

Arzneimittelinformationen kurz gefasst

Von Claudia Reinke

Antibiotikamix tötet multiresistente Staphylokokken (MRSA)

In Kliniken und Pflegeeinrichtungen sind MRSA-Keime weitverbreitet und als Verursacher nosokomialer Infektionen gefürchtet, da sie bei anderweitig erkrankten oder immungeschwächten Patienten gefährliche Komplikationen auslösen können. Amerikanische Wissenschaftler haben nun einen Antibiotikacocktail entdeckt, mit dem sich diese Bakterien erfolgreich bekämpfen lassen.

Das Akronym MRSA stand ursprünglich für «Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus», wird im klinischen Sprachgebrauch aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenz der MRSA-Stämme heute als «multiresistenter Staphylococcus aureus» interpretiert. In der Tat hat sich gezeigt, dass diese Bakterienstämme inzwischen verschiedene Resistenzgene tragen, die ihnen

eine breite Antibiotikaimmunität verleihen, darunter zum Beispiel sämtliche Betalactamsubstanzen. Die wenigen noch wirksamen Reserveantibiotika haben oft schwere Nebenwirkungen und sind mit der Zeit auch resistenzgefährdet. Andere Behandlungsmöglichkeiten sind daher gefragt.

Dreimal unwirksam gibt einmal hocheffizient

Amerikanische Forscher haben sich nun offenbar erfolgreich an diese Aufgabe gemacht. Nach der genetischen Analyse von 73 MRSA-Stämmen untersuchten sie die bakterizide Wirkung eines Cocktails aus drei gegen MRSA seit Langem unwirksamen Substanzen aus der Gruppe der Betalactamantibiotika. Die drei Wirkstoffe Meropenem, Piperacillin und Tazobactam zeigten in der

Kombination eine hocheffiziente, synergistische Wirkung, wie Tierversuche mit MRSA-infizierten Mäusen ergaben. Während die Tiere sonst kaum einen Tag überlebten, konnten sie durch Einsatz der Antibiotikakombination geheilt werden. Für die überlisteten Bakterien wird jetzt die Resistenzentwicklung schwieriger werden und längere Zeit in Anspruch nehmen – ein Vorteil, der vorsichtig optimistisch stimmt. Da die drei Antibiotika unter anderem auch von der Swissmedic seit Längerem bereits zugelassen sind, könnte die Wirkstoffkombination beim Menschen relativ rasch eingesetzt werden.

Literatur:

Gonzales PR, Pesesky MVV, Bouley R, Ballard A, et al.: Synergistic, collaterally sensitive β -lactam combinations suppress resistance in MRSA. Nat Chem Biol 2015; doi: 10.1038/nchembio.1911.

Eisenmangeltherapie mit Ferinject® schützt Herzinsuffizienzpatienten vor kardiovaskulären Ereignissen

Eisenmangel ist eine häufige Komplikation bei vielen Krankheiten. Auch bei Herzinsuffizienz ist diese Mangelerkrankung weitverbreitet und kann für die Betroffenen trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie ausgesprochen belastend werden. Wie eine kürzlich vorgestellte Metaanalyse zeigt, verbessert die Behandlung des Eisenmangels nicht nur die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität dieser Patienten, sondern kann zudem vor kardiovaskulär bedingter Rehospitalisierung oder Mortalität schützen.

Eine am ESC 2015 vorgestellte Metaanalyse, in die die gepoolten Daten von vier abgeschlossenen plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 839 ambulanten Patienten mit systolischer chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und Eisenmangel (ID) eingeschlossen wurden, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Ferinject®-(Ferry-Carboxymaltose-)Behandlung.

In diesen vier Studien (FER-CARS-01, FAIR-HF, CONFIRM-HF und EFFICACY-HF) hatte sich zuvor bereits gezeigt, dass die Behandlung mit Ferinject® mit einer Steigerung der körperlichen Leis-

tungsfähigkeit, einer Besserung der Symptome und der Lebensqualität verbunden war. Gleichzeitig deutete sich an, dass die Therapie auch zu einer Verringerung der Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate führen könnte, obwohl die Studien nicht auf diese Endpunkte ausgelegt waren.

