid_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