Die aktuelle Metaanalyse konnte nun bestätigen, dass die Behandlung mit Ferinject® das Risiko einer kardiovaskulär bedingten Rehospitalisierung oder Mortalität signifikant um 41 Prozent zu reduzieren vermag (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall]: 0,59, $p = 0,009$).

Quelle: Pressemitteilung Vifor Pharma Ltd., August 2015

Antidiabetikum Empagliflozin zeigt erstmals signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos – ein Durchbruch?

Mit Empagliflozin (Jardiance®), einem blutdrucksenkendem Antidiabetikum, das zu den SGLT-2-(Sodium dependent glucose transporter 2-)Hemmern gehört, hat erstmals ein oraler antidiabetischer Wirkstoff eine signifikante Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen können. Dies geht aus einer kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlichten Endpunkt-Studie hervor (1).

In die EMPA-REG-Outcome®-Studie, eine multizentrische, randomisierte und doppelblind geführte Untersuchung mit einer mittleren Laufzeit von rund 3 Jahren, wurden 7020 Typ-2-Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer Standardtherapie täglich jeweils entweder 10 oder 25mg Empagliflozin oder Plazebo. Ziel der Studie war, die Wirkung des SGLT-2-Hemmers auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu beurteilen. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde das Eintreten des Todes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen oder das Auftreten eines nicht tödlichen Herzinfarkts beziehungsweise Schlaganfalls definiert.

Empagliflozin bewirkt signifikante Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle

In der Empagliflozingruppe (in der beide Verum-Dosierungen gemeinsam ausgewertet wurden) kam es während der Studienperiode bei 10,5 Prozent der Patienten (490 von 4687 Probanden) zu Herzinfarkt, Schlaganfall oder einem kardiovaskulär bedingten Tod; unter Plazebo waren dagegen 12,1 Prozent der Probanden (282 von 2333) betroffen, was einer relativen Risikoreduktion von 14 Prozent entspricht. Eine genauere Analyse des primären Endpunkts ergab, dass sich die Risikoreduktion weniger durch eine Verringerung der Herzinfarkt- oder Schlaganfallhäufigkeit ergab, sondern vielmehr durch eine Abnahme kardiovaskulär bedingter Todesfälle anderer Art. Dieser Endpunkt konnte unter Empagliflozin signifikant von 5,9 (unter Plazebo) auf 3,7 Prozent ($p = 0,04$) gesenkt werden, was einer relativen Risikoreduktion von 38 Prozent entspricht. Auch die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund der Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz nahm unter Verum von 4,1 auf 2,7 Prozent beziehungsweise relativ um 35 Prozent ab. Interessant ist, dass die unterschiedliche Dosierung von Empagliflozin (10 bzw. 25 mg) hinsichtlich des kardiovaskulären Outcomes keinen wesentlichen Einfluss hatte. Im Übrigen erwies sich Empagliflozin

insgesamt als gut verträglich; erwähnt werden sollte jedoch das erhöhte Risiko von Genitalinfektionen – die mit dem Urin ausgeschiedene Glukose stellt für Bakterien eine optimale Nährlösung dar.

Herausragende Ergebnisse werfen neue Fragen auf

Unabhängige Beobachter bescheinigen den Autoren der EMPA-REG OUTCOME®-Studie ein gutes, überzeugendes Design und werten die herausragenden Ergebnisse als wegweisend für die zukünftige Diabetestherapie (2). Weiterer Untersuchungen bedarf jetzt die Klärung der Fragen, ob von einem Klasseneffekt der SGLT-2-Hemmer ausgegangen werden kann und auf welchem besonderen Wirkmechanismus (Senkung des HbA_{1c}-Wertes, des Blutdrucks oder des Körpergewichts?) der günstige Einfluss auf die kardiovaskulären Endpunkte eigentlich beruht. Jedenfalls weckt die Studie die Hoffnung, dass für herzkreislaufgefährdete Typ-2-Diabetiker ein nachweislich besserer kardiovaskulärer Schutz verfügbar sein könnte.

Literatur:

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al.; Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality on Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015 Sept 17. [Epub ahead of print].
2. Grant PJ; Empagliflozin in diabetes: A therapeutic light at the end of the cardiovascular tunnel? Diab Vasc Dis Res 2015; 12 (6):394–395.



DoXli meint:

**«Fällt der Föhn dir in die Wanne,
war das deine letzte Panne!»**

Lipidsenker Alirocumab erhält Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA

Alirocumab (Praluent®, Sanofi/Regeneron), ein Lipidsenker zur Behandlung der Hypercholinesterolämie bei Erwachsenen, hat von der europäischen Arzneimittelbehörde EMA jetzt die Zulassung erhalten. Die Substanz ist neben dem bisher nicht in der Schweiz zugelassenen Wirkstoff Evolocumab bereits der zweite Vertreter der PCSK9-Inhibitoren.

Mit dem Akronym PCSK9 wird ein Enzym bezeichnet, die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, die zu den Serinproteasen gehört. Diese Enzyme besitzen ein serinhaltiges aktives Zentrum und sind in der Lage, andere Proteine aufzu-

spalten. PCSK9 ist am Fettstoffwechsel beteiligt und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des LDL-Spiegels, da es die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zellmembran der Leberzellen reduziert, was zu einem Anstieg des LDL-Plasmaspiegels führt. Durch Hemmung dieser Enzymaktivität erhöht sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Hepatozytenmembran, sodass mehr LDL-Cholesterin aus dem Blutkreislauf gebunden und abgebaut werden kann und somit die Plasmaspiegel sinken.

Der neue Wirkstoff Alirocumab ist für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholinesterolämie oder gemischter Dyslipid-

ämie indiziert und soll entweder als Begleittherapie zu einer Diät eingesetzt werden oder in Kombination mit einem Statin allein beziehungsweise mit einem Statin plus anderen lipidsenkenden Therapeutika (falls die LDL-Zielwerte unter Statintherapie verfehlt werden), aber auch als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit anderen Lipidsenkern, wenn Statine kontraindiziert oder unverträglich sind.

Quelle:

- Pressemitteilung Sanofi/Regeneron, 28. September 2015
- Pharmazeutische Zeitung online

Apixaban bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Daten aus dem klinischen Praxisalltag belegen geringeres Blutungsrisiko

Ergebnisse aus fünf retrospektiven Analysen aus den USA, die Daten aus der Anwendungspraxis auswerten, zeigten für Apixaban ein geringeres Blutungsrisiko im Vergleich mit anderen oralen Antikoagulantien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern. Die Studienresultate wurden auf dem Kongress der ESC 2015 in London vorgestellt.

In den Studien wurde das Risiko verschiedener Blutungsereignisse, einschliesslich schwerer Blutungen, sowie Hospitalisierungen und Rehospitalisierungen aufgrund von Blutungsereignissen innerhalb von 30 Tagen im klinischen Praxisalltag für Apixaban im Vergleich zu Warfarin, Rivaroxaban und Dabigatran ermittelt.

Drei Analysen untersuchten das Auftreten schwerer Blutungsereignisse. Im Vergleich mit Warfarin oder Rivaroxaban zeigte Apixaban hier ein deutlich geringeres Risiko für schwere Blutungen; signifikante Unterschiede zu Dabigatran wurden dagegen keine festgestellt. Zwei Analysen werteten sämtliche durch Blutungsereignisse erforderlich gewordene Hospitalisierungen und Rehospitalisierungen aus, die bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit neu eingeleiteter Antikoagulationstherapie innerhalb von 30 Tagen auftraten. Auch hier zeigte sich, dass Apixaban mit einem geringeren Hospitalisierungsrisiko verbunden war, im Vergleich zu Rivaroxaban oder Dabigatran. Auch Rehospitalisierungen aufgrund von Blutungsereignissen waren unter Apixaban

seltener als bei Patienten, die Rivaroxaban erhielten; der Vergleich mit Dabigatran ergab hier keine signifikanten Unterschiede.

Einschränkend ist zu beachten, dass es zwischen den neuen oralen Antikoagulantien bisher keine direkten Vergleichsstudien zu Wirksamkeit und Sicherheit gibt. In den grossen Zulassungsstudien sind alle stets gegen den Vitamin-K-Antagonisten Warfarin getestet worden. Die Ergebnisse aus den vorliegenden fünf Analysen unterliegen einem möglichen Selektionsbias, da die Patienten nicht randomisiert wurden und bei den verglichenen Behandlungsgruppen zu Studienbeginn unterschiedliche Baseline-Charakteristika vorlagen.

Quelle:

- Medienmitteilung Bristol-Myers SquibbSA/Pfizer AG, 1. Oktober 2